

Aus der Chirurgischen Klinik Charité Mitte / Campus Virchow-  
Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

“Auswirkungen der Tabakexposition auf das postoperative Risiko zur  
Entstehung von Anastomosenukzerationen nach laparoskopischen Roux-  
en-Y Magenbypass“

“Effects of tobacco exposure on the postoperative risk of  
marginal ulcer after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass”

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Luca Dittrich  
aus Wien (Österreich)

Datum der Promotion: 17.09.2021

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN: .....</b>	<b>9</b>
Operation .....	10
Postoperative Behandlung und Follow-up .....	12
Rauchen und Tabakkonsum .....	13
Statistische Analyse .....	14
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>24</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>25</b>
<b>7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>29</b>
<b>8. AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION .....</b>	<b>31</b>
Marginal ulcers after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: analysis of the amount of daily and lifetime smoking on postoperative risk	
Surg  Obes  Relat  Dis.  2020  Mar;16(3):389-396.  doi: 10.1016/j.soard.2019.11.022.  Epub 2019 Dec 4.	
Luca Dittrich, M.D., Marie-Valerie Schwenninger, M.D., Klaus Dittrich, M.D., Johann Pratschke, M.D., Felix Aigner, M.D., Jonas Raakow, M.D. ....	
<b>9. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST .....</b>	<b>33</b>
<b>10. DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION .....</b>	<b>34</b>
<b>11. CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>43</b>
<b>12. PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>45</b>
<b>13. DANKSAGUNG .....</b>	<b>47</b>

## Zusammenfassung

Der laparoskopische Roux-en-Y Magenbypass (LRYGB) ist weltweit eine der am häufigsten durchgeführten Operationen zur Therapie der Adipositas. Die Entstehung eines Ulkus an der Gastrojejunostomie nach erfolgtem LRYGB ist eine der wichtigsten postoperativen Komplikationen und wird durch zahlreiche Risikofaktoren beeinflusst. Der Konsum von Tabak und tabakähnlichen Produkten zeigt einen bedeutenden Einfluss in der Entwicklung eines Anastomosenulkus.

Wir führten die Datenanalyse dieser Studie in Hinblick auf die Auswirkung der Quantität der Tabakexposition auf die Entstehung eines Anastomosenulkus durch.

In diese retrospektiven Single-center Studie wurden 249 Patienten<sup>1</sup> eingeschlossen. Alle Patienten erhielten zwischen 2010 und 2015 einen LRYGB. Weiteres Einschlusskriterium war ein Follow-up von mindestens zwei Jahren. Das Hauptaugenmerk dieser Datenanalyse lag auf der Auswertung möglicher Risikofaktoren und dem zeitlichen Auftreten von Anastomosenukulationen nach LRYGB.

Insgesamt wurden bei 27 (10,8%) Patienten ein postoperatives Anastomosenulkus diagnostiziert. Der Nikotinkonsum erwies sich als statistisch signifikanter, unabhängiger Risikofaktor verglichen mit Nicht-Rauchern (4,6-fach erhöhtes Risiko) ( $p=0,003$ ). Insgesamt waren 22 (81,5%) der 27 Patienten bei denen ein Anastomosenulkus diagnostiziert wurden Raucher. Es zeigte sich eine vergleichbare Rate der Inzidenz eines Anastomosenulkus in den Gruppen der leichten, moderaten und schweren Rauchern (17,4% vs. 17,1% vs. 17,9%), gemessen am täglichen Zigarettenkonsum. Patienten in der Subgruppe der leichten Raucher mit weniger als 10 Zigaretten pro Tag zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ulkus im Vergleich zu Nicht-Rauchern (17,4% vs. 4,2%;  $p=0,027$ ). Es konnte kein signifikanter Risikounterschied für

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Plural ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf alle Personen/Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht (m/w/d).

Anastomosenukzationen zwischen ehemaligen und aktuellen Rauchern festgestellt werden (13,3% vs. 17,5%;  $p=0,685$ ).

Tabakkonsum ist, unabhängig von der täglichen oder lebenslangen Tabakexposition, in dieser Studie der einzige wesentliche Risikofaktor in der Entstehung eines Anastomosenukz. Die Raucherentwöhnung sollte präoperativ, zur Vermeidung dieser Komplikationen nach LRYGB dringend empfohlen werden.

## **Abstract**

**BACKGROUND:** The laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) is worldwide one of the most common surgical therapies for obesity. Various extrinsic and intrinsic factors seem to favour the development of marginal ulcers (MUs) at the gastrojejunal anastomosis which is one of the most common postoperative complication after LRYGB. Especially smoking seems to have an major impact on the development of MUs. **OBJECTIVE:** Literature is missing data on how much smoking influences the risk. We therefore reviewed our patients in particular regarding the quantity of their smoking behavior and the development of MUs after LRYGB. **METHODS:** This study included 249 patients who underwent LRYGB surgery between 2010 and 2015. At least 2 years of follow-up were obligatory for inclusion. This retrospective analysis was performed in a primary care and a university hospital. It focused on the development of marginal ulcers after LRYGB, the time of appearance, and possible risk factors. **RESULTS:** A total of 27 (10.8%) patients in this study developed postoperatively MUs. In total 22 (81,5%) of the 27 patients with MU were known to smoke at the time of diagnosis. Tobacco is an independent and statistically significant predictor of the development of MUs with a 4.6-fold greater risk ( $P = .003$ ). The same rate of MU development was observed between light, moderate, and heavy daily smokers (17.4% versus 17.1% versus 17.9%, respectively). Compared to nonsmokers light smokers with <10 cigarettes per day show a higher rate of MUs (17.4% versus 4.2%, respectively;  $P = .027$ ). No significant

differences of risk for MUs were found between former and current smokers (13.3% versus 17.5%, respectively;  $P = .685$ ). CONCLUSION: MU are one of the most important and frequent complications after LRYGB. In this study the use of tobacco is shown to be the only substantial risk factor. Smoking, regardless of its intensity, is associated with an exceptional risk of MU formation after LRYGB and therefore we strongly recommend smoking cessation before bariatric surgery.

## 1. Einleitung und Fragestellung

Adipositas bzw. Übergewicht ist eine Zivilisationskrankheit und wird definiert als eine das normale Ausmaß überschreitende Vermehrung des Körperfettes, welches ein Risiko für die Gesundheit darstellt. Grundlage zur Berechnung für die Einteilung in Gewichtskategorien ist der Body-Mass-Index (BMI). Dieser errechnet sich aus der Körpergröße im Verhältnis zu Körpergröße ( $\text{kg/m}^2$ ). Ab einem BMI von  $\geq 25 \text{kg/m}^2$  spricht man von Übergewicht und bei  $\geq 30 \text{kg/m}^2$  von Adipositas Grad I. Eine genaue Stadieneinteilung zeigt die Tabelle 1 (s.u.) (1). Zwischen 1975 und 2016 hat sich die Prävalenz der Adipositas etwa verdreifacht. Schätzungen zufolge litten 2016 etwa 39% der erwachsenen Weltbevölkerung ( $\geq 18$  Jahre) an Übergewicht und weitere 13% an Adipositas Grad I.

**Tabelle 1 Stadieneinteilung Adipositas**

Kategorie	BMI ( $\text{kg/m}^2$ )
Übergewicht	BMI 25,0-29,9 $\text{kg/m}^2$
Grad I (mäßige Adipositas)	BMI 30,0-34,9 $\text{kg/m}^2$
Grad II (schwere Adipositas)	BMI 35,0-39,9 $\text{kg/m}^2$
Grad III (morbide Adipositas)	BMI $\geq 40,0 \text{kg/m}^2$

Übergewicht und Adipositas sind mit erhöhter Morbidität wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus oder muskuloskelettalen Erkrankungen und folglich auch mit erhöhter Mortalität verbunden. Die prinzipiellen Ziele der Therapien der Adipositas sind die Reduktion des Übergewichts, die Reduktion der Komorbiditäten sowie die Steigerung der Lebensqualität. Die Basis jeglicher Behandlung bei Adipositas sind konservative Therapien wie regelmäßige körperliche Aktivität und eine gesündere Ernährung mit reduzierter Energiezufuhr über Zucker und gesättigte Fettsäuren (2).

Chirurgische Therapien wie der Roux-en-Y Magenbypass oder die Magen-Sleeve-Resektion führen zu höheren sowie länger anhaltenden Gewichtsverlusten und zur Reduktion assoziierter Risikofaktoren verglichen mit konservativen Therapien (3,4). Die Indikation zur operativen Therapie

wird ab einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (Adipositas Grad III) oder einem BMI  $\geq 35$  mit einer oder mehreren Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, etc.) gestellt (5).

In der bariatrischen/metabolischen Chirurgie werden verschiedene Operationen unterschieden, dazu gehören die Magen-Sleeve-Resektion, der Omega Loop Magenbypass, der ‚Single anastomosis duodeno-ileal bypass – mit Magen-Sleeve-Resektion‘ (SADI-S) als Abwandlung der biliopankreatischen Diversion, das Magenband und der laparoskopische Magenbypass („laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass“ -LRYGB), welcher 1994 durch Wittgrove, et al. ursprünglich entwickelt und beschrieben wurde (6). Beim LRYGB handelt es sich um ein kombiniert restriktives und malabsorptives Verfahren (siehe Abbildung 1, S. 12). Es wird zum einen eine Magenverkleinerung (Magenpouch) durchgeführt und somit eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme erzielt. Zum anderen wird durch die Umgehung eines Darmanteils die Resorption der Nährstoffe reduziert (malabsorptiv) (6). Der LRYGB gehört weltweit zu den am häufigsten durchgeführten bariatrischen Operationen und führt zu wirkungsvoller und langanhaltender Gewichtsreduktion (7).

Obwohl chirurgische Therapien der Adipositas sichere Verfahren darstellen, können dennoch schwerwiegende Komplikationen auftreten (8,9). In der klinischen Arbeit sowie der medizinischen Literatur werden in der chirurgischen Therapie der Adipositas Frühkomplikationen – also Komplikationen, die bis 30 Tage nach erfolgter Operation auftreten – von Spätkomplikationen (nach  $>30$  Tage) unterschieden. Häufige Komplikationen nach LRYGB und anderen bariatrischen Operationen sind Anastomosenstenosen oder -insuffizienzen, gastro-gastrale Fisteln oder innere Hernien (10–13).

Eine wesentliche Komplikation mit hoher Inzidenzrate nach LRYGB ist die Entstehung eines Anastomosenulkus (in der internationalen Literatur auch als „marginal ulcer“ bezeichnet; MU) an der neuformierten Gastrojejunostomie. Ein Anastomosenulkus wird in der Literatur als peptisches Ulkus an oder in unmittelbarer Nähe der Gastrojejunostomie beschrieben. Peptische Ulzerationen sind Schädigungen der Mukosa, vornehmlich im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen und Duodenum), welche durch das

Verdauungsenzym Pepsin oder sauren Magensaft verursacht werden (14). Zwischen 0,6 und 25% der Patienten leiden an Anastomosenukzerationen nach LRYGB und präsentieren sich typischerweise, mehr als 30 Tage nach erfolgter Operation, mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Dysphagie, Obstipation oder Hämatemesis (15,16). Zahlreiche Risikofaktoren fördern die Entstehung von MU. Einerseits spielen in der Entstehung lokale Ischämie und die Position bzw. Größe des neuformierten Magenpouches eine wichtige Rolle, andererseits extrinsische Faktoren wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroide insbesondere aber auch Tabakkonsum, welche zu einer signifikant erhöhten Rate an MU nach LRYGB führen (17–19). Extrinsische Faktoren spielen nicht nur nach erfolgtem LRYGB eine bedeutende Rolle, sondern auch in der Entstehung der peptischen Ulzerationen ohne zuvor erfolgter Operation (20). Der Großteil der aktuellen Studienlage konnte keine erhöhte Prävalenz des kontrovers diskutierten Einflusses von präoperativ diagnostizierten bzw. eradizierten *Helicobacter pylori* auf MU beobachten (19,21,22).

Der Einfluss von Rauchen, wie oben beschrieben, auf die Entwicklung von MU ist nachgewiesen, unserer Kenntnis nach existieren jedoch bisher keine Informationen in der medizinischen Literatur zur Bedeutung der Menge des Rauchens (Risiko für ehemalige Raucher, tägliche Menge des Tabakkonsums bzw. lebenslange Tabakexposition) und deren Folgen.

Ziel dieser Studie war die methodische Aufarbeitung möglicher Risikofaktoren und Häufigkeiten in der Entstehung von Anastomosenukzerationen nach LRYGB. Spezielles Augenmerk legten wir auf den Einfluss von Tabak und tabakähnlicher Produkte bzw. den aktuellen und ehemaligen Rauchergewohnheiten sowie die lebenslange Tabakexposition auf die Entwicklung von MU.



## 2. Material und Methoden:

In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche sich zwischen 1. Januar 2010 und 31. Dezember 2015 einer operativen Therapie der Adipositas mittels laparoskopischen Roux-en-Y Magenbypass (LRYGB) – die stets durch den gleichen Operateur, mit mehr als 30 Jahren Erfahrung in der bariatrischen Chirurgie, durchgeführt wurde – unterzogen und ein Follow-up von mindestens zwei Jahren aufwiesen. Die durchschnittliche 1-Jahres Follow-up Rate betrug etwa 70%. Daraus ergab sich eine Studienpopulation von 249 Patienten.

Zur Durchführung einer bariatrischen Operation (z.B.: LRYGB) mussten folgende Voraussetzungen/Evaluationen der Patienten gegeben sein:

- Diätetische Beratung
- Psychologisches Gutachten
- Präoperative Gastroskopie

sowie

- $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , oder
- $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  sowie zumindest eine Komorbidität wie DM II, arterielle Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen

Ebenso wurden Patienten mit vorangegangener bariatrischer Operation und anschließender Gewichtszunahme oder Komplikationen wie Ösophagus Dilatation, Magenband Migration, etc. eingeschlossen. Patienten mit präoperativ diagnostiziertem *Helicobacter pylori* erhielten zunächst eine standardisierte Eradikationstherapie (23).

Die retrospektive Datenerhebung dieser Studie erfolgte über die elektronische sowie analoge Patientenakte, ohne weiteren im Zuge der Studie durchgeführten Patientenkontakt. Wir erhoben unter anderem Daten zur Demographie (Alter, Geschlecht, präoperativer BMI), präoperativen Diagnostik und Operationen (z.B.: Diagnosen der präoperativen Gastroskopie, Magenband-Operationen), Komorbiditäten (z.B.: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Schlafapnoe, Rauchen) sowie technische Daten der durchgeführten Operationen (Länge

des alimentären und biliären Schenkels, Art des verwendeten zirkulären Staplers). Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der Entstehung von Ulzerationen an der Gastrojejunostomie, deren Lokalisation, Zeitpunkt des Auftretens, Komplikationen sowie Risikofaktoren. Wir untersuchten insbesondere den Einfluss der Menge des Rauchens, ehemalige Rauchergewohnheiten und die lebenslange Tabakexposition.

Es liegt ein positives Ethikvotum vor (GS4-EK-4/572-2018, Niederösterreichische Ethikkommission- Österreich).

### *Operation*

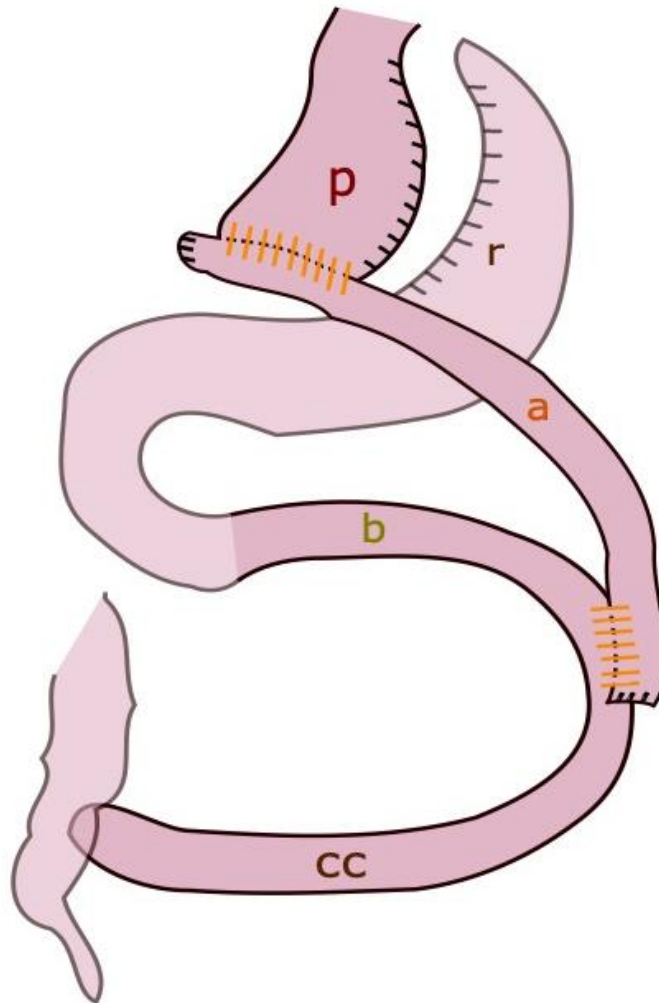
Bei allen Patienten der Studienpopulation wurde der laparoskopische Magenbypass (siehe Abbildung 1, S. 12) nach festgelegten Standards wie ursprünglich von Wittgrove, et al. (6) beschrieben, durchgeführt. Aufgrund persönlicher und wissenschaftlicher Erfahrungen wurden geringfügige Modifikationen der Operation, angelehnt an die aktuellen Literaturergebnisse, durchgeführt.

Primär erfolgte ein orientierender Blick über die Bauchorgane und insbesondere über den gastroösophagealen Übergang, um die Durchführbarkeit der Operation bzw. Anlage eines Magenpouches zu beurteilen. Die biliopankreatische Schlinge wurde mit 80-150cm bemessen und antekolisch zum Magen hochgezogen und dort mittels Naht (3-0 Vicryl, Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA) fixiert. Lagten bei Patienten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2 vor so wurde eine Mindestlänge von 110cm gewählt. Die Länge der alimentären Schlinge wurde zwischen 120-150cm festgelegt. Es folgte anschließend eine Seit-zu-Seit Enteroenterostomie mittels Linear-Stapler (EC60: Ethicon Echelon 60mm Stapler, 340mm, Ethicon Inc., Johnson & Johnson).

Das Einführen einer Kalibrierungssonde diente der Ausmessung eines 50-70ml messenden Magenpouches, im Anschluss erfolgte die Ausformung des Pouches mit Beginn kleinkurvaturseits etwa 5-7cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt. Nachfolgend die Gastrotomie im Bereich der großen Kurvatur, sodass die Anpressplatte für den zirkulären Stapler (Ethicon Endoscopic Curved Intraluminal Stapler ILS 25, Ethicon, Ethicon Inc.,

Johnson & Johnson; Touchstone CSC25 Touchstone International Medical Science Co., Ltd. Suzhou, Jiangsu, China; Medtronic DST Series EEA 25/Premium Plus CEEA 25 Medtronic., Dublin, Ireland) eingebracht werden konnte und die Gastrojejunostomie dicht an der kleinen Kurvatur durch die Klammernahreihe vorbereitet wurde. Der Magenpouch wurde mittels 2-3 Magazinen des linearen Klammernahtgeräts unter gleichzeitiger Verwendung von GORE SEAMGUARD (bioabsorbierbare Klammernahtverstärkung; W.L. Gore & Associates, Newark, DE, USA) zur Reduktion des Risikos einer Blutung aus der Klammernahreihe, vervollständigt.

Danach erfolgte die Komplettierung der Gastrojejunostomie mit einem zirkulären Stapler, welcher in die zuvor eröffnete alimentäre Schlinge eingeführt und mit der Anpressplatte konnektiert wurde. Extrakorporal erfolgte die Kontrolle der Anastomosenringe auf Vollständigkeit und danach eine histologische Untersuchung zur Überprüfung von Entzündungsprozessen im Bereich der Anastomose. Als letzter Schritt wurde eine Kontrolle der Anastomosen auf Insuffizienzen mittels Blau-Test (Patentblau, Guerbet, Villepinte, Frankreich) durchgeführt. Sollten Auffälligkeiten im Bereich der Anastomosen aufgetreten sein, wurde eine intraoperative Gastroskopie zur Beurteilung von intraluminal aus, durchgeführt und situationsgerecht versorgt.



**Abbildung 1 LRYGB**

*Schematische Darstellung LRYGB. Abkürzungen: p = Pouch (Magenpouch), r = Restmagen, a = alimentäre Schlinge, b = bilio-pankreatische Schlinge, cc = gemeinsamer Schenkel*

### *Postoperative Behandlung und Follow-up*

Jeder Patient erhielt am ersten postoperativen Tag nach erfolgter Operation einen Gastrografin Schluck und es wurde die 4-wöchige Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI; Pantoprazol Ratiopharm, Ulm, Deutschland) mit 40mg zweimal täglich begonnen. Die Therapie wurde standardmäßig für weitere sechs Monate in reduzierter Dosierung (40mg, einmal täglich) fortgeführt. Zwei, sechs und zwölf Monate nach Operation wurden klinische, routinemäßige Kontrollen der Patienten durchgeführt.

Kontrollgastroskopien wurden nach chirurgischer Therapie nur bei Patienten mit Symptomen wie Übelkeit/Erbrechen, Passage Hindernis, Schmerzen oder Blutungszeichen durchgeführt.

Die Diagnose eines Anastomosenulkus sowie deren genaue Lokalisation (Anastomose, Jejunum, Magenpouch) wurde als endoskopische Blickdiagnose, Biopsie, sowie mittels anschließender histologischer Untersuchung gestellt. MU werden als peptische Ulzerationen an oder in unmittelbarer Nähe der Gastrojejunostomie definiert. In dieser Arbeit wird die in der englischen Literatur gängige Bezeichnung Marginal Ulkus (MU) (Synonyme: Anastomosenulkus) vorrangig verwendet.

Wurde die Diagnose eines MU gestellt, wurde unmittelbar mit der Behandlung begonnen:

- PPI 40mg, einmal täglich, für 6-8 Wochen
- Sucralfat 1g, dreimal täglich, für 6-8 Wochen

Sollten Komplikationen des Ulkus aufgetreten sein, wie z.B. eine Ulkusblutung, so wurde die Dosis der PPI auf zweimal täglich 40mg erhöht. Ein MU wurde als abgeheilt definiert nachdem o.g. Symptome nach erfolgter Therapie nicht mehr auftraten oder nach erfolgter endoskopischer Kontrolle. Weitere Gastroskopien wurden lediglich bei Persistenz der Symptome durchgeführt.

Ulkus Rezidive wurden definiert als neu aufgetretenes Ulkus an anderer Stelle als das primär diagnostizierte (innerhalb 6-8 Wochen nach Erstdiagnose) oder nach Abheilung des primären MU. Bei Auftreten eines Ulkus Rezidivs wurde folgendes Behandlungsschema gewählt: PPI 40mg, zweimal täglich und Sucralfat 1g dreimal täglich.

### *Rauchen und Tabakkonsum*

In dieser Studie wurden Patienten als aktuelle Raucher definiert, wenn diese zum Zeitpunkt der Operation anführten, zu rauchen oder tabakähnliche Produkte zu konsumieren. Als ehemalige Raucher wurden jene Patienten gewertet, die zum Zeitpunkt der Operation nicht rauchten, jedoch anamnestisch Tabakkonsum anführten.

Aktuelle Raucher wurden in drei verschiedene Untergruppen eingeteilt:

- leichte Raucher (Konsum von <10 Zigaretten pro Tag (CPD))
- moderate Raucher (Konsum von 10-20 CPD)
- schwere Raucher (Konsum von >20 CPD)

Auch bei der lebenslangen Tabakexposition (LTE) erfolgte eine Unterteilung in drei Subgruppen – gemessen an der Menge an pack-years (PY) (1PY=20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr):

- geringe LTE (<10 PY)
- moderate LTE (10-30 PY)
- hohe LTE (>30PY)

Aufgrund klinischer und wissenschaftlicher Erfahrung wurde allen Patienten präoperativ eine Raucherentwöhnung nahegelegt. Laut Leitlinie ist jedoch Tabakkonsum keine Kontraindikation zur Durchführung einer bariatrischen Operation.

### *Statistische Analyse*

Zur Beurteilung von Risikofaktoren, Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens von MU nach LRYGB führten wir eine Überlebensanalyse durch (Cox-Regression). Die Follow-up Zeit wurde als Diagnose eines MU innerhalb einer Gesamtbeobachtungszeit von zumindest zwei Jahren definiert. Sollte in diesem Zeitraum bei Patienten keine Ulkus Diagnose gestellt worden sein, wurden diese als ereignisfreies Überleben festgehalten. Zur Anpassung der Cox-Regression durch mögliche Störfaktoren wurden Parameter wie Alter, Geschlecht, NSAR Einnahme, Alkohol Konsum, etc. in der Berechnung berücksichtigt.

Der Zusammenhang von Risikofaktoren wie Rauchen und NSAR Einnahme, aber auch technischer Daten der Operation und der Entwicklung von MU wurde mittels unjustierter Überlebenszeit berechnet. Eine Anpassung für eine mehrfache Testung wurde nicht durchgeführt.

Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von <5% ( $p > 0,05$ ) festgelegt. Das untere (25%) und obere Quartil (75%) wurden bei Ergebnissen, welche einen Median-Wert widerspiegelten, in Klammern anschließend angeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25.0.0.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 249 Patienten, von denen der Großteil weiblich waren (74,3%), in die Studie eingeschlossen. Mehr als die Hälfte des Kollektivs führte an, zum Zeitpunkt der Operation zu rauchen (n=129; 51,8%) mit im Mittel 18.2 ( $\pm$ 13.1) CPD und 22,7 ( $\pm$ 17,5) PY.

Im Zeitraum der 5-jährigen Studie mit einem Mindest-follow-up von zwei Jahren wurden 27 (10,8%) Patienten mit MU diagnostiziert. Zwei der 27 (7,4%) PatientInnen entwickelten einen MU  $\leq$ 30 Tagen nach LRYGB, etwa zwei Drittel (66,7%) innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach erfolgter Operation (205 Tage [median]), der späteste nach erfolgtem LRYGB berichtete MU wurde 1296 Tage (43,3 Monate) nach Operation diagnostiziert. Die Lokalisation eines MU bei Erstdiagnose zeigte sich in 74,1% direkt an der neuformierten Gastroenterostomie. Circa ein Fünftel (18,5%) der Anastomosenukzerationen in unmittelbarer Nähe distal der Anastomose im Bereich des Jejunums und in den übrigen Fällen (7,5%) zeigte sich der Magenpouch betroffen. In einem Fall musste bei MU - Perforation eine operative Therapie erfolgen (3,7%). Insgesamt waren 22 der 27 (81,5%) PatientInnen mit der Diagnose eines MU Raucher. Ulkus Rezidive wurden bei 14 Patienten beobachtet (51,9%) und bei fünf Patienten (35,7%) wurde ein Re-Rezidiv diagnostiziert. Bei allen fünf Patienten mit Re-Rezidiv konnte eine Abheilung festgestellt werden.

Zahlreiche Faktoren, welche Einfluss auf die Entstehung eines Anastomosenulkus haben können, wurden mittels Univariat-Analyse untersucht. Dabei zeigte sich als einziger Faktor der Tabakkonsum bzw. der Konsum Tabak-ähnlicher Produkte mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines MU. Wir konnten ein 5-fach erhöhtes Risiko für die Gruppe der Raucher und Raucherinnen nachweisen (p=0,002). Weder die Länge der biliären (<110 vs.  $\geq$ 110cm) noch der alimentären (<130 vs.  $\geq$ 130cm) Schlinge scheinen die Entwicklung eines MU zu beeinflussen. Auch der Gesamtgewichtsverlust (TWL)  $\geq$ 15% innerhalb kurzer Zeit nach erfolgter Operation zeigte keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Ulkus. Weitere Faktoren wie kardiovaskuläre Erkrankungen verzeichneten, aufgrund



geringer Fallzahlen in dieser Studienpopulation, keinen signifikanten Einfluss.

Die durchgeführte Multivariat-Analyse konnte Tabakkonsum als unabhängigen, statistisch signifikanten Risikofaktor, welcher die Entstehung eines Anastomosenulkus begünstigt (4,6-fach erhöhtes Risiko) und somit den Ergebnissen der Univariat-Analyse entspricht, bestätigen. Das 95% Konfidenz-Intervall für die OR (odds ratio) betrug 1,70 bis 12,45 ( $p=0,003$ ). Die weiteren Ergebnisse bzw. Risikofaktoren, wie die Länge der biliären und alimentären Schlinge oder kardiovaskuläre Erkrankungen, etc., ergaben keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung eines postoperativen Anastomosenulkus.

Zudem wurde der Einfluss des Nikotinkonsums bzw. der Menge des Nikotinkonsums untersucht. In dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen aktiven Rauchern und jenen Patienten, die anamnestisch Nikotinkonsum angaben, jedoch zum Zeitpunkt der Operation nicht mehr aktiv Tabak konsumierten, nachgewiesen werden ( $p=0,685$ ). Es erfolgte die Unterteilung von Patienten mit Tabakkonsum in Gruppen je nach Menge der Pack Years (py) bzw. nach lebenslanger Tabakexposition (LTE) sowie Zigaretten pro Tag (CPD). Es wurde die Rate der diagnostizierten Anastomosenukulationen von leichten, moderaten und schweren Rauchern (17,4% vs. 17,1% vs. 17,9%) (gemessen an der Menge an Zigaretten pro Tag) verglichen. Ebenso in drei Gruppen unterteilt, wurde die lebenslange Tabakexposition (LTE) – gemessen an der Menge an „pack years“, und deren Einfluss auf die Entstehung eines Ulkus nach LRYGB verglichen. Es zeigte sich auch in dieser Subgruppen Analyse kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zwischen Studienteilnehmern, welche keinen Nikotinkonsum aufwiesen, und jenen, deklariert als leichte Raucher (<10 Zigaretten pro Tag), zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Inzidenz eines Anastomosenulkus (17,4% vs. 4,2%;  $p=0,027$ ) in der Gruppe der leichten Raucher. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MU für Patienten mit geringer lebenslanger Tabakexposition ( $\leq 10$  py) im Vergleich zu Patienten ohne Nikotinkonsum Anamnese (13,9% vs. 4,2%;  $p=0,048$ ).

## 4. Diskussion

Diese Studie umfasste 249 Patienten nach erfolgreichem LRYGB und diente zur Beurteilung der Inzidenz, der Risikofaktoren und der Komplikationen von Anastomosenukulationen an der Gastrojejunostomie.

Das Hauptaugenmerk unserer Studie wurde auf die Analyse des Einflusses der Menge des Nikotinkonsums bzw. der lebenslangen Tabakexposition auf die Entstehung von MU gelegt. Weitere Schwerpunkte dieser eigenen Studie waren die Länge des biliären und alimentären Schenkels sowie des Gesamtgewichtsverlust (TWL) als mögliche Aspekte in Bezug auf die Entwicklung eines Anastomosenukulus.

Das Spektrum an Risikofaktoren, welche Einfluss auf die Entstehung eines MU nach LRYGB haben, reicht vom präoperativen Nachweis von *H. pylori*, über die regelmäßige Einnahme von Medikamenten der Gruppe NSAR bis hin zum Konsum von Tabak bzw. tabakähnlicher Produkte sowie Alkohol. Die Inzidenz von MU zeigte in großen Studien sowie Metaanalysen eine breite Streuung, welche von 0,6% bis 25% nach LRYGB reicht (15,24,25).

In dieser Studie wurde beobachtet, dass die Mehrheit der aufgetretenen Ulkationen an der neugeformierten Gastrojejunostomie (n=27; 10,8%) innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Operation auftraten (n=18; 66,7%).

In der Gesamtpopulation dieser Arbeit betrug die Rate an Patienten mit Konsum von Tabak bzw. tabakähnlicher Produkte zum Zeitpunkt der Operation 51%. Betrachtet man nun jene Patienten mit Anastomosenukulus nach LRYGB so zeigte sich, dass 81,5% (n=22) jener Patienten Nikotinkonsum anführten. Der Tabakkonsum war somit der wichtigste unabhängige Faktor in der Entstehung eines MU bei einem 4,9-fach erhöhtem Risiko in der Univariat und 4,6-fach erhöhtem Risiko in der Multivariat Analyse. In internationalen Studien konnte analog zu dieser Studie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Raucher festgestellt werden (2,5-fach erhöhtes Risiko) (26). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über 4 internationale retrospektive Studien, welche den Einfluss einiger Risikofaktoren, unter anderem des Nikotinabusus, auf die Entstehung eines Anastomosenukulus nach LRYGB betrachteten (18,24,27,28). In der Studie von Coblijn U, et al. konnte in der Multivariat-Analyse ein 2,85-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines

Ulkus beobachtet werden wenn die Patienten Nikotin konsumierten (18). In einer weiteren Studie konnte lediglich für den Risikofaktor Nikotinkonsum, sowohl zum Zeitpunkt der Komplikation als auch für ehemalige Raucher, ein erhöhtes Risiko beobachtet werden (28).

**Tabelle 2 Literaturübersicht zu den Risikofaktoren von Anastomosenukulationen**

Autor	Jahr	Patientenzahl; n	Anastomosenukulationen; n (%)	Risikofaktoren; n (%), (p)					Tabakkonsum OR (95% CI)
				Art. Hypertonie	DM II	Alkohol	NSAR	Tabakkonsum	
Coblijn U, et al.	2015	350	23 (6,6)	11 (47,8) (p = 0,8)	8 (3,8) (p = 1,0)	6 (26,1) (p = 1,0)	5 (21,7) (p = 0,017)	9 (39,1) (p = 0,019)	2,85 (1,03–7,84)
Fringeli Y, et al.	2015	209	12 (5,7)	-	-	2 (16,7)	2 (16,7)	9 (75,0)	-
Rasmussen JJ, et al.	2007	260	19 (7,3)	- (37)	- (16)	-	2 (11,0)	1 (5,2)	-
El-Hayek K, et al.	2012	328	112 (34,1)	-	-	33 (29,0) (p = 0,9)	5 (6,0) (p = 0,1)	49 (44,0) (p = 0,007)	1,5 (0,9-2,5)

DM II = Diabetes mellitus Typ II; NSAR = Nicht steroidale Antirheumatika; OR = Odds ratio; CI = Confidence Interval;

Bei Patienten mit erhöhtem Nikotinabusus beobachteten wir eine Rate von 11,8% welche innerhalb eines Jahres nach Operation ein Anastomosenukulation entwickelten, wohingegen bei lediglich 2,5% der Nicht-Raucher diese Diagnose gestellt wurde. Ähnlich verhielt es sich mit der Inzidenz innerhalb der ersten beiden Jahre nach Operation. 13,4% der Raucher und 3,3% der Nicht-Raucher wurden mit einem Anastomosenukulation diagnostiziert. In einer systemischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014, in welcher 41 Studien und 17.000 Patienten eingeschlossen wurden, konnte ein Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Auftreten von MU, aber auch eine niedrigere Rate der Ausheilung von MU beobachtet werden (15). Zwischen 2008 und 2011 wurden in einer retrospektiven Studie die Daten der Komplikationen inklusive deren Management von 209 Patienten nach LRYGB ausgewertet (s. Tabelle 2). Es konnte dabei festgestellt werden, dass 75% der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Komplikation Tabak konsumierten und dass Tabakkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Anastomosenukulationen hatte (24). Es gibt zahlreiche Studien über den Einfluss des Rauchens auf die Entstehung von Ulzerationen an der Gastrojejunostomie nach LRYGB, jedoch fehlen Daten bezüglich der Menge bzw. Intensität des Tabakkonsums (einerseits die Menge an Zigaretten

pro Tag, andererseits die lebenslange Tabakexposition) und der Entwicklung eines Anastomosenulkus.

Unsere Studie konnte durch die Analyse von 249 Patienten drei wesentliche Ergebnisse nachweisen. Betrachtet man aktuelle Raucher und ehemalige Raucher, also jene mit anamnestischen Tabakkonsum in der Vergangenheit, so zeigt sich, dass in beiden Gruppen ein ähnlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Anastomosenulkus besteht. Darüber hinaus zeigte sich in unserer Studie, dass ein Unterschied in der Menge des täglichen Zigarettenkonsums sowie im Ausmaß der lebenslangen Tabakexposition („py“) ebenfalls keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Ulkus haben. Zu guter Letzt konnte diese Studie Daten präsentieren, die zeigten, dass Raucher und Raucherinnen, unabhängig von der konsumierten Menge von Tabak oder tabakähnlicher Produkte – sowohl aktuell als auch anamnestisch in der Vergangenheit – ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MU aufwiesen. Dies bedeutet, dass die Entstehung eines Ulkus an der Gastrojejunostomie davon abhängt, ob Patienten aktuelle oder ehemalige Raucher sind, aber unabhängig von der Intensität des Tabakkonsums ist.

Unklar bleibt weiterhin der Pathomechanismus eines Anastomosenulkus welcher durch Nikotinkonsum ausgelöst wird. Möglichkeiten wie die regionale Minderdurchblutung, auch als Resultat globaler Gefäßschädigung, werden als potenzielle Faktoren diskutiert (29–31).

Ein weiterer Fokus dieser Arbeit war der Einfluss der Länge der neu-angelegten biliären und alimentären Schlinge beim LRYGB. In aktuellen internationalen Studien liegen diesbezüglich kaum suffizient erforschte Ergebnisse vor. Die Länge der biliären Schlinge (BPL) wurde in Abhängigkeit von Komorbiditäten gewählt. Bestanden Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder ein BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>, so wurde eine Mindestlänge von 110cm veranlasst. Gesamt betrachtet wurde stets eine Länge von 80 bis 150cm für die biliäre Schlinge gewählt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Länge von  $\geq 110$ cm des biliären Schenkels ein 1,2 bis 1,5-fach erhöhtes Risiko, verglichen mit jenen  $\leq 110$ cm BPL, für die Entstehung eines Ulkus an der Gastrojejunostomie, haben. Wir konnten jedoch keine statistische Signifikanz für diese Ergebnisse nachweisen. Aus der Pathophysiologie und wissenschaftlichen Arbeiten wissen wir, dass längere biliäre Schenkel, z.B.:

200cm vs. 60cm zur verstärkten Gewichtsabnahme führen, aber auch mit einer relevanten Malnutrition (Eisen, Vitamin D, Kalzium, etc.) einhergehen. Jedoch konnte kein Unterschied bzgl. MU erkannt werden (9% vs. 9%; insgesamt 8,6%) (32). Ähnliche Ergebnisse konnte eine prospektive Datenanalyse zeigen. Diese berichtet von einer Inzidenzrate von Ulzerationen an der neuformierten Anastomose nach LRYGB von 16,6% bei Patienten mit einer Länge von 200cm der biliären Schlinge (33). Auch in der Analyse der Daten der Länge der alimentären Schlinge, welche zwischen 80 und 150cm variierte, konnte in dieser eigenen Studie kein signifikanter Einfluss auf die Rate der Anastomosenulzerationen beobachtet werden. In der Literatur wird unter anderem die Hypothese diskutiert, dass bei Zunahme der Länge der biliären Schlinge ein weiter distal gelegener Bereich des Jejunums mit dem Magenpouch anastomosiert wird, welcher durch ein verändertes Schleimhautrelief die Genese von Ulzerationen fördern soll. Unseren Daten zufolge, konnten wir diese These nicht bestätigen.

Es gibt drei mögliche Lokalisationen für die Entstehung von Anastomosenulzerationen: im Magenpouch, direkt an der Gastrojejunostomie oder im anschließenden Jejunum im Nahebereich der Anastomose. Nur wenige Studien beschrieben die genaue Lokalisation des Ulkus. Etwa dreiviertel (74,1%) der MU befanden sich in unserem Patientengut direkt an der Gastrojejunostomie, 18,5% entstanden im Bereich des Jejunums und die restlichen 7,5% wurden direkt im Magenpouch beobachtet. In einer 7-jährigen Studie mit 103 Patienten mit MU nach LRYGB wurden in 50% der Fälle das Ulkus an der Anastomose und in 40% der Fälle im Bereich des Jejunums endoskopisch diagnostiziert (26).

Sowohl in der aktuellen Literatur als auch in unseren eigenen Daten erkennt man, dass MU nach LRYGB zu jedem Zeitpunkt nach der Operation auftreten können, jedoch mit einer gehäuften Inzidenz im Verlauf des ersten Jahres. Ulzerationen im ersten Jahr werden als Früh-Ulzeration und jene im weiteren Verlauf als Spät-Ulzeration bezeichnet (23,28,34,35). Etwa zweidrittel (66,7%) der Anastomosenulzerationen traten in unserer Studie im ersten Jahr nach erfolgter Operation auf. Bei zwei (7,4%) Patienten kam es bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation zum Auftreten eines MU. Durchschnittlich kam es nach 358 Tagen (11,9 Monate) zum Auftreten eines

Anastomosenulkus. Der längste Zeitraum nach erfolgter Operation bis zur erstmaligen Entstehung eines Ulkus betrug 1296 Tage (43,2 Monate).

Alle Patienten, welche die Diagnose eines Anastomosenulkus gestellt bekommen hatten, wurden nach demselben konservativen Therapieschema behandelt (Protonenpumpeninhibitoren). Lediglich bei Persistenz der Symptome wurde eine endoskopische Kontrolle veranlasst. Ein Ulkus Rezidiv, definiert als Auftreten eines Ulkus innerhalb der ersten 6-8 Wochen an einer anderen Stelle als das Primärulkus oder nach dem Abheilen des Ulkus, wurde in 50% unseres Patientenguts diagnostiziert. Es erfolgte erneut ein konservatives Therapieschema mit Protonenpumpeninhibitoren und Sucralfat. In der rezenten Literatur ist jedoch trotz Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren weiterhin eine hohe Rate an Rezidiven beobachtet worden und oftmals ist als ultima ratio die Operation indiziert (16,28,36). In unserem Kollektiv musste in einem Fall (3,7%) mit konstant bestehendem NSAR-Konsum eine Revisionsoperation bei perforiertem Ulkus durchgeführt werden. Die Ulkus Perforation wurde einerseits laparoskopisch mittels Übernähung, Lavage und Drainage, andererseits zeitgleich mit einem endoluminalen Stent endoskopisch versorgt. Die Ulkus Perforation ist eine der schwersten berichteten Komplikationen und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (37,38).

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, bestehen einige Limitationen in dieser Arbeit. Insbesondere die Erfassung des Nikotinkonsums ist aufgrund der Erhebung im Rahmen des Anamnesegesprächs präoperativ sowie in undefinierten Intervallen im Verlauf, abhängig von den Angaben der Patienten und nicht objektiv messbar. Nichtsdestotrotz änderte kein/e PatientIn, unserem Wissen nach, das Verhalten ihres Tabakkonsums. Ehemalige Raucher wurden definiert gemäß der Definition der Krankheitskontrolle und -prävention der Zentren der Vereinigten Staaten von Amerika, wenn diese zumindest 100 Zigaretten in deren Leben geraucht hatten und zum Zeitpunkt der Operation nicht mehr rauchten. Keine suffizienten Angaben bestanden zum Zeitraum vor der Operation, in dem die Patienten, respektive ehemaligen Raucher, keine Tabak oder Tabak-ähnliche Produkte konsumierten. Demnach kann in unserer Datenanalyse keine Aussage getroffen werden zwischen Patienten, welche

direkt vor der Operation und jenen, welche seit mehreren Wochen, Monaten oder sogar Jahren aufgehört hatten zu rauchen. Auch die Daten von Rauchern und Raucherinnen, welche sich als Gelegenheitsraucher bezeichnen mit einem intermittierenden Konsum von <5 Zigaretten pro Tag, konnten in dieser Studie nicht suffizient analysiert werden, da eine zu geringe Fallzahl dafür bestand.

## **5. Schlussfolgerung**

Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Entstehung von MU an der Gastrojejunostomie nach LRYGB. Den größten Einfluss zeigt der Konsum von Tabak oder Tabak-ähnlicher Produkte unabhängig von der konsumierten Menge, sei es pro Tag oder als lebenslängliche Tabakexposition. Auch Raucher mit einer geringen Tabakexposition zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nicht-Rauchern. Eine Raucherentwöhnung präoperativ ist zur Reduktion der Inzidenzrate eines Ulkus an der Gastrojejunostomie dringlich zu empfehlen. Wir empfehlen zukünftig weitere Analysen des Risikoprofils für Anastomosenukzerationen von ehemaligen Rauchern sowie von Gelegenheitsrauchern zu erheben.



## 6. Literaturverzeichnis

1. WHO - Body mass index - BMI [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
2. WHO Key Facts - Obesity and Overweight [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Martins C, Strommen M, Stavne OA, Nossun R, Marvik R, Kulseng B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity--changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. *Obes Surg*. 2011 Jul;21(7):841–9.
4. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219–34.
5. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [Internet]. 2018 [cited 2020 May 14]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/088-0011\\_S3\\_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen\\_2018-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf)
6. Wittgrove, Clark, Tremblay. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg*. 1994 Nov;4(4):353–7.
7. Berbiglia L, Zografakis JG, Dan AG. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: Surgical Technique and Perioperative Care. *Surg Clin North Am*. 2016 Aug;96(4):773–94.
8. Melissas J, Stavroulakis K, Tzikoulis V, Peristeri A, Papadakis JA, Pazouki A, et al. Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass. Data from IFSO-European Chapter Center of Excellence Program. *Obes Surg*. 2017 Apr;27(4):847–55.
9. Meyer G, Stier C, Markovsky O. [Postoperative complications after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in bariatric surgery]. *Obes Facts*. 2009;2 Suppl 1:41–8.
10. Griffith PS, Birch DW, Sharma AM, Karmali S. Managing complications associated with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Can J Surg*. 2012 Oct;55(5):329–36.

11. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Mariani E, Balzarotti Canger RC, Federici S, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: A retrospective multicenter comparison between early and long-term post-operative outcomes. *Int J Surg*. 2017 Jan;37:36–41.
12. Palermo M, Acquafresca PA, Rogula T, Duza GE, Serra E. Late surgical complications after gastric by-pass: a literature review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(2):139–43.
13. Errebo M-B, Sommer T. Leakage and internal herniation are the most common complications after gastric bypass. *Dan Med J*. 2014 May;61(5):A4844.
14. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet (London, England)*. 2017 Aug;390(10094):613–24.
15. Coblijn UK, Goucham AB, Lagarde SM, Kuiken SD, van Wagenveld BA. Development of ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass, incidence, risk factors, and patient presentation: a systematic review. *Obes Surg*. 2014 Feb;24(2):299–309.
16. Moon RC, Teixeira AF, Goldbach M, Jawad MA. Management and treatment outcomes of marginal ulcers after Roux-en-Y gastric bypass at a single high volume bariatric center. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(2):229–34.
17. Sapala JA, Wood MH, Sapala MA, Flake TMJ. Marginal ulcer after gastric bypass: a prospective 3-year study of 173 patients. *Obes Surg*. 1998 Oct;8(5):505–16.
18. Coblijn UK, Lagarde SM, de Castro SMM, Kuiken SD, van Wagenveld BA. Symptomatic marginal ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass: incidence, risk factors and management. *Obes Surg*. 2015 May;25(5):805–11.
19. Scheffel O, Daskalakis M, Weiner RA. Two important criteria for reducing the risk of postoperative ulcers at the gastrojejunostomy site after gastric bypass: patient compliance and type of gastric bypass. *Obes Facts*. 2011;4 Suppl 1:39–41.
20. Ostensen H, Gudmundsen TE, Ostensen M, Burhol PG, Bonnevie O. Smoking, alcohol, coffee, and familial factors: any associations with peptic ulcer disease? A clinically and radiologically prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Dec;20(10):1227–35.
21. D'Hondt MA, Pottel H, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Can a short course of prophylactic low-dose proton pump inhibitor therapy prevent stomal

- ulceration after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *Obes Surg.* 2010 May;20(5):595–9.
22. Rawlins L, Rawlins MP, Brown CC, Schumacher DL. Effect of *Helicobacter pylori* on marginal ulcer and stomal stenosis after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(5):760–4.
  23. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, et al. S2 k-Guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 17]. p. *Z Gastroenterol* 2017; 54: 167–206. Available from: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/LL-Helicobacter-pylori\\_english.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/LL-Helicobacter-pylori_english.pdf)
  24. Fringeli Y, Worreth M, Langer I. Gastrojejunal Anastomosis Complications and Their Management after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Obes.* 2015;2015:698425.
  25. Steinemann DC, Bueter M, Schiesser M, Amygdalos I, Clavien P-A, Nocito A. Management of anastomotic ulcers after Roux-en-Y gastric bypass: results of an international survey. *Obes Surg.* 2014 May;24(5):741–6.
  26. Azagury DE, Abu Dayyeh BK, Greenwalt IT, Thompson CC. Marginal ulceration after Roux-en-Y gastric bypass surgery: characteristics, risk factors, treatment, and outcomes. *Endoscopy.* 2011 Nov;43(11):950–4.
  27. Rasmussen JJ, Fuller W, Ali MR. Marginal ulceration after laparoscopic gastric bypass: an analysis of predisposing factors in 260 patients. *Surg Endosc.* 2007 Jul;21(7):1090–4.
  28. El-Hayek K, Timratana P, Shimizu H, Chand B. Marginal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass: what have we really learned? *Surg Endosc.* 2012 Oct;26(10):2789–96.
  29. Ahmad DS, Sahak K, Lazenby AJ, Bhat I. Chronic mesenteric ischemia and gastric ischemia: a bad combination. *Gastrointest Endosc.* 2017 Sep;86(3):564–5.
  30. Becker S, Bonderup OK, Fonslet TO. Ischaemic gastric ulceration with endoscopic healing after revascularization. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;18(4):451–4.
  31. Peixoto A, Goncalves R, Silva M, Paiva D, Lopes J, Macedo G. Extensive ulcerative duodenitis caused by ischemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Mar;41(2):119–20.

32. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, Gislason H. Gastric bypass with long alimentary limb or long pancreato-biliary limb--long-term results on weight loss, resolution of co-morbidities and metabolic parameters. *Obes Surg.* 2014 Oct;24(10):1595–602.
33. Leifsson BG, Gislason HG. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with 2-metre long biliopancreatic limb for morbid obesity: technique and experience with the first 150 patients. *Obes Surg.* 2005 Jan;15(1):35–42.
34. Csendes A, Burgos AM, Altuve J, Bonacic S. Incidence of marginal ulcer 1 month and 1 to 2 years after gastric bypass: a prospective consecutive endoscopic evaluation of 442 patients with morbid obesity. *Obes Surg.* 2009 Feb;19(2):135–8.
35. Csendes A, Torres J, Burgos AM. Late marginal ulcers after gastric bypass for morbid obesity. Clinical and endoscopic findings and response to treatment. *Obes Surg.* 2011 Sep;21(9):1319–22.
36. Coblijn UK, Lagarde SM, de Castro SMM, Kuiken SD, van Tets WF, van Wagenveld BA. The influence of prophylactic proton pump inhibitor treatment on the development of symptomatic marginal ulceration in Roux-en-Y gastric bypass patients: a historic cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Feb;12(2):246–52.
37. Kalaiselvan R, Exarchos G, Hamza N, Ammori BJ. Incidence of perforated gastrojejunal anastomotic ulcers after laparoscopic gastric bypass for morbid obesity and role of laparoscopy in their management. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(4):423–8.
38. Felix EL, Kettelle J, Mobley E, Swartz D. Perforated marginal ulcers after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc.* 2008 Oct;22(10):2128–32.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luca Dittrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen der Tabakexposition auf das postoperative Risiko zur Entstehung von Anastomosenukzerationen nach laparoskopischen Roux-en-Y Magenbypass“ bzw. „Effects of tobacco exposure on the postoperative risk of marginal ulcer after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 14.02.2021

Unterschrift

## 8. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Marginal ulcers after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: analysis of the amount of daily and lifetime smoking on postoperative risk

*Surg Obes Relat Dis.* 2020 Mar;16(3):389-396. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.022. Epub 2019 Dec 4.

Luca Dittrich, M.D., Marie-Valerie Schwenninger, M.D., Klaus Dittrich, M.D., Johann Pratschke, M.D., Felix Aigner, M.D., Jonas Raakow, M.D.

Luca Dittrich hatte folgenden Anteil an der genannten Publikation:

Die Publikation auf Grundlage der Promotionsordnung vom 01. November 2017 der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin nicht Bestandteil einer weiteren Dissertation.

Die Idee des Projekts und die Planung der durchgeführten Studie stammt von mir, Herrn Dr. med. univ. Luca Dittrich sowie den Kollegen Dr. med. Jonas Raakow und Dr. med. univ. Klaus Dittrich.

Die Erhebung der retrospektiven PatientInnen Daten (Anamnese, Vorerkrankungen sowie technische Daten wie operative Daten) erfolgte durch Herrn Dr. med. univ. Luca Dittrich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. univ. Marie-Valerie Schwenninger.

Die Ergebnisse wurden durch Dr. med. univ. Luca Dittrich statistisch analysiert und graphisch dargestellt. Die erhobenen Daten stellten die weitere Grundlage für die selbstständige Literatursuche und Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand sowie die Erstellung von Einleitung, Ergebnisteil (inklusive Tabelle 1, 2, 3, 4 und 5 der Original Publikation) und Diskussion des Manuskripts durch Dr. med. univ. Luca Dittrich dar.

Es erfolgte die Fertigstellung des Projekts als Publikation im „Journal Surgery for Obesity and Related Diseases“ im Rahmen der Diskussion und Überarbeitung des Manuskripts mit den Co-Autoren unter der Leitung von Dr. med. Jonas Raakow und PD Dr. med. Felix Aigner.

PD Dr. med. F. Aigner  
Berlin, den 14.02.2021

Dr. med. univ. L. Dittrich  
Berlin, den 14.02.2021



## 9. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 200 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,932	9.203	0.066340
2	JAMA Surgery	4,515	8.498	0.024940
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
5	ENDOSCOPY	10,185	6.629	0.017400
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,873	5.878	0.023060
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,899	5.433	0.031220
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
10	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,326	4.767	0.031690
11	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,966	4.583	0.044930
12	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
13	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	15,568	4.330	0.020760
14	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
15	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	40,313	4.091	0.037880
16	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
17	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,351	3.900	0.011660
18	OBESITY SURGERY	12,135	3.895	0.018350
19	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,352	3.877	0.012910
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440

## 10. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Marginal ulcers after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: analysis of the amount of daily and lifetime smoking on postoperative risk

*Surg Obes Relat Dis.* 2020 Mar;16(3):389-396. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.022. Epub 2019 Dec 4.

Luca Dittrich, M.D.<sup>a,b,\*</sup>, Marie-Valerie Schwenninger, M.D.<sup>b</sup>, Klaus Dittrich, M.D.<sup>b</sup>, Johann Pratschke, M.D.<sup>a</sup>, Felix Aigner, M.D.<sup>a</sup>, Jonas Raakow, M.D.<sup>a</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.11.022>

## **11. Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 12. Publikationsliste

Marginal ulcers after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: analysis of the amount of daily and lifetime smoking on postoperative risk

**Dittrich L**, Schwenninger MV, Dittrich K, Pratschke J, Aigner F, Raakow J  
*Surg Obes Relat Dis.* 2020 Mar;16(3):389-396. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.022. Epub 2019 Dec 4.; Imp. Factor: 3.9

Initial Experience with the Safe Implementation of Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) as a Standardized Procedure for Low Rectal Cancer

**Dittrich L**, Biebl M, Schmuck R, Gül S, Weiss S, Haase O, Knoop M, Alkatout I, Pratschke J, Aigner F  
*J Clin Med.* 2020 Dec 28; 10(1): 72.doi: 10.3390/jcm10010072. Imp. Factor: 3.3

Minimally invasive pancreatic surgery—will robotic surgery be the future?

**Dittrich L**, Biebl M, Malinka T, Knoop M, Pratschke J  
*Eur Surg (2021).* <https://doi.org/10.1007/s10353-020-00689-2>. Online ahead of print. Imp. Factor: 0.7

Transanal total mesorectal excision-Indications, technique and results

Aigner F, **Dittrich L**, Schmuck R, Pratschke J, Biebl M  
*Chirurg.* 2020 Jun 24. doi: 10.1007/s00104-020-01223-6. Online ahead of print.; Imp. Factor: 0.7

Anastomotic leak after transanal total mesorectal excision: grading of severity and management aimed at preservation of the anastomosis.

Guel-Klein S, Biebl M, Knoll B, **Dittrich L**, Weiß S, Pratschke J, Aigner F.  
*Colorectal Dis.* 2019 Aug;21(8):894-902. doi: 10.1111/codi.14635. Epub 2019 May 18. Imp. Factor: 2.7

Preoperative ultrasound improves patency and cost effectiveness in arteriovenous fistula surgery.

Györi GP, Eilenberg W, **Dittrich L**, Neumayer C, Roka S, Berlakovich GA.  
*J Vasc Surg.* 2019 Feb;69(2):526-531. doi: 10.1016/j.jvs.2018.05.217. Epub  
2018 Oct 9. Imp. Factor: 3.2

### **13. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Erlangung meiner Promotion an der Medizinischen Fakultät – Charité – Universitätsmedizin Berlin begleitet sowie Anteil an der Vollendung dieser Publikation und Dissertation haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Johann Pratschke, der als Klinikdirektor die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte und das Streben nach Erfolg und Verbesserung wie kaum ein anderer verkörpert.

In diesem Sinne möchte ich mich bei Dr. med. Jonas Raakow bedanken, der stets bereit war, mich mit seinem klinischen und wissenschaftlichen Wissen zu unterstützen und dieses Projekt mit vollem Einsatz ermöglichte.

Bei Herrn PD Dr. med. Felix Aigner bedanke ich mich in hohem Maße, für seine Geduld und seinen Antrieb, für die Einbindung in seine Arbeitsgruppe und seine schützende Hand, die er stets über mich als Mentor hielt. An diesem Punkt möchte ich Herrn PD Dr. med. Felix Aigner zudem viel Glück und Erfolg als Leiter der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz wünschen.

Ich möchte mich bei Frau Dr. med. univ. Marie-Valerie-Schwenninger bedanken für die zahlreichen Stunden, die wir gemeinsam aufgebracht haben für die Erhebung der PatientInnen Daten.

Die Unterstützung meiner Familie und meiner Freunde war zu jedem Zeitpunkt meines Lebens das Fundament, für meinen Werdegang und meine Erfolge, auf das ich mich stets verlassen konnte.