

Aus dem Department Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

**Perioperative Flüssigkeitstherapie und postoperatives Outcome bei
Patienten nach Pankreaskopfresektion**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i.Br.

Vorgelegt 2015

von Marianne Fritz

geboren in Heidelberg

Dekanin: Prof. Dr. Kerstin Krieglstein

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens Höppner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Göbel

Jahr der Promotion: 2017

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Hintergrund	1
1.1	Pankreaskopfresektion	1
1.2	Physiologie der Flüssigkeitsräume	1
1.2.1	Die Flüssigkeitsräume	1
1.2.2	Austauschprozesse zwischen den Flüssigkeitsräumen	2
1.2.3	Flüssigkeitshaushalt während der Operation	2
1.3	Flüssigkeitstherapie	3
1.3.1	Kristalloide	4
1.3.2	Kolloide (Plasmaersatzmittel)	5
1.3.3	Transfusion von Blutbestandteilen	6
1.3.4	Prinzipien der perioperativen Flüssigkeitstherapie	7
1.3.5	Perioperative Flüssigkeitstherapie in der Pankreaschirurgie	8
2	Fragestellung und Ziel	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Patientenkollektiv	11
3.2	Beobachtungszeitraum	11
3.3	Datenerhebung	11
3.4	Auswertung und Statistik	11
3.4.1	Boxplots	12
3.5	Studienparameter	13
3.5.1	Präoperative Parameter	13
3.5.2	Intraoperative Parameter	13
3.5.3	Postoperative Parameter	14
3.6	Definition der Studienparameter	14

3.6.1	Definition der präoperativen Parameter	14
3.6.2	Definition der intraoperativen Parameter	15
3.6.3	Definition der postoperativen Parameter	19
3.6.4	Definition der postoperativen Komplikationen	19
4	Ergebnisse	24
4.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs	24
4.2	Beschreibung der perioperativen Flüssigkeitstherapie und klinischer Parameter	26
4.2.1	Intraoperativ	26
4.2.2	Postoperativ	26
4.3	Beschreibung der postoperativen Komplikationen	28
4.4	Intraoperative Flüssigkeitstherapie und postoperatives Outcome	29
4.4.1	Pankreasfistel	30
4.4.2	Thrombembolie	32
4.4.3	Wundinfekt	33
4.4.4	Intraabdominaler Abszess	33
4.4.5	Postoperative Intervention	35
4.4.6	Sonstige Komplikationen	35
4.5	Flüssigkeitstherapie bis zum postoperativen Tag 5 und postoperatives Outcome	37
4.5.1	Pankreasfistel	37
4.5.2	Nachblutung	39
4.5.3	Magenentleerungsstörung	39
4.5.4	Thrombembolie	40
4.5.5	Pneumonie	40
4.5.6	Infektionen	40
4.5.7	Postoperative Intervention	40
4.5.8	Revisions-Operation	41
4.5.9	Sonstige Komplikationen	41

4.6	Rein postoperative Flüssigkeitstherapie und die Entstehung der Pankreasfistel	43
4.7	Rolle der verschiedenen Flüssigkeitsarten	44
4.7.1	Kolloidale Flüssigkeiten und die Entstehung der Pankreasfistel	45
4.7.2	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma und die Entstehung der Pankreasfistel	48
4.8	Binär logistische Regression	50
5	Diskussion	52
5.1	Repräsentativität der Patientendemografie und der perioperativen Flüssigkeitstherapie im Literaturvergleich	52
5.2	Vergleich der Ergebnisse mit der bisherigen Forschung	53
5.2.1	Häufigkeit der Komplikationen	53
5.2.2	Intraoperative Flüssigkeitstherapie	54
5.2.3	Postoperative Flüssigkeitstherapie	57
5.2.4	Art der Flüssigkeit	58
5.2.5	Unabhängige Faktoren für die Entstehung der Pankreasfistel	59
5.2.6	Übergreifende Prinzipien	61
5.3	Limitationen	64
5.4	Fazit für die Praxis	64
6	Zusammenfassung	66
7	Abkürzungsverzeichnis	68
8	Abbildungsverzeichnis	70
9	Tabellenverzeichnis	72
10	Literaturverzeichnis	73

11 Danksagung

78

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Pankreaskopfresektion

Die Pankreaskopfresektion gehört unter den elektiven viszeralchirurgischen Eingriffen zu den Operationen mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate und sinkender, jedoch weiterhin relevanter Mortalität. Entsprechend der aktuellen Literatur liegt die Mortalität in großen chirurgischen Zentren inzwischen bei unter 5 %, während sich die Morbidität zwischen 17 % und 54 % bewegt (Addeo et al., 2014; Ahmad et al., 2012; Araujo et al., 2014; Braga et al., 2011; Schmidt et al., 2010; Wente et al., 2007). Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen die Magenentleerungsstörung, Pankreasfisteln und Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominale Abszesse, Blutungen und Wundinfektionen (Braga et al., 2011; Wente et al., 2007).

Ziel der aktuellen Forschung ist es, Faktoren ausfindig zu machen, die das postoperative Outcome nach Pankreaskopfresektion beeinflussen. Durch Optimierung dieser Einflussfaktoren soll die Morbidität und Mortalität gesenkt und das postoperative Ergebnis verbessert werden. Einer dieser beeinflussbaren Faktoren ist die perioperative Flüssigkeitstherapie.

1.2 Physiologie der Flüssigkeitsräume

1.2.1 Die Flüssigkeitsräume

Der menschliche Körper besteht aus verschiedenen Flüssigkeitskompartimenten, die zusammen mit dem Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt eine wichtige Rolle für die perioperative Homöostase und Infusionstherapie spielen. Der Anteil des Wassers am Gesamtkörpergewicht beträgt etwa 60 % (Grocott et al., 2005; Adams et al., 1998). Ein Großteil des Gesamtkörperwassers befindet sich innerhalb der Zellen, im *intrazellulären* Raum. Zu unterscheiden ist dieser vom *extrazellulären* Raum, der sich aus dem *interstitiellen* Raum und dem *intravasalen* Raum zusammensetzt. Der interstitielle Raum bezeichnet den Bereich zwischen den Zellen, der mit Flüssigkeit gefüllt ist. Der Blutkreislauf stellt den intravasalen Raum dar.

Intrazellulär ist die Flüssigkeitszusammensetzung typischerweise reich an Kalium, während der extrazelluläre Raum vermehrt Natrium enthält.

1.2.2 Austauschprozesse zwischen den Flüssigkeitsräumen

Austauschprozesse zwischen den verschiedenen Flüssigkeitskompartimenten finden ständig statt. Die als Barriere fungierenden Membranen werden dabei auf verschiedenste Art und Weise überwunden. Wasser kann die Membran zwischen intra- und extrazellulärem Raum sowie zwischen intravasalem und interstitiellem Raum durch Diffusion frei überwinden. Mittels einer energieabhängigen Natrium-Kalium-Pumpe wird gezielt Natrium aus dem intrazellulären Raum heraustransportiert. Dem somit aufgebauten Elektrolytgradienten folgt Wasser passiv in den extrazellulären Raum. Für die Verteilung der zugeführten Infusionslösungen ist deshalb deren Natriumkonzentration entscheidend. Entspricht die Natriumkonzentration der Konzentration im extrazellulären Raum, so gelangt die zugeführte Lösung nicht in den intrazellulären Raum. Liegt die Natriumkonzentration deutlich darunter, so verteilt sich die Flüssigkeit auch nach intrazellulär.

Soll die Infusionslösung im intravasalen Raum im Sinne des Volumenersatzes verbleiben, so muss die Natriumkonzentration wie oben erklärt der Konzentration im extrazellulären Raum entsprechen. Zusätzlich muss eine makromolekulare Substanz enthalten sein. Diese kann die Membran zwischen intravasalem und interstitiellem Raum auf Grund ihrer Größe nicht überwinden und hält durch den onkotischen Druck somit auch Wasser im Kreislauf zurück.

1.2.3 Flüssigkeitshaushalt während der Operation

Der Flüssigkeitshaushalt gerät bereits präoperativ durch die Nüchternheit des Patienten in ein Defizit. Intraoperativ kann dieser Mangel vom Patienten selbst durch Flüssigkeitszufuhr selbstverständlich nicht ausgeglichen werden. Hinzu kommt durch den spezifischen Eingriff der Blut- und Plasmaverlust, der mit der Dauer der Operation zunimmt.

Der menschliche Organismus reagiert auf die Belastungen einer Operation mit einer physiologischen Stressantwort. Diese ist durch eine Neigung zur Natrium- und Wasserretention gekennzeichnet. Ursächlich dafür ist zum einen die

Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons aus der Hypophyse. Zum anderen sorgt Aldosteron aus der Nebennierenrinde für eine verminderte Natrium- und Wasserausscheidung (Desborough, 2000; Wilmore, 2000). Auch führt die gesteigerte Ausschüttung weiterer Stresshormone wie Cortisol, Glucagon und Epinephrin sowie Entzündungsmediatoren zur Flüssigkeitsretention (Bessey et al., 1984; Watters et al., 1986).

Ist der Körper weiterhin etwa durch eine Sepsis oder SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) stark belastet, so kommt es zum Phänomen des *kapillären Lecks*. Die Permeabilität im Bereich der Kapillaren nimmt zu, so dass es zum Verlust von Wasser und Eiweißstoffen in das Interstitium kommt. Es entsteht ein Ödem.

Von *Third Space Loss* spricht man, wenn es zur Verschiebung von Flüssigkeit in den *Dritten Raum* kommt (Grocott et al., 2005; Shires et al., 1961). Der Dritte Raum bezeichnet Flüssigkeitsräume wie etwa den Pleuraraum, den Peritonealraum oder das Darmlumen, die physiologischerweise wenig Flüssigkeit enthalten. Im Rahmen großer Operationen kann es zu pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in diesen Räumen, beispielsweise im Sinne von Pleuraergüssen oder Aszites, kommen. Diese Theorie ist jedoch umstritten (Brandstrup, 2006).

Während der Operation hat zusätzlich die Narkose und Analgosedierung einen Effekt auf den Flüssigkeitshaushalt des Patienten. Sie führen zur Vasodilatation und einem daraus resultierenden Blutdruckabfall, was den ohnehin erhöhten Volumenbedarf intraoperativ steigert.

Da die körpereigene Stressantwort nicht ausreicht, um den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf zu decken, wird eine Flüssigkeits- und Medikamentensubstitution von außen notwendig.

1.3 Flüssigkeitstherapie

Mit Hilfe verschiedener parenteral verabreichter Infusionslösungen wird der Wasser- und Elektrolythaushalt während und nach der Operation aufrechterhalten. Der Flüssigkeitsbedarf des Patienten setzt sich dabei aus dem physiologischen basalen Flüssigkeitsbedarf und dem durch den

operationsbedingten Flüssigkeitsverlust entstehenden intraoperativen Flüssigkeitsbedarf zusammen. Es existieren unterschiedlich zusammengesetzte Infusionslösungen. Grundsätzlich unterscheidet man zum einen Kristalloide und zum anderen humane oder synthetische Kolloide, die meist kombiniert zum Volumenersatz eingesetzt werden.

1.3.1 Kristalloide

Kristalloide Infusionslösungen beinhalten Substanzen mit einem niedrigen Molekulargewicht. Diese Elektrolytlösungen führen im Gefäßsystem zu keinem relevanten onkotischen Druckaufbau und verbleiben somit nicht im Gefäßsystem, sondern verteilen sich innerhalb weniger Minuten im gesamten extrazellulären Raum. Da das Volumenverhältnis von Intravasalraum zu Interstitium etwa 1:4 beträgt, ist die vierfache Menge an Kristalloiden nötig, um einen identischen Volumeneffekt wie mit kolloidalen Infusionslösungen zu erreichen (Adams et al., 1998).

Die damit einhergehende Gefahr der Überwässerung im Interstitium stellt den entscheidenden Nachteil der Kristalloide dar. Aus diesem Grund dienen Kristalloide dem Erhalt des Basis-Flüssigkeitsbedarfs und dem Ausgleich von nur geringen Volumenverlusten. Unterschieden werden folgende kristalloide Infusionslösungen:

- **Vollelektrolytlösungen:** Sie enthalten Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid in annähernd gleicher Konzentration, wie sie im Plasma oder Interstitium vorkommt. Daher eignen sie sich gut zum Ausgleich interstitieller Flüssigkeitsverluste und stellen die Grundlage jeder Volumenersatztherapie dar (Dieterich, 2001). Vollelektrolytlösungen können schnell und praktisch unverändert renal ausgeschieden werden, weshalb sie auch als Trägerflüssigkeit für Medikamente eingesetzt werden. Bei Ödemen oder ausgeprägter Niereninsuffizienz sind Vollelektrolytlösungen kontraindiziert. Vertreter dieser Gruppe sind die Ringer-Lösung, das Ringer-Laktat und Jonosteril.
- **Isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %):** Diese Lösung verhält sich isosmotisch zum Blutplasma. Sie zieht weder Flüssigkeit von extravasal

nach intravasal, noch verlässt sie selbst direkt das Gefäßsystem. Eingesetzt wird NaCl 0,9 % als Trägerlösung für Medikamente, auf Grund der Gefahr der hyperchlorämischen Azidose jedoch selten zur Flüssigkeitstherapie.

- **Zwei-Drittel-Lösungen:** Sie enthalten ihrem Namen entsprechend zwei Drittel der Natriumkonzentration, die im extrazellulären Raum vorkommt. Ein Vertreter dieser Gruppe ist Normofundin G-5.
- **Halbelektrolytlösungen:** In diesen Lösungen befindet sich etwa die Hälfte der Elektrolyte des Plasmas. Sie dienen dem Flüssigkeitsersatz während der Operation und bei hypernatriämischen Zuständen.
- **Ein-Drittel-Lösungen:** Die Natriumkonzentration entspricht einem Drittel der Konzentration, die im extrazellulären Raum vorherrscht.

1.3.2 Kolloide (Plasmaersatzmittel)

Es werden humane Kolloide wie Albuminlösungen und synthetische kolloidale Infusionslösungen auf der Basis von Gelatine, Dextran oder HES (Hydroxyethylstärke) unterschieden. Durch ihren Gehalt an Makromolekülen können sie die Gefäßwand nur sehr langsam durchdringen. Der somit aufgebaute osmotische Druck hält die Flüssigkeit lange intravasal (Adams et al., 1998). Kolloidale Infusionslösungen ermöglichen einen wirksamen und schnellen Volumenersatz. Im Falle einer Hypovolämie oder lebensbedrohlichen Blutung sind Kolloide mit einer deutlich höheren Volumenwirkung folglich effektiver als Kristalloide (Adams et al., 1998). Auch ist die Gefahr des interstitiellen Ödems durch die verlängerte intravasale Verweildauer gering (Prien et al., 1990).

Bis auf mögliche anaphylaktische Reaktionen und Beeinflussung der Blutgerinnung sind kolloidale Infusionslösungen nebenwirkungsarm (Treib et al., 1998). Bei vorbestehender Niereninsuffizienz ist zu beachten, dass Kolloide vorwiegend renal eliminiert werden. Auch bei Patienten mit Sepsis ist der Einsatz von HES kritisch abzuwägen (Brunkhorst et al., 2008; Myburgh et al., 2012; Perner et al., 2012).

- **Hydroxyethylstärkelösungen (HES)** sind die am häufigsten verwendeten Kolloide (Boldt et al., 1998). Infusionslösungen, die auf HES basieren, unterscheiden sich in ihrer Konzentration, im Molekulargewicht (HES 130, HES 200), dem Volumeneffekt und der Wirkdauer. Bei hochmolekularem HES sollte auf Grund der klinisch relevant gesteigerten Blutungsneigung eine Dosisbegrenzung eingehalten werden (Adams et al.; Treib et al., 1999). Insgesamt hat HES unter den Kolloiden die geringste Nebenwirkungsrate (Dieterich et al., 1998).
- **Dextranlösungen** spielen im heutigen klinischen Alltag kaum noch eine Rolle. Sie führen durch *Coating* von Thrombozyten zur Beeinträchtigung der Gerinnung. Weiterhin kann es durch weit verbreitete dextranreaktive Antikörper zum anaphylaktischen Schock kommen (Dieterich, 2001). Bei dehydrierten Patienten ist eine Nierenfunktionsstörung möglich.
- **Gelatinelösungen** verlassen auf Grund des niedrigen Molekulargewichts rasch den Intravasalraum und werden schnell renal eliminiert. Somit haben sie unter den Kolloiden die kürzeste Wirkdauer und einen geringeren Volumeneffekt. Zudem zeigen sie die höchste Rate anaphylaktoider Reaktionen unter den künstlichen Kolloiden (Laxenaire et al., 1994). Der Einfluss auf die Blutgerinnung und die Nierenfunktion ist dafür am geringsten (Dieterich, 2001).
- **Humanalbumin** wird nicht mehr zur Volumentherapie verwendet (Dieterich, 2001).

1.3.3 Transfusion von Blutbestandteilen

Auch die Transfusion der verschiedenen Blutbestandteile spielt in der Flüssigkeitstherapie eine Rolle.

- **Vollblut:** Das unbehandelte Blut des Spenders wird heute kaum noch transfundiert.
- **Erythrozytenkonzentrate (EK):** Die Transfusion der aus dem Spenderblut filtrierten Erythrozyten wird bei Anämie durchgeführt.

- **Fresh Frozen Plasma (FFP):** Aus dem Spenderblut werden weitgehend alle zellulären Bestandteile entfernt. Eine Plasmatransfusion enthält die Gerinnungsfaktoren von 500 ml Vollblut. FFP wird entsprechend bei Mangel an Plasmaproteinen, etwa durch große Blutverluste, sowie bei Blutungsneigung eingesetzt.
- **Thrombozytenkonzentrate (TK):** Einsatz bei Thrombopenie und Blutungsneigung.

1.3.4 Prinzipien der perioperativen Flüssigkeitstherapie

Das optimale Prinzip der perioperativen Flüssigkeitstherapie ist umstritten. Grob unterteilen lassen sich Befürworter der *liberalen* Flüssigkeitstherapie mit hoher Volumengabe und Vertreter der *restriktiven* Flüssigkeitstherapie. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr verhindert Hypovolämie, Gewebeminderperfusion und Organdysfunktion, während zu große Mengen an Volumen zu Gewebe- und kardiopulmonalem Ödem führen (Brandstrup, 2006; Bundgaard-Nielsen et al., 2009; Holte et al., 2006; Holte et al., 2002).

Für ein restriktives Flüssigkeitsmanagement sprach sich erstmals Francis Moore aus (Moore, 1959). Er begründete seinen Standpunkt damit, dass metabolische und hormonelle Veränderungen als Reaktion auf die Operation zu Wasser- und Natriumretention führen. Entsprechend müsse zum Ausgleich mit einem restriktiven Flüssigkeitsregime reagiert werden.

Tom Shires argumentiert dagegen, dass es während eines chirurgischen Eingriffs durch Umverteilung der Flüssigkeit in den *Dritten Raum (Third Space Loss)* zum Verlust an extrazellulärem Volumen kommt (Shires et al., 1961). Dieses Defizit sollte mittels Infusionstherapie ausgeglichen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Studien während des Koreanischen Kriegs. Dort konnte durch hohe Volumengaben bei Traumapatienten ein gesteigertes Überleben erreicht werden (Artz et al., 1955). Es folgten weitere Studien, die zu einem supranormalen Volumenstatus tendieren (Shippy et al., 1983; Shoemaker et al., 1983).

Nach K. Holte wird gerade bei großen abdominellen Eingriffen im Sinne der

oben genannten Studien deutlich mehr Flüssigkeit zugeführt als es zum Ausgleich des Blutverlustes notwendig wäre (Holte et al., 2002).

Die Hypothese, dass eine limitierte perioperative Flüssigkeitstherapie bei großen abdominalen Eingriffen jedoch zur Verringerung der Morbidität führt, wurde erstmals 2002 von Lobo et al. getestet. In seiner Studie an Patienten mit Kolonresektion ging eine geringere Flüssigkeitsbilanz mit einer schnelleren Erholung der gastrointestinalen Funktionen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt einher (Lobo et al., 2002). Auch eine prospektiv randomisierte Multicenter-Studie von Brandstrup et al. zeigte 2003, dass eine restriktive perioperative Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit Kolonresektion zu deutlich weniger postoperativen Komplikationen führt (Brandstrup et al., 2003). Es folgten weitere Studien, die die obige Hypothese ebenfalls bestätigten (Brandstrup et al., 2003; Holte et al., 2007; Nisanevich et al., 2005; Rahbari et al., 2009).

Weiterhin wurde sowohl in wissenschaftlichen Untersuchungen an Ratten als auch in klinischen Studien festgestellt, dass insbesondere eine erhöhte Gabe von Kristalloiden zu vermehrten Komplikationen führt. Sie verursacht eine stärkere Entzündungsreaktion sowie vermehrte Ödeme und verringert die Stabilität von gastrointestinalen Anastomosen (Kulemann et al., 2013; Lobo et al., 2011; Marjanovic et al., 2009).

1.3.5 Perioperative Flüssigkeitstherapie in der Pankreaschirurgie

Die Pankreaskopfresektion ist ein aufwändiger chirurgischer Eingriff, der meist mit einer sehr liberalen Flüssigkeitstherapie einhergeht. Während beispielsweise in der kolorektalen Chirurgie mittlerweile ein eher restriktives Volumenmanagement empfohlen wird, bleibt die Flüssigkeitstherapie in der Pankreaschirurgie bei rudimentärer Studienlage umstritten.

So konnten einige Studien einen Zusammenhang zwischen hoher intraoperativer Flüssigkeitssubstitution und einem schlechteren postoperativen Outcome feststellen (Eng et al., 2013; Fischer et al., 2010; Wright et al., 2014). Nisanevich et al. wiesen bereits 2005 nach, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie zu einer verringerten postoperativen Morbidität und einem kürzeren stationären Aufenthalt führt (Nisanevich et al., 2005). Auch die

prospektiv randomisierte Studie von Lavu et al. hatte kürzlich zum Ergebnis, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement mit dem Volumenexpander HYS (3 % Hypertone Kochsalzlösung) eine 25-prozentige Reduktion der postoperativen Komplikationen zur Folge hat (Lavu et al., 2014).

Andere Studien hingegen konnten für die Pankreaskopfresektion keinen Einfluss der intraoperativ verabreichten Flüssigkeiten auf das Entstehen von Komplikationen festmachen (Grant et al., 2013; Lindenblatt et al., 2008; Melis et al., 2012).

Ob speziell die vermehrte Gabe von Kristalloiden Auswirkungen auf das Outcome in der Pankreaschirurgie hat, wurde in nur wenigen Studien untersucht. Melis und Grant konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Kristalloiden und postoperativen Komplikationen feststellen (Grant et al., 2013; Melis et al., 2012). In der retrospektiven Studie von Weinberg et al. haben Patienten mit postoperativen Komplikationen zumindest am postoperativen Tag 2 und 3 signifikant mehr Kristalloide erhalten. Für die Gabe von Kolloiden konnte dagegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Weinberg et al., 2014).

Weiterhin beziehen sich die meisten Studien ausschließlich auf die *intraoperative* Flüssigkeitstherapie. Ob auch die Infusionstherapie der *postoperativen* Tage eine Rolle für die Entstehung von Komplikationen spielt, hat ebenfalls Weinberg untersucht. Hier hat die Patientengruppe mit postoperativen Komplikationen nicht nur während der Operation, sondern auch an postoperativem Tag 1 bis 3 signifikant mehr Flüssigkeit erhalten (Weinberg et al., 2014). Auch in der retrospektiven Studie von Wright et al. bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der nach 24, 48 und 72 Stunden verabreichten Flüssigkeitsmenge und der postoperativen Morbidität. Ein Einfluss auf die Mortalität konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Wright et al., 2014).

In der Pankreaschirurgie hat sich also bezüglich der optimalen Flüssigkeitstherapie bisher keine einheitliche Empfehlung etablieren können.

2 Fragestellung und Ziel

Ziel dieser Studie ist es nun, den kontrovers diskutierten Einfluss der perioperativen Flüssigkeitstherapie auf das postoperative Kurzzeit-Outcome bei Patienten nach Pankreaskopfresektion anhand eines großen Patientenkollektivs zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen sollen analysiert werden:

- Besteht eine Relation zwischen der Menge an **intraoperativ** und **postoperativ** substituierter Flüssigkeit und der Entstehung postoperativer Komplikationen bei Patienten mit Pankreaskopfresektion?
- Gibt es einen Unterschied in der **Art** der Flüssigkeit im Hinblick auf das postoperative Outcome?

Hypothese: Eine erhöhte perioperative Flüssigkeitssubstitution, insbesondere die vermehrte Gabe von Kristalloiden, geht mit einem schlechteren postoperativen Kurzzeit-Outcome einher.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen, das perioperative Flüssigkeitsmanagement zu optimieren und das postoperative Ergebnis bei Patienten nach Pankreasoperation zu verbessern.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit dokumentierter Pankreaskopfresektion aus der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Freiburg (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. Ulrich T. Hopt). Operationen nach Beger und Frey wurden nicht berücksichtigt. Eine Selektion bezüglich Komorbiditäten, Geschlecht oder Alter wurde nicht vorgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigen Daten (n = 19). Daraus ergab sich ein Kollektiv von 553 konsekutiven Patienten.

3.2 Beobachtungszeitraum

Seit dem Jahr 2001 existiert eine abteilungsinterne Datenbank, in der alle in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelten Patienten mit Pankreasoperationen aufgeführt sind. Aus dieser Datenbank wurden alle Patienten mit Pankreaskopfresektion bis zum Jahr 2013 ausgewählt. Bezüglich ihrer Flüssigkeitstherapie wurden die Patienten ab dem Zeitpunkt ihrer Operation bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag analysiert.

3.3 Datenerhebung

Die Studie wurde in Form einer retrospektiv explorativen Datenanalyse durchgeführt. Der abteilungsinternen Datenbank wurden alle Patienten mit Pankreaskopfresektion samt demografischer Angaben und postoperativer Komplikationen entnommen. Die Datenerhebung der intraoperativen Flüssigkeitssubstitution erfolgte aus den Anästhesieprotokollen, die der postoperativen Flüssigkeitsgaben aus den elektronischen Patientenakten.

3.4 Auswertung und Statistik

Mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (IBM SPSS Statistics 22) erfolgte die statistische Analyse der Daten. Das Signifikanzniveau liegt bei $< 0,05$. Zur deskriptiven Datenanalyse kamen nicht-parametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test) und explorative Datenanalysen zum Einsatz. Zusätzlich wurden binär logistische Regressionen angewandt.

3.4.1 Boxplots

Boxplots dienen der grafischen Darstellung der Verteilung von Daten einer Stichprobe (Abbildung 1). Die mittig gelegene Box stellt die mittleren 50 % der Daten dar und beinhaltet den Median. Die Strecke vom oberen Rand der Box (oberes Quartil) bis zum Maximalwert entspricht den oberen 25 % der Daten. Entsprechend beinhaltet die Strecke vom unteren Rand der Box (unteres Quartil) bis zum Minimalwert die unteren 25 % der Daten. Die Höhe der Box entspricht dem Interquartilabstand. Falls es Werte gibt, die weiter als das 1,5fache des Interquartilabstandes vom oberen oder unteren Ende der Box entfernt sind, so werden sie als Ausreißer markiert. Die folgende Abbildung dient dem Verständnis der Boxplot-Grafiken, die später zur Darstellung der Ergebnisse genutzt werden.

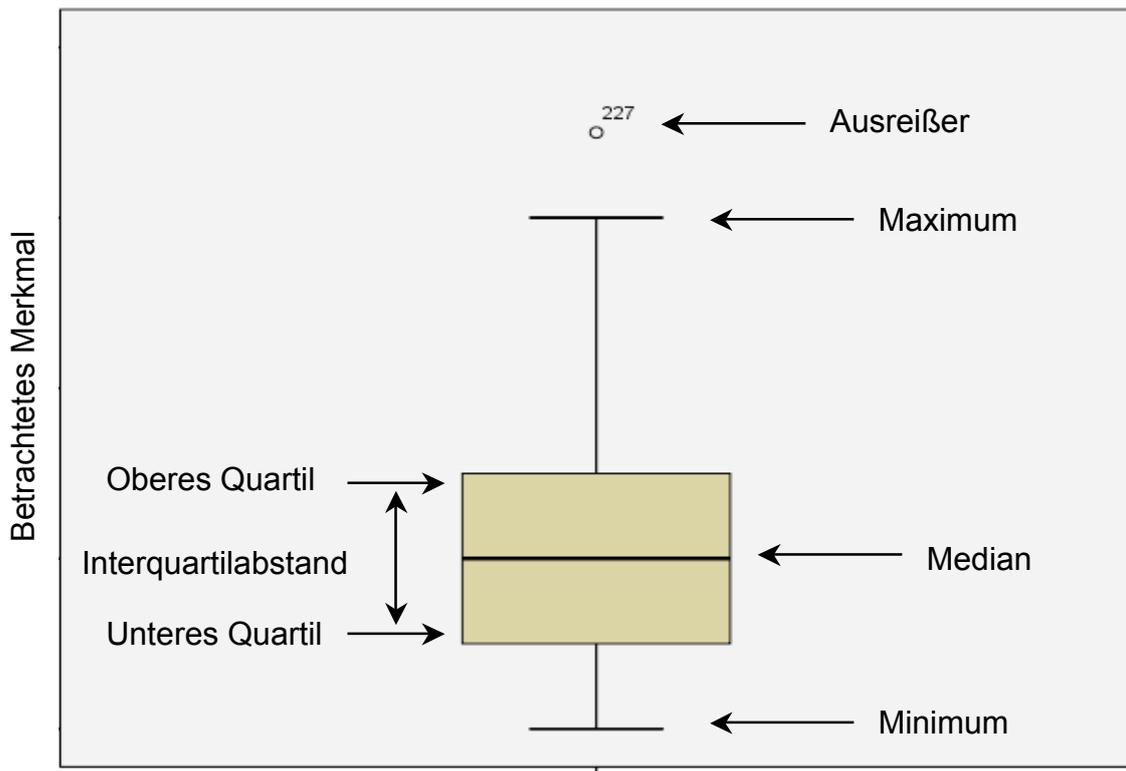


Abbildung 1: Aufbau eines Boxplots

Minimum, kleinster Datenwert; Unteres Quartil, 25 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert; Median, 50 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert; Oberes Quartil, 75 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert; Maximum, größter Datenwert; Interquartilabstand, beinhaltet die mittleren 50 % der Datenwerte und liegt zwischen oberem und unterem Quartil; Ausreißer, Datenwerte, die mehr als das 1,5fache des Interquartilabstandes vom oberen oder unteren Quartil entfernt liegen (die nebenstehende Zahl entspricht der Fallnummer in der entsprechenden Analyse)

3.5 Studienparameter

Folgende Parameter sind Gegenstand der im Weiteren durchgeführten Analysen.

3.5.1 Präoperative Parameter

- Geschlecht
- Alter
- ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)
- Body-Mass-Index
- Komorbiditäten und Risikofaktoren
 - Diabetes mellitus
 - Serum-Kreatinin
 - Nikotin
 - Alkohol
- Laborwerte
 - Serum-Kreatinin
 - Hämoglobin
 - Gesamtbilirubin
- Erkrankung
 - Pankreaskopfkarzinom
 - Chronische Pankreatitis
 - Andere Malignome
 - Ampullenkarzinom
 - Benigne Veränderungen
 - Neuroendokrines Pankreaskarzinom

3.5.2 Intraoperative Parameter

- Flüssigkeitssubstitution
 - Kristalloide
 - Kolloide
 - Erythrozytenkonzentrate
 - Fresh Frozen Plasma

- Katecholamine
- OP-Dauer
- Art der Resektion
- Art der Rekonstruktion

3.5.3 Postoperative Parameter

- Flüssigkeitssubstitution
 - Kristalloide
 - Kolloide
 - Erythrozytenkonzentrate
 - Fresh Frozen Plasma
- Katecholamine
- Urinausscheidung
- Diuretika
- Heparinperfusor
- Drainagefördermenge
- Dauer des stationären Aufenthalts

3.6 Definition der Studienparameter

Den später diskutierten Ergebnissen liegen folgende Definitionen zu Grunde.

3.6.1 Definition der präoperativen Parameter

- **Alter:** Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs
- **ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists):** Die ASA-Klassifikation gibt Auskunft über den körperlichen Zustand des Patienten. Der Anästhesist nimmt die Zuteilung in Gruppe 1-6 vor Beginn der Narkose anhand systemischer Erkrankungen des Patienten vor.

Tabelle 1: ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)

ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation vermutlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entommen werden

- **Body-Mass-Index (BMI):** Der BMI ist eine Maßzahl zur Bewertung des Körpergewichts eines Patienten in Relation zu seiner Körpergröße. Berechnet wird er aus dem Verhältnis von Körpergewicht in Kilogramm zum Quadrat der Körpergröße in Metern.
- **Diabetes mellitus:** Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 werden erfasst.
- **Nikotin, Alkohol:** Der Nikotin- und Alkoholabusus wurde vom Patienten anamnestisch angegeben.
- **Laborwerte:**
 - **Serum-Kreatinin**
 - **Hämoglobin**
 - **Gesamtbilirubin**

Die laborchemischen Parameter werden präoperativ meist am Tag vor der Operation bestimmt.

- **Erkrankung:**
 - **Pankreaskopfkarzinom:** maligner Tumor im Bereich des Pankreaskopfes
 - **Chronische Pankreatitis:** Bauchspeicheldrüsenentzündung mit chronischer Verlaufsform
 - **Andere Malignome:** sämtliche bösartigen Tumore außerhalb des Pankreas, wie das distale Cholangiokarzinom, das Duodenalkarzinom oder das Kolonkarzinom
 - **Ampullenkarzinom (Papillenkarzinom):** Lokalisation des Tumors intraampullär

3.6.2 Definition der intraoperativen Parameter

- **Flüssigkeitssubstitution:**
 - **Kristalloide:** Kristalloide Infusionslösungen wie *Normofundin G-5* (Natrium 100,0 mmol/l, Kalium 18 mmol/l, Calcium 2 mmol/l, Magnesium 3 mmol/l, Chlorid 90 mmol/l, Acetat-Puffer 38 mmol/l, Glukose 50 g/l) und *Jonosteril* (Natrium 137 mmol/l, Kalium 4 mmol/l, Calcium 1,65 mmol/l, Magnesium 1,25 mmol/l, Chlorid

110 mmol/l, Acetat-Puffer 37 mmol/l), die während der Operation verabreicht werden

- **Kolloide:** Kolloidale Infusionslösungen wie *Volulyte 6 %* (Hydroxyethylstärke 130/0,4 in gepufferter Ringerlösung gelöst) oder *Voluven 6 %* (Hydroxyethylstärke 130/0,4 in 0,9% NaCl gelöst), die während der Operation verabreicht werden
- **Erythrozytenkonzentrate (EK):** Erythrozytenkonzentrate, die während der Operation verabreicht werden. Ein EK entspricht etwa 300 ml und beinhaltet die Erythrozyten aus 500 ml Spenderblut.
- **Fresh Frozen Plasma (FFP):** Fresh Frozen Plasma, das während der Operation verabreicht wird. Eine FFP-Transfusion entspricht etwa 200 ml und beinhaltet den flüssigen Anteil aus 500 ml Spenderblut.
- **Katecholamine:** Katecholamine wie *Arterenol*® (Noradrenalin), die während der Operation verabreicht werden
- **OP-Dauer:** Die Zeitspanne beginnt mit dem ersten Schnitt und endet mit der abschließenden Naht (Schnitt-Naht-Zeit).
- **Art der Resektion:** Operation nach Whipple oder PPPD (Pylorus-erhaltende partielle Pankreatiko-Duodenektomie)

Abbildung 2 und 3 zeigen die beiden Resektionsmöglichkeiten. Während in der klassischen Operation nach Whipple abgesehen vom Pankreaskopf, dem Duodenum, der Gallenblase und dem Gallengang auch etwa ein Drittel des Magens entfernt wird, entfällt bei der PPPD die Resektion des Pylorus. Die Anastomosierung des Gallengangs erfolgt in beiden Fällen als Verbindung mit einer Jejunalschlinge (Billiodigestive Anastomose). Die Rekonstruktion kann dann als Verbindung zwischen Restpankreas und Jejunum erfolgen (Pankreatikojejunostomie) oder aber als Pankreatikogastrostomie, wobei das Pankreas mit dem Magen anastomosiert wird. Eine Verbindung von Magen beziehungsweise Duodenum und Jejunum (Gastrojejunostomie/Duodenojejunostomie) wird bei beiden Operationen durchgeführt. Im Falle der PPPD entsteht

diese Anastomose wenige Zentimeter hinter dem Pylorus zwischen dem verbliebenen Anteil des Duodenums und dem Jejunum.

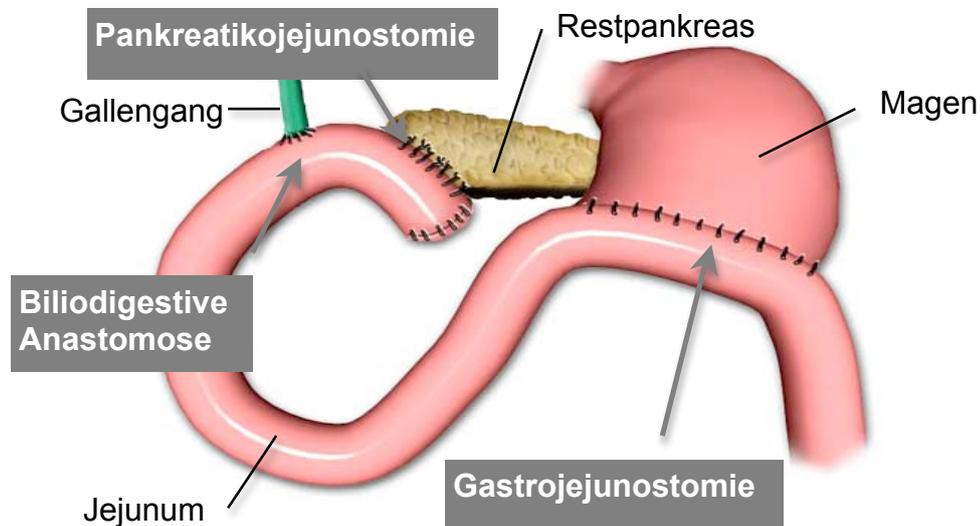


Abbildung 2: Operation nach Whipple

Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, Gallengang und ein Drittel des Magens werden entfernt. Im Sinne der Rekonstruktion werden zwischen Magen und Jejunum (Gastrojejunostomie), zwischen Pankreasrest und Jejunum (Pankreatikojejunostomie) sowie zwischen restlichem Gallengang und Jejunum (Biliodigestive Anastomose) Anastomosen gebildet. Diese sind grau unterlegt.

Quelle: Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI): Pancreaticoduodenectomy. URL <http://msurgery.ie/pancreaticoduodenectomy> Stand: 05.12.2014

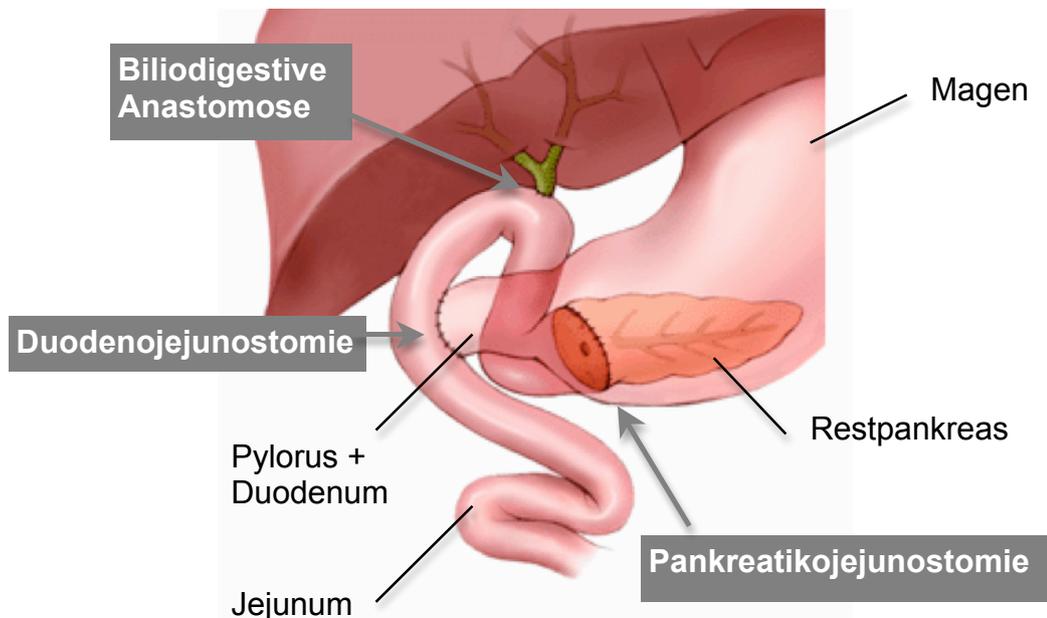


Abbildung 3: Pylorus-erhaltende partielle Pankreatiko-Duodenektomie (PPPD)

Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase und Gallengang werden entfernt. Alle Magenanteile bleiben im Gegensatz zur Operation nach Whipple erhalten. Wenige Zentimeter hinter dem Pylorus wird das verbliebene Duodenum an das Jejunum genäht

(Duodenojejunostomie). Desweiteren werden Pankreasrest und Jejunum (Pankreatikojejunostomie) sowie Gallengang und Jejunum (Biliodigestive Anastomose) anastomosiert. Anastomosen sind grau unterlegt. *Quelle: PD Dr. M. Niedergethmann, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim: Leitfaden für Patienten mit Operationen an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), Stand 10/2008, Seite 5*

Die Duodenum-erhaltenden Operationen nach Beger und Frey wurden in diesen Analysen nicht berücksichtigt, da sie sich von der oben aufgeführten Whipple-Operation und der PPPD deutlich unterscheiden. Durchgeführt werden diese hauptsächlich bei chronischer Pankreatitis. Zunächst wird unter Erhalt des Duodenums und des Gallenganges ein Teil des Pankreaskopfes entfernt (Operation nach Beger). Anschliessend wird der Pankreasgang der Länge nach gespalten und eine Schlinge des Jejunums zur Drainage des Bauchspeichels auf die Resektionsfläche genäht (Operation nach Frey). Im Gegensatz zur Whipple-Operation und der PPPD sind dadurch weniger Anastomosen nötig.

- **Art der Rekonstruktion:** Durchführung einer Pankreatikojejunostomie oder Pankreatogastrostomie

Neben der oben dargestellten Rekonstruktionsmöglichkeit in Form der Pankreatikojejunostomie (Abbildung 2, 3) kann das Restpankreas auch mit dem Magen anastomosiert werden (Abbildung 4). Dies ist sinnvoll, wenn ein zarter Pankreasgang und ein weiches Pankreasgewebe vorliegen.

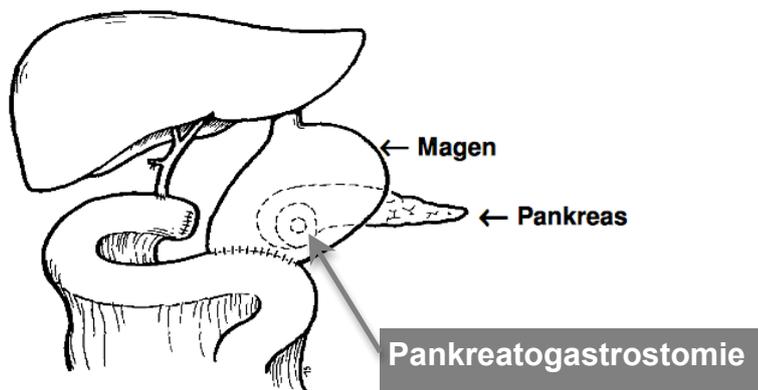


Abbildung 4: Rekonstruktion durch Pankreatogastrostomie nach Whipple-Operation

Im Gegensatz zur Pankreatikojejunostomie wird das Restpankreas hier mit dem Magen anastomosiert (Pankreatogastrostomie). *Quelle: PD Dr. M. Niedergethmann,*

Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim: Leitfaden für Patienten mit Operationen an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), Stand 10/2008, Seite 5

Fistelbildungen finden meist im Bereich dieser beiden Anastomosen (Pankreatogastrostomie/Pankreatikojejunostomie) statt, da die proteolytischen Enzyme des Pankreas die Heilung erschweren.

3.6.3 Definition der postoperativen Parameter

- **Flüssigkeitssubstitution:** Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma, die bis zum postoperativen Tag 5 verabreicht wurden. Zusammensetzung entsprechend den intraoperativen Flüssigkeiten
- **Katecholamine:** Katecholamine wie *Arterenol*® (Noradrenalin), die während der ersten 5 postoperativen Tage verabreicht wurden
- **Urinausscheidung:** Menge des während der ersten 5 postoperativen Tage ausgeschiedenen Urins, die mit Hilfe eines Blasendauerkatheters gemessen wurde
- **Diuretika:** Gabe von Diuretika zwischen postoperativem Tag 1 und 5
- **Heparinperfusor:** Verabreichung eines Heparinperfusors zwischen postoperativem Tag 1 und 5
- **Drainagefördermenge:** Menge an Wundsekret, das über Drainagen abgeleitet wurde
- **Dauer stationärer Aufenthalt:** Zeitspanne zwischen OP-Tag und Tag der Entlassung

3.6.4 Definition der postoperativen Komplikationen

Folgende postoperative Komplikationen wurden untersucht:

- **Pankreasfistel:** Vorliegen einer Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula, POPF) gemäß der *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) Definition nach Bassi et al. (Bassi et al., 2005). Eine Fistel besteht definitionsgemäß, sobald die Amylaseaktivität in der Peritonealdrainage ab dem 3. postoperativen Tag dreifach gegenüber

dem Serum-Normwert erhöht ist. Die Pankreasfistel wird weiterhin anhand klinischer Symptome und Therapie in Grad A, B und C eingeteilt.

- **POPF Grad A:** „Transiente Fistel“, die klinisch unauffällig ist und keine spezifische Therapie erfordert. Bildmorphologisch zeigt sich typischerweise keine peripankreatische Flüssigkeitsansammlung. Die Drainagenentfernung erfolgt häufig verzögert.
- **POPF Grad B:** Eine Therapieanpassung wird notwendig. Der Patient wird meist parenteral ernährt und die Drainagen werden belassen. Mittels Computertomographie können häufig peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen festgestellt werden. Eine Behandlung mit Antibiotika bei Infektionszeichen und Somatostatinanaloga wird in der Regel erforderlich. Die Patienten werden oftmals samt liegender Drainage verzögert entlassen. Eine stationäre Wiederaufnahme ist möglich. Sobald eine invasive Revision erfolgt, liegt eine POPF Grad C vor.
- **POPF Grad C:** Eine Revisions-Operation ist erforderlich und geht typischerweise mit einem deutlich verlängerten stationären Aufenthalt einher. Die Häufigkeit assoziierter Komplikationen und die postoperative Mortalität nehmen zu.

In dieser Studie werden nur Grad B und C als Fistel gewertet. Grad A Fisteln werden mit dem Nicht-Vorliegen einer Fistel auf Grund der geringen klinischen und therapeutischen Bedeutung in einer Gruppe zusammengefasst.

- **Nachblutung:** Klinisch auffällige postoperative Blutung (Postpancreatectomy Hemorrhage, PPH) gemäß der *International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) definition* (Wente et al., 2007). Je nach Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation, Schweregrad und klinischer Auswirkung werden Grad A, B und C unterschieden.

Tritt die Nachblutung innerhalb von 24 Stunden nach Ende der Operation auf, so spricht man von einer *frühen* Nachblutung. Sind vor dem Eintritt der Nachblutung 24 Stunden vergangen, so liegt eine *späte* Nachblutung vor. In Bezug auf den Gastrointestinaltrakt werden intra- und

extraluminale Nachblutungen unterschieden. Liegt der Ursprung der Blutung intraenterisch, etwa im Anastomosenbereich, im Bereich von Stress-Ulzera oder rupturierten Pseudoaneurysmen, so befindet sich die Blutung *intraluminal*. Eine *extraluminale* Nachblutung liegt extraenterisch und blutet aus arteriellen oder venösen Gefäßen, diffus aus dem Resektionsareal, aus Anastomosenbereichen oder aus Pseudoaneurysmen in die Bauchhöhle. Weiterhin wird die Nachblutung in eine leichte und eine schwere Form eingeteilt. Eine *leichte* Nachblutung ist durch geringen Blutverlust mit einem Hämoglobin-Abfall von weniger als 3 g/dl gekennzeichnet. Eine rein konservative Therapie mit einer Transfusion von bis zu 3 Erythrozytenkonzentraten ist ausreichend. Eine endoskopische Blutstillung kann jedoch erfolgen. Bei großem Blutverlust mit einem Hämoglobin-Abfall von über 3 g/dl liegt eine *schwere* Nachblutung vor. Deutliche klinische Auswirkungen wie Tachykardie, Hypotension, Oligurie oder hypovolämischer Schock sind die Folge. Die Transfusion von mehr als 3 Erythrozytenkonzentraten und invasive Behandlungen werden notwendig.

- **Grad A:** Eine frühe, leichte Nachblutung liegt vor. Der Patient wird diagnostisch mittels Blutuntersuchungen, Ultraschall und gegebenenfalls Computertomographie überwacht. Die Grad A Blutung hat jedoch keine therapeutische Konsequenz.
- **Grad B:** Eine frühe und schwere oder aber späte, dafür leichte gering lebensbedrohliche Nachblutung besteht. Es können zusätzlich Angiographien oder Endoskopien zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden. Therapeutische Konsequenzen umfassen neben der Verlegung auf die Intensivstation Bluttransfusionen und Volumengabe, Endoskopien, Embolisation und Relaparotomie.
- **Grad C:** Diese Gruppe beinhaltet späte und schwere Nachblutungen, die für den Patienten mit einer ernsthaften Lebensbedrohung einhergehen. Diagnostische und

therapeutische Maßnahmen entsprechen denen der Grad B Nachblutung.

Grad A bis C werden in dieser Studie als Vorliegen einer Nachblutung gewertet.

- **Insuffizienz biliodigestive Anastomose:** Revisionsbedürftige Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose
- **Insuffizienz Gastrojejunostomie:** Revisionsbedürftige Insuffizienz der Gastrojejunostomie
- **Magenentleerungsstörung:** Magenentleerungsstörung nach der *International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) definition* (Wente, et al., 2007).
 - **Kein DGE (Delayed Gastric emptying):** Die transnasale Magensonde kann spätestens am 3. postoperativen Tag entfernt werden. Ein wiederholtes Legen der Magensonde ist nicht nötig.
 - **Grad A:** Die transnasale Magensonde wird zwischen postoperativem Tag 4 und 7 entfernt oder muss erneut gelegt werden. Der Patient toleriert nach Tag 7 bis spätestens Tag 13 keine feste Nahrung.
 - **Grad B:** Die transnasale Magensonde wird zwischen postoperativem Tag 8 und 14 entfernt oder es erfolgt nach postoperativem Tag 7 ein erneutes Legen der Magensonde. Der Patient toleriert nach Tag 14 bis spätestens Tag 20 keine feste Nahrung.
 - **Grad C:** Die transnasale Magensonde kann nach dem postoperativen Tag 14 nicht entfernt werden oder wird erneut gelegt. Der Patient toleriert bis über den 20. postoperativen Tag hinaus keine feste Nahrung.

Entsprechend der Pankreasfistel wird auch die Magenentleerungsstörung Grad A in dieser Studie als keine Magenentleerungsstörung gewertet. Sind die Kriterien für Grad B oder C erfüllt, so liegt definitionsgemäß eine Magenentleerungsstörung vor.

- **Thrombembolie:** Jede therapiebedürftige Verschleppung eines Thrombus
- **Pneumonie:** Jede therapiebedürftige Lungenentzündung
- **Harnwegsinfekt:** Jede therapiebedürftige Harnwegsinfektion
- **Wundinfekt:** Jede therapiebedürftige Infektion der Wunde
- **Intraabdominaler Abszess:** Jeder therapiebedürftige Abszess im Bauchraum
- **Sepsis:** Jede therapiebedürftige Sepsis
- **Postoperative Intervention:** Jegliche postoperative Intervention, wie zum Beispiel interventionelle Computertomographie, Gastroskopie oder Angiographie
- **Reintubation:** Jede postoperative Intubation
- **Revisions-Operation:** Jeder erneute Eingriff nach Primäroperation
- **Stationär verstorben:** Der Patient verstirbt während seines stationären Aufenthalts.
- **30-Tage-Mortalität:** Der Patient verstirbt innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

In den Jahren 2001 bis 2013 wurde an unserer Klinik bei 553 Patienten eine Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion oder eine klassische Operation nach Whipple durchgeführt (Tabelle 2). Das Geschlechterverhältnis ist mit 275 Frauen und 278 Männern ausgeglichen. Das mediane Alter der Patienten beträgt 66 Jahre, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt des Eingriffes 9 und der älteste 89 Jahre alt ist. Die ASA-Klassifikation beträgt im Median 2, bei einer Range von 1 bis 4. Der Body-Mass-Index (BMI) liegt im Median bei 24. Etwa 9 % der Patienten sind mit einem BMI über 30 adipös. Weiterhin leiden rund 25 % der Patienten an Diabetes, während rund 22 % mit einem Serum-Kreatinin-Wert über 0,9 mg/dl eine eingeschränkte Nierenfunktion vorzuweisen scheinen. Der Nikotinabusus in unserem Patientenkollektiv beträgt rund 26 %, der Alkoholabusus etwa 15 %. Dem Großteil der Operationen liegt ein Pankreaskopfkarcinom zu Grunde (45 %), wohingegen die chronische Pankreatitis (15 %), andere Malignome, zu denen vor allem das distale Cholangiokarcinom und das Duodenalkarcinom zählen (14 %), das Ampullenkarcinom (12 %), benigne Veränderungen (11 %) und neuroendokrine Pankreaskarzinome (3 %) deutlich seltener ursächlich sind.

Tabelle 2: Demografie der Patienten nach PPPD und Whipple-Operation

Parameter		N (%)	Median (Range)
Gesamtkollektiv		553 (100)	
Geschlecht	Weiblich	275 (49,7)	
	Männlich	278 (50,3)	
Alter (Jahre)			66 (9-89)
ASA Klassifikation			2,0 (1-4)
ASA	I	35 (7,5)	
	II	269 (58)	
	III	156 (33,6)	
	IV	4 (0,9)	
Präoperatives Gewicht (BMI)			24,3 (15,1-41,2)
BMI (kg/m ²)	< 30	501 (90,6)	
	≥ 30	52 (9,4)	
Komorbiditäten und Risikofaktoren			
Diabetes mellitus	Ja	140 (25,3)	
	Nein	413 (74,7)	
Kreatinin (mg/dl)	≤ 0,9	430 (77,8)	
	> 0,9	123 (22,2)	
Nikotinabusus	Ja	121 (25,5)	
	Nein	353 (74,5)	
Alkoholabusus	Ja	74 (15,4)	
	Nein	405 (84,6)	
Präoperative Laborwerte			
Kreatinin (mg/dl)			0,79 (0,3-4,3)
Hämoglobin (g/dl)			13,0 (4,5-18,5)
Gesamtbilirubin (mg/dl)			0,8 (0,1-37,4)
Erkrankung			
Pankreaskopfkarzinom		246 (44,5)	
chronische Pankreatitis		84 (15,2)	
andere Malignome		77 (13,9)	
Ampullenkarzinom		64 (11,6)	
benigne Veränderungen		63 (11,4)	
neuroendokrines Pankreaskarzinom		19 (3,4)	

ASA, American Society of Anesthesiologists; ASA-Klassifikation nur bei 464 Patienten dokumentiert; Nikotinabusus nur bei 474 Patienten dokumentiert; Alkoholabusus nur bei 479 Patienten dokumentiert; BMI, Body-Mass-Index

4.2 Beschreibung der perioperativen Flüssigkeitstherapie und klinischer Parameter

4.2.1 Intraoperativ

Die Gesamt-Flüssigkeitsgabe setzt sich aus der Substitution von Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma zusammen. Im Median erhielt ein Patient während der Operation eine Gesamt-Flüssigkeitsmenge von 6 Litern (Tabelle 3). Dabei ist der Unterschied zwischen der Minimalgabe von 400 ml und der Maximalgabe von über 15 Litern recht markant.

Den größten Anteil an der Gesamt-Flüssigkeit stellen kristalloide Flüssigkeiten dar. So werden im Median 5 Liter Kristalloide intraoperativ verabreicht. Deutlich geringer fällt der Median der kolloidalen Flüssigkeiten mit 1 Liter aus. Unter den 501 Patienten, denen Kolloide substituiert wurden, liegt die Minimalgabe bei 100 ml, die Maximalgabe bei 3,5 Litern.

Intraoperativ erhielten etwa 21 % der Patienten eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion. Das verabreichte Volumen schwankt hierbei zwischen 300 ml und 4,5 Litern. Fresh Frozen Plasma wird nur bei rund 11 % aller Patienten transfundiert. Auch hier differieren die Werte zwischen 400 ml und 2,8 Litern, bei einem Median von 800 ml.

Katecholamine wurden intraoperativ bei fast allen Patienten (97,6 %) gegeben. Ähnlich der Mengen an Flüssigkeiten schwankt auch die Operationsdauer. Diese liegt, bei einem Median von etwa 7 Stunden, zwischen einem Minimum von 2,5 und einem Maximum von 16 Stunden.

4.2.2 Postoperativ

Im postoperativen Verlauf nimmt die Menge an Flüssigkeitssubstitutionen, die täglich verabreicht wurden, ab. Der Median der Gesamt-Flüssigkeitsgabe, die bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag verabreicht wurde, ist im Vergleich zur intraoperativen Menge mit 13,6 Litern etwa doppelt so groß. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb des Zeitraums von Beginn der Operation bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag zwischen 5 und 58 Litern Flüssigkeit.

Kristalloide machen mit einem Median von etwa 12 Litern nach wie vor den größten Anteil daran aus.

Nach einem Anstieg des Medians an kolloidaler Flüssigkeit am Ende des OP-Tags auf 1,5 Liter, nimmt dieser die folgenden 5 postoperativen Tage nicht weiter zu. Auch hier haben einige Patienten bis zuletzt keinerlei kolloidale Flüssigkeiten erhalten. Das Maximum liegt bei 8,5 Litern.

Im Zeitverlauf nach dem Eingriff haben bis zum postoperativen Tag 5 rund 19 % der Patienten Erythrozytenkonzentrate und 10 % Fresh Frozen Plasma erhalten. Die größte verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentraten vom Beginn der Operation bis zum postoperativen Tag 5 liegt bei 4,5 Litern, die größte Menge an Fresh Frozen Plasma liegt bei 7 Litern.

Die Diuresemenge zwischen postoperativem Tag 1 und 5 wird nur bis zu dem Zeitpunkt dokumentiert, zu dem der Blasendauerkatheter gezogen wird. Dementsprechend nimmt die Stichprobenanzahl ‚N‘ täglich ab. Im Median scheidet ein Patient in oben genanntem Zeitraum etwa 7,5 Liter Urin aus.

Katecholamine wurden postoperativ mit 60,4 % deutlich seltener als intraoperativ verabreicht.

Tabelle 3 zeigt die oben beschriebenen Ergebnisse.

Tabelle 3: Perioperative Flüssigkeitstherapie und klinische Parameter

Parameter	N (%)	Median (Range)	
Gesamtkollektiv	553 (100)		
Intraoperativ			
Gesamt-Flüssigkeitsgabe (ml)	553 (100)	6000 (400-15300)	
Kristalloide (ml)	553 (100)	5000 (1000-11000)	
Kolloide (ml)	501 (90,6)	1000 (100-3500)	
EK (ml)	114 (20,6)	600 (300-4500)	
FFP (ml)	60 (10,8)	800 (400-2800)	
Katecholamine	540 (97,6)		
Mittlere OP-Dauer (min)		426 (152-963)	
Postoperativ			
Gesamt-Flüssigkeitsgabe (ml)	OP-Tag	553 (100)	7600 (2300-18400)
	Bis POD 1	553 (100)	9700(4480-21500)
	Bis POD 2	553 (100)	11100 (4600-30400)
	Bis POD 3	553 (100)	12000 (4700-39900)
	Bis POD 4	553 (100)	12800 (4800-48500)
	Bis POD 5	553 (100)	13600 (5000-57700)

– Ergebnisse –

Kristalloide (ml)	OP-Tag	553 (100)	6100 (2400-12800)
	Bis POD 1	553 (100)	8100 (3900-17100)
	Bis POD 2	553 (100)	9200 (4100-24400)
	Bis POD 3	553 (100)	10200 (4200-33100)
	Bis POD 4	553 (100)	11100 (4300-40900)
	Bis POD 5	553 (100)	11700 (4500-48700)
Kolloide (ml)	OP-Tag	517 (93,5)	1500 (500-5000)
	Bis POD 1	524 (94,8)	1500 (500-5000)
	Bis POD 2	526 (95,1)	1500 (500-6000)
	Bis POD 3	526 (95,1)	1500 (500-7000)
	Bis POD 4	526 (95,1)	1500 (500-8000)
	Bis POD 5	526 (95,1)	1500 (500-8500)
EK (ml)	OP bis POD 5	181 (32,7)	600 (300-4500)
	POD 1-5	103 (18,6)	600 (300-2400)
FFP (ml)	OP bis POD 5	99 (17,9)	800 (200-7000)
	POD 1-5	55 (9,9)	400 (200-5800)
Urin (ml)	Bis POD 1	548 (99,1)	1100 (300-4700)
	Bis POD 2	535 (96,7)	2600 (800-8300)
	Bis POD 3	507 (91,7)	4200 (1000-10600)
	Bis POD 4	421 (76,1)	5900 (1400-16000)
	Bis POD 5	291 (52,6)	7500 (1900-17700)
Katecholamine		334 (60,4)	
Diuretika		362 (65,5)	
Heparinperfusor		110 (19,9)	
Drainagefördermenge bis POD 5 (ml)			2900 (400-17200)
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)			20 (4-104)
30-Tage-Mortalität		6 (1,1)	
Art der Resektion			
Whipple		60 (10,8)	
PPPD		493 (89,2)	
Art der Rekonstruktion			
Pankreatogastrostomie		316 (57,1)	
Pankreatikojejunostomie		237 (42,9)	

EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; POD, postoperativer Tag; Gesamt-Füssigkeitgabe, beinhaltet Kristalloide, Kolloide, EK, FFP; PPPD, Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion

4.3 Beschreibung der postoperativen Komplikationen

In Abbildung 5 sind die Häufigkeiten der untersuchten postoperativen Komplikationen und des Komplikationsmanagements (postoperative Intervention, Reintubation, Revisionsoperation) aufgeführt. Mit 112 Fällen ist die

Magenentleerungsstörung die häufigste Komplikation bei Patienten mit Pankreaskopfresektion. An zweiter Stelle steht der postoperative Wundinfekt mit 92 Fällen, gefolgt von der Pankreasfistel (84 Fälle). In Tabelle 4 sind die genauen Fallzahlen der restlichen Komplikationen zu finden.

Im Rahmen der Komplikationen werden postoperative Interventionen (157 Fälle) häufiger als operative Revisionen (67 Fälle) zur Behandlung durchgeführt. Auf die meisten Komplikationen wird entsprechend mit konservativer Therapie reagiert.

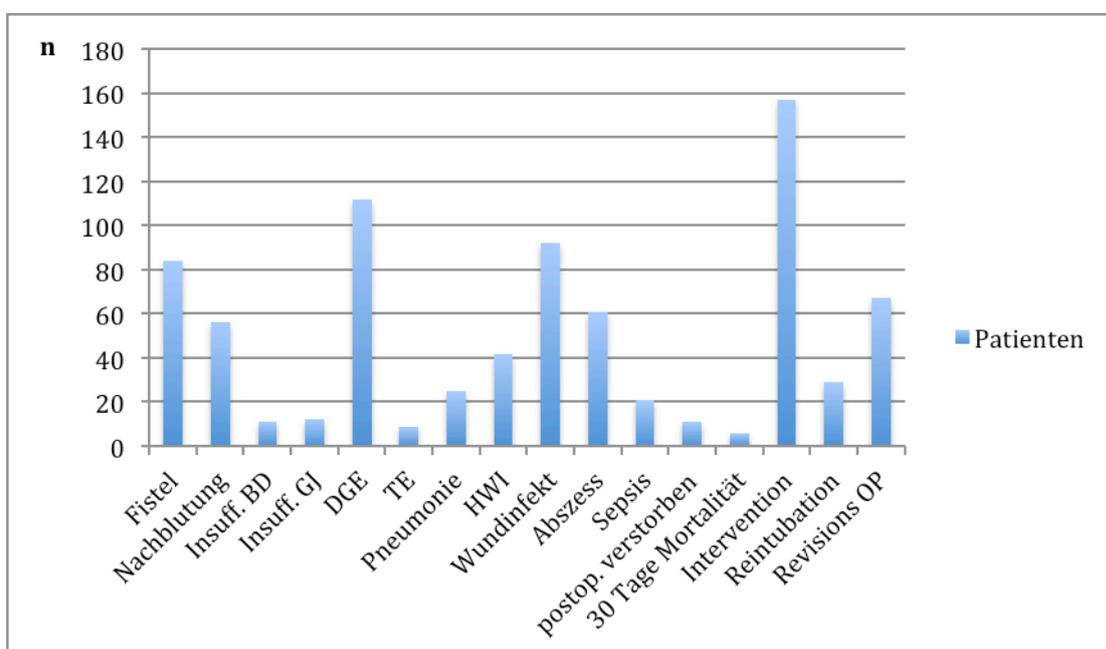


Abbildung 5: Häufigkeit der postoperativen Komplikationen und des Komplikations-managements

Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C nach Bassi et al.; Nachblutung, beinhaltet Grad A, B und C nach Wente et al.; Insuff. BD, Insuffizienz der Biliodigestiven Anastomose; Insuff. GJ, Insuffizienz der Gastrojejunostomie; DGE, Magenentleerungsstörung (Delayed Gastric Emptying) Grad B und C nach Wente et al.; TE, Thrombembolie; HWI, Harnwegsinfekt

4.4 Intraoperative Flüssigkeitstherapie und postoperatives Outcome

Sowohl die intraoperative Gesamt-Flüssigkeitsmenge, bestehend aus Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma, als auch die alleinige Menge an intraoperativ verabreichten Kristalloiden werden mit der Entstehung verschiedener Komplikationen verglichen.

4.4.1 Pankreasfistel

Die in diesem Studienkollektiv dritthäufigste Komplikation nach Pankreaskopfresektion ist die Pankreasfistel. Bei einer Anzahl von 84 Fisteln sind etwa 15 % der Patienten betroffen. In Tabelle 4 ist zunächst das generelle Auftreten einer Pankreasfistel festgehalten. Eine solche liegt vor, wenn die Kriterien für eine Pankreasfistel Grad B oder C nach Bassi et al. (Bassi et al., 2005) erfüllt sind. Grad A Fisteln werden auf Grund der geringen klinischen und therapeutischen Auswirkungen als keine Fistel gewertet. Das Ergebnis der statistischen Analyse zeigt, dass die Patientengruppe, welche im postoperativen Verlauf eine Pankreasfistel entwickelt, intraoperativ signifikant mehr kristalloide Flüssigkeiten erhalten hat ($p = 0,039$). Das intraoperative Gesamtvolumen liegt mit einem p -Wert von 0,077 nahe am Signifikanzniveau.

Um den Einfluss der intraoperativen Flüssigkeitsgabe auf den Schweregrad der Pankreasfistel zu untersuchen, wird diese im Folgenden in 3 Gruppen eingeteilt. Grad A Fisteln und das Nichtauftreten einer Fistel werden wiederum als „keine Fistel“ zusammengefasst. Grad B und C Fisteln werden hier jedoch getrennt betrachtet. Die statistische Analyse zeigt hier zwischen den Schweregraden der Fistel einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die intraoperativ verabreichte Flüssigkeit. Sowohl die vermehrte Gabe von Gesamt-Flüssigkeit ($p = 0,036$) als auch von Kristalloiden ($p = 0,02$) ist mit dem Schweregrad der Pankreasfistel assoziiert. Zwischen welchen Gruppen genau dieser signifikante Unterschied besteht, zeigen Abbildung 6 und 7. So haben vor allem Patienten mit Grad C Fistel im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant mehr intraoperative Flüssigkeit erhalten.

Im Median hat ein Patient, der im Verlauf keine oder eine Grad A Fistel entwickelt, intraoperativ 5,6 Liter Gesamt-Flüssigkeit erhalten, bei Entwicklung einer Grad B Fistel 6 Liter und bei einer Grad C Fistel 7,4 Liter.

Abbildung 6 und 7 verdeutlichen diese Zusammenhänge.

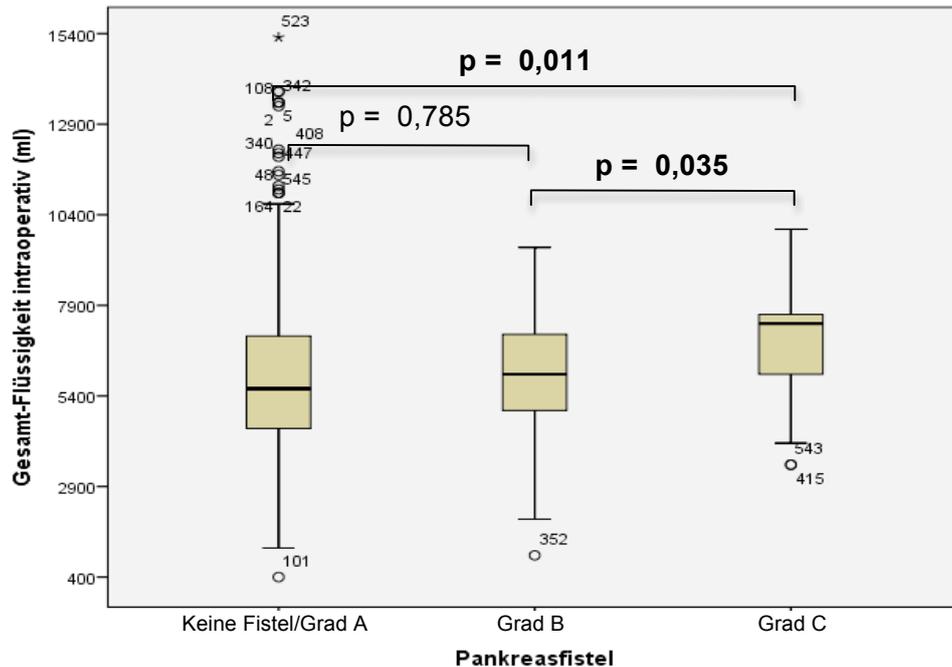


Abbildung 6: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits-Substitution mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,036)

Grad C Fisteln unterscheiden sich hinsichtlich der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeitsgabe signifikant von Grad B Fisteln und von Grad A/keine Fisteln. Die beiden letzten Gruppen zeigen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35

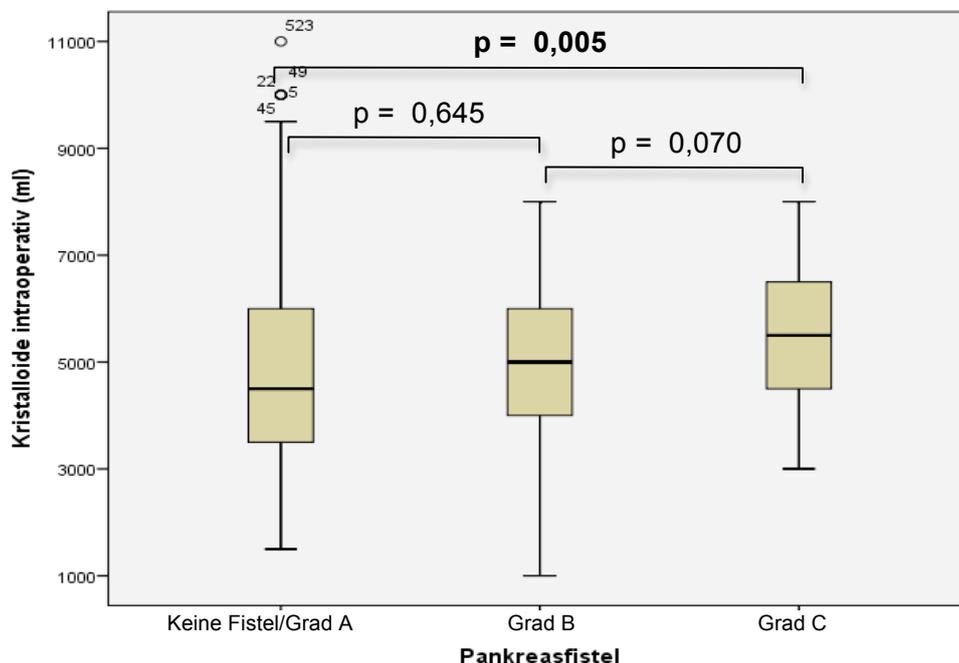


Abbildung 7: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,02)

Grad C Fisteln unterscheiden sich hinsichtlich der intraoperativen Gabe von Kristalloiden signifikant von Grad A/keine Fisteln. Zwischen Grad C und Grad B Fisteln, sowie zwischen Grad B und Grad A/keine Fisteln besteht kein signifikanter Zusammenhang. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35

4.4.2 Thrombembolie

Die Thrombembolie ist mit einer Häufigkeit von 9 Fällen (1,6 %) in diesem Patientenkollektiv eine eher seltene Komplikation. Sowohl die intraoperative Gesamt-Flüssigkeits-Gabe ($p = 0,021$) als auch die Substitution von Kristalloiden ($p = 0,023$) stehen in signifikantem Zusammenhang zu der Entstehung von Thrombembolien. Erwartungsgemäß ist die Thrombembolie jedoch mit einer niedrigeren intraoperativen Flüssigkeitssubstitution assoziiert (Abbildung 8, 9).

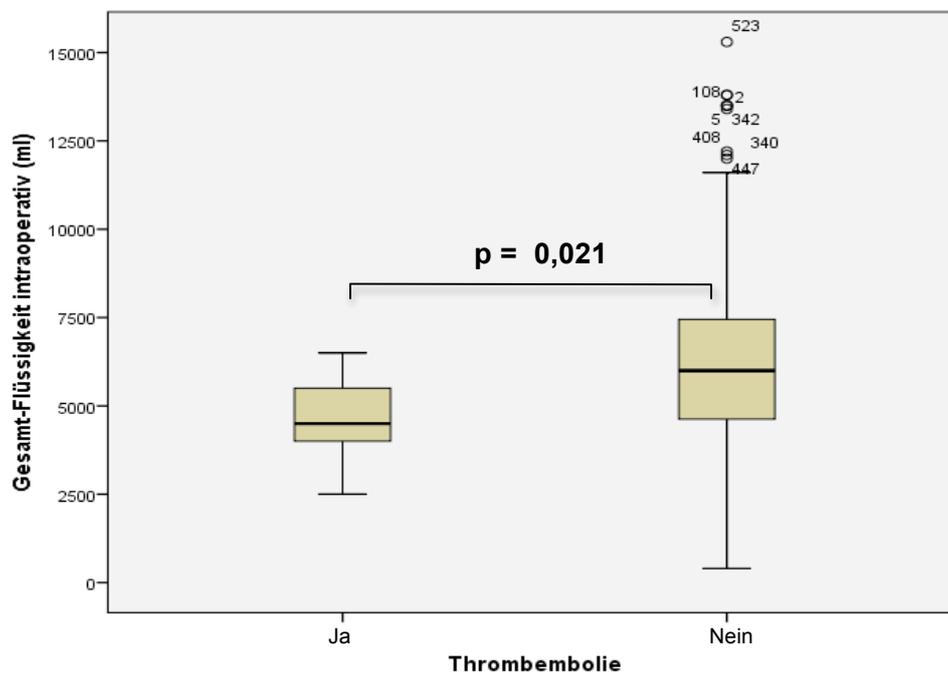


Abbildung 8: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits-Substitution mit der Entstehung einer Thrombembolie ($p = 0,021$)

Die Entstehung der Thrombembolie geht mit einer signifikant erniedrigten intraoperativen Gesamt-Flüssigkeitsmenge einher. n (ja) = 9; n (nein) = 544

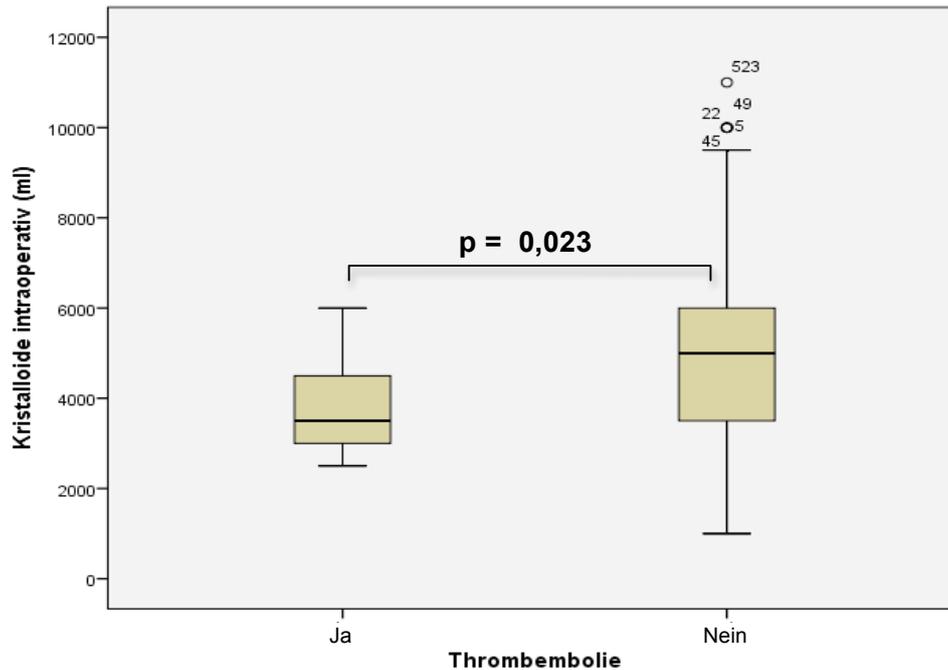


Abbildung 9: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit der Entstehung von Thrombembolien ($p = 0,023$)

Die Entstehung der Thrombembolie geht mit einer signifikant erniedrigten intraoperativen Gabe an Kristalloiden einher. n (ja) = 9; n (nein) = 544

4.4.3 Wundinfekt

Der Wundinfekt ist mit 92 Fällen (16,6 %) innerhalb dieser Studienpopulation die zweithäufigste Komplikation. Die vermehrte intraoperative Gabe an Gesamtflüssigkeit geht mit einer signifikant erhöhten Rate an Wundinfekten einher ($p = 0,007$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wundinfekt und intraoperativer Gabe von Kristalloiden besteht jedoch nicht ($p = 0,126$).

4.4.4 Intraabdominaler Abszess

Intraabdominale Abszesse lagen bei 61 Patienten (11 %) vor. Sowohl die intraoperative Gesamt-Flüssigkeitsmenge als auch die Menge an Kristalloiden weisen mit einem p -Wert von 0,01 beziehungsweise 0,043 einen signifikanten Zusammenhang zur Bildung intraabdominaler Abszesse auf (Abbildung 10, 11).

- Ergebnisse -

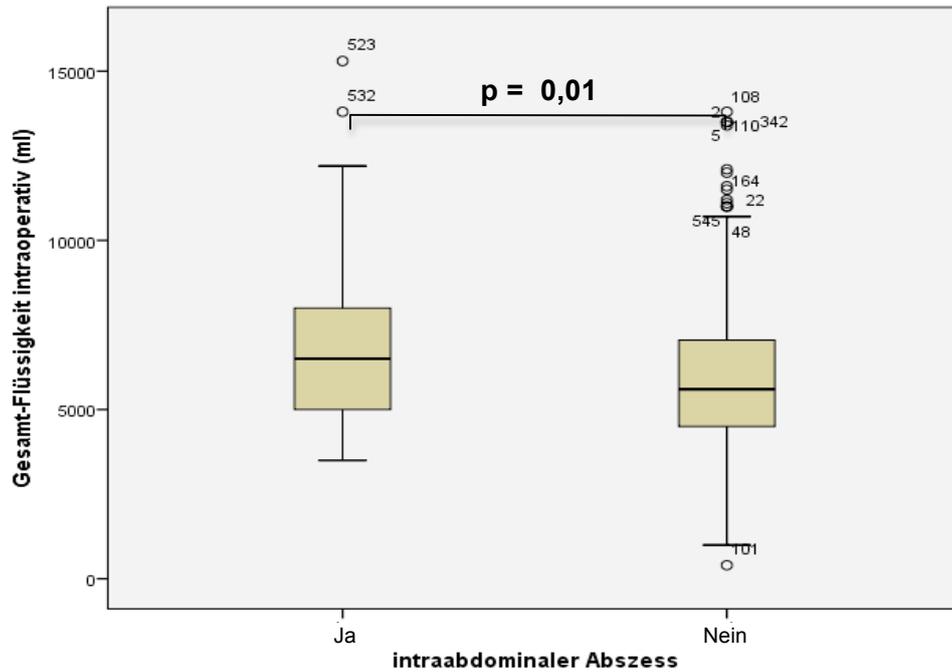


Abbildung 10: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits-Substitution mit der Entstehung eines intraabdominalen Abszesses ($p = 0,01$)

Die Entstehung des intraabdominalen Abszesses geht mit einer signifikant erhöhten intraoperativen Gesamt-Flüssigkeitsmenge einher. n (ja) = 61; n (nein) = 492

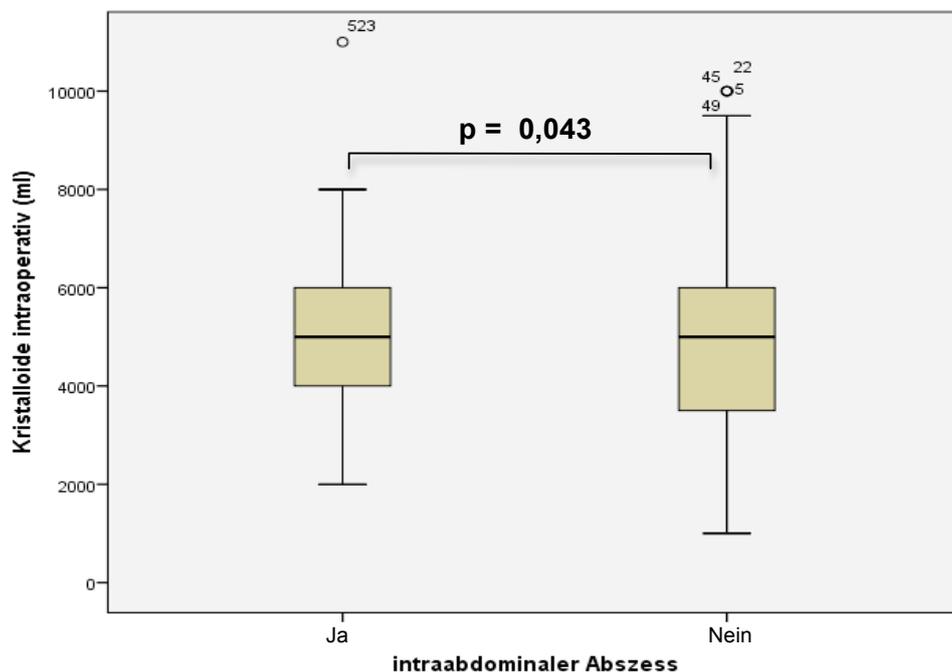


Abbildung 11: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit der Entstehung eines intraabdominalen Abszesses ($p = 0,043$)

Die Entstehung des intraabdominalen Abszesses geht mit einer signifikant erhöhten intraoperativen Gabe an Kristalloiden einher. n (ja) = 61; n (nein) = 492

4.4.5 Postoperative Intervention

Bei über einem Viertel der Patienten nach Pankreaskopfresektion wurde eine postoperative Intervention durchgeführt. Dabei geht die Notwendigkeit an postoperativen Interventionen mit einer signifikant erhöhten intraoperativen Gesamt-Flüssigkeitsgabe einher ($p = 0,003$). Die Gabe von Kristalloiden steht dagegen mit einem p-Wert von 0,104 in keinem signifikanten Zusammenhang.

4.4.6 Sonstige Komplikationen

Für die verbliebenen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, die postoperative Magenentleerungsstörung, das stationäre Versterben und die 30-Tage-Mortalität sind keine signifikanten Assoziationen zur intraoperativ verabreichten Flüssigkeitsmenge festzustellen (Tabelle 4).

Mit einem p-Wert von 0,061 ist jedoch die postoperative Nachblutung in Bezug auf die Gesamt-Flüssigkeitsmenge nicht weit von der Signifikanz entfernt. Der p-Wert bezüglich der Gabe von Kristalloiden liegt bei 0,152.

Tabelle 4: Entstehung postoperativer Komplikationen in Bezug auf die intraoperative Gesamt-Flüssigkeits-Substitution und die intraoperative Gabe von Kristalloiden

Komplikation		n	Gesamt Intraop. (ml)	p-Wert	Kristalloide Intraop. (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	6300 1000-10000	0,077	5000 1000-8000	0,039
	Nein	469	5600 400-15300		4500 1500-11000	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	5600 400-15300	0,036 ¹	4500 1500-11000	0,02 ¹
	Grad B	49	6000 1000-9500		5000 1000-8000	
	Grad C	35	7400 3500-10000		5500 3000-8000	
Nachblutung	Ja	56	6500 3000-13800	0,061	5000 2500-7500	0,152
	Nein	497	5800 400-15300		5000 1000-11000	
Insuffizienz BD-Anastomose	Ja	11	5500 3000-9100	0,645	5000 2000-7000	0,974
	Nein	542	6000 400-15300		5000 1000-11000	

– Ergebnisse –

Komplikation		n	Gesamt Intraop. (ml)	p-Wert	Kristalloide Intraop. (ml)	p-Wert
Insuffizienz Gastrojejunostomie	Ja	12	6200 4000-9100	0,666	4500 2500-6500	0,813
	Nein	541	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Gastrointestinal						
Magenentleerungs- störung	Ja	112	6050 1000-13800	0,173	5000 1000-9500	0,227
	Nein	441	5800 400-15300		4500 1500-11000	
Kardiovaskulär						
Thrombembolie	Ja	9	4500 2500-6500	0,021	3500 2500-6000	0,023
	Nein	544	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Pulmonal						
Pneumonie	Ja	25	6000 3000-9000	0,738	4500 2500-7500	0,52
	Nein	528	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Infektionen						
Harnwegsinfekt	Ja	42	6300 2500-12100	0,4	5000 2000-8000	0,451
	Nein	511	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Wundinfekt	Ja	92	6500 2000-15300	0,007	5000 2000-11000	0,126
	Nein	461	5800 400-13800		5000 1000-10000	
Abszess intraabdominal	Ja	61	6500 3500-15300	0,01	5000 2000-11000	0,043
	Nein	492	5600 400-13800		5000 1000-10000	
Sepsis	Ja	21	7000 3500-9500	0,135	5000 3000-8000	0,491
	Nein	532	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Mortalität						
stationär verstorben	Ja	11	5200 2500-7500	0,287	3500 2000-6000	0,078
	Nein	542	6000 400-15300		5000 1000-11000	
30-Tage-Mortalität	Ja	6	6900 2500-7500	0,481	4800 2000-6000	0,759
	Nein	547	6000 400-15300		5000 1000-11000	

Komplikationsmanagement		n	Gesamt Intraop. (ml)	p-Wert	Kristalloide Intraop. (ml)	p-Wert
post-OP Intervention	Ja	157	6500 1000-15300	0,003	5000 1000-11000	0,104
	Nein	396	5500 400-13800		4500 1500-10000	
Reintubation	Ja	29	6400 2500-9000	0,672	4500 2000-7500	0,766
	Nein	524	6000 400-15300		5000 1000-11000	
Revisions-OP	Ja	67	6000 1200-12200	0,71	5000 2000-8600	0,857
	Nein	486	6000 400-15300		5000 1000-11000	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; Gesamt intraop., beinhaltet Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma; Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C nach Bassi et al.; Nachblutung, beinhaltet Grad A, B und C nach Wente et al.; Insuff. BD-Anastomose, Insuffizienz Biliodigestive Anastomose; Magenentleerungsstörung, Grad B und C nach Wente et al.; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$); 1, Dieser p-Wert besagt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen existiert. Er macht jedoch keine Aussage darüber, zwischen welchen Gruppen genau dieser Unterschied besteht.

4.5 Flüssigkeitstherapie bis zum postoperativen Tag 5 und postoperatives Outcome

Nach dem Einfluss des isoliert betrachteten intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auf das postoperative Outcome wird im Folgenden die Auswirkung der aufsummierten Flüssigkeitsmengen, die bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag verabreicht werden, betrachtet.

4.5.1 Pankreasfistel

Ebenso wie intraoperativ besteht auch im postoperativen Verlauf weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung der Pankreasfistel und der Gabe von Gesamt-Flüssigkeit ($p = 0,028$) beziehungsweise von Kristalloiden ($p = 0,018$) (Tabelle 5). Bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag werden in der Patientenpopulation, die eine Fistel entwickelt, im Median 14,5 Liter Gesamt-Flüssigkeit verabreicht. Damit liegt der Median etwa 1,1 Liter über dem Median der Patientenpopulation, die keine Fistel aufweist. Bei einem Median von 12,7 Liter Kristalloiden in der Patientengruppe mit Fistelentstehung und einem Median von 11,6 Litern in der Patientengruppe ohne

Fistelentstehung, liegt hier ebenfalls eine Differenz von etwa 1,1 Litern zwischen den beiden Gruppen vor.

Auch der Schweregrad der Pankreasfistel ist mit der postoperativen Gabe von Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloiden assoziiert. Die entsprechenden p-Werte liegen bei 0,001 und 0,003. Die Patientengruppe mit einer Pankreasfistel Grad C hat nicht nur intraoperativ, sondern auch bis zum postoperativen Tag 5 signifikant mehr Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloide als die anderen beiden Gruppen erhalten. Patienten mit keiner beziehungsweise einer Grad A Fistel unterscheiden sich gegenüber Patienten mit Grad B Fistel bezüglich der postoperativen Gabe von Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloiden nicht nennenswert.

Abbildung 12 und 13 veranschaulichen diesen Zusammenhang.

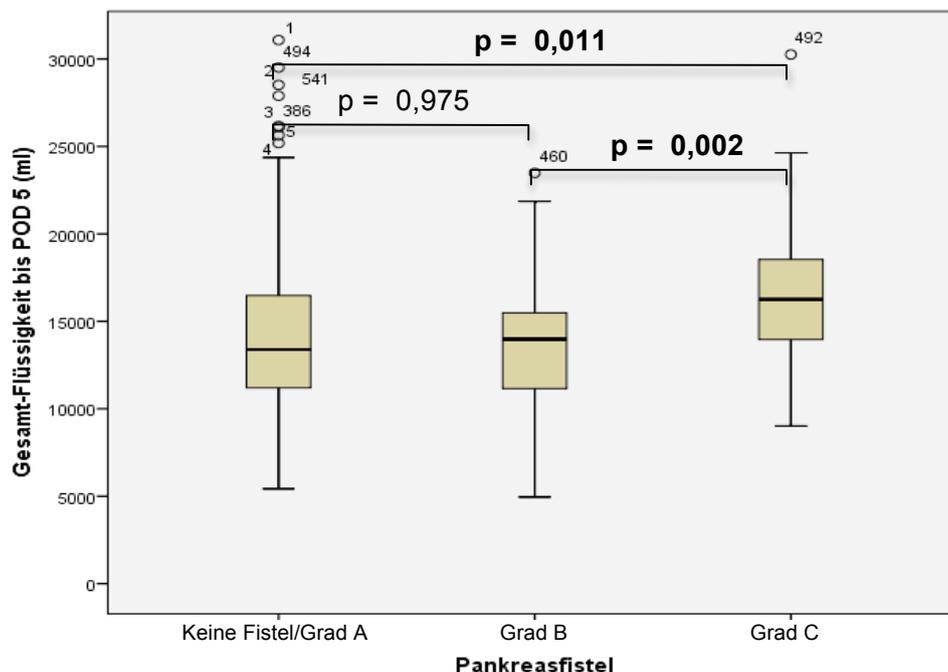


Abbildung 12: Assoziation der postoperativen Gesamt-Flüssigkeits-Substitution mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,001)

Grad C Fisteln unterscheiden sich hinsichtlich der postoperativen Gesamt-Flüssigkeitsgabe signifikant von Grad B Fisteln und von Grad A/keine Fisteln. Die beiden letzten Gruppen zeigen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35; POD 5, postoperativer Tag 5

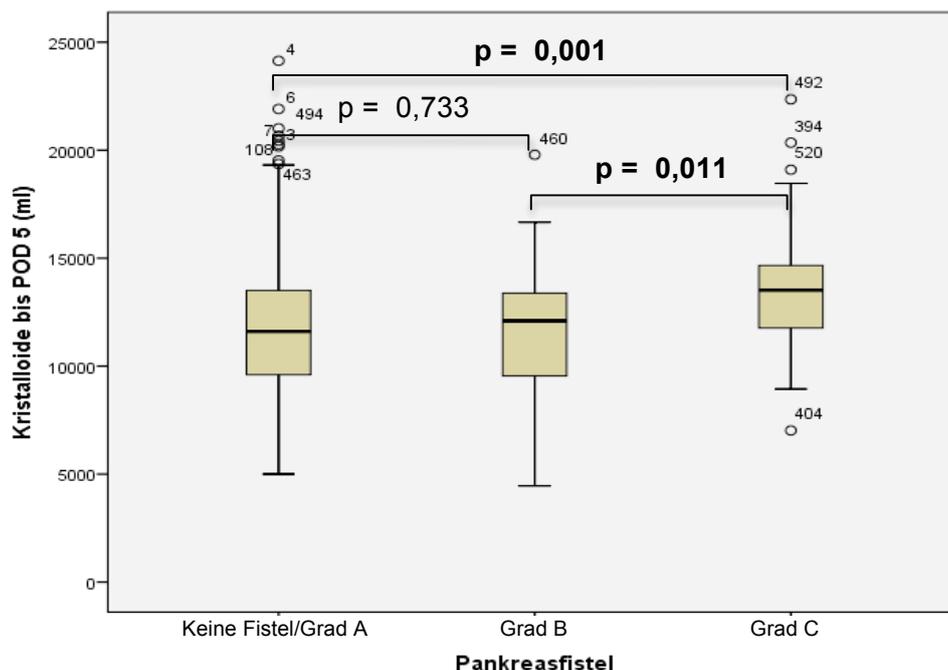


Abbildung 13: Assoziation der postoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,003)

Grad C Fisteln unterscheiden sich hinsichtlich der postoperativen Gabe von Kristalloiden signifikant von Grad B Fisteln und von Grad A/keine Fisteln. Die beiden letzten Gruppen zeigen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35; POD 5, postoperativer Tag 5

4.5.2 Nachblutung

Postoperativ sind für die Nachblutung signifikante Werte festzustellen, während diese intraoperativ nur nahe des Signifikanzniveaus liegen. Mit einem p-Wert von $< 0,001$ im Bezug auf die Gesamt-Flüssigkeitsgabe bis zum postoperativen Tag 5 und einem p-Wert von 0,006 für die Gabe von Kristalloiden scheint ein markanter Zusammenhang zu postoperativen Nachblutungen zu bestehen. Im Median traten die Nachblutungen am 9. postoperativen Tag auf.

4.5.3 Magenentleerungsstörung

Im Gegensatz zur intraoperativen Situation zeigt sich im postoperativen Verlauf für die Gesamt-Flüssigkeitsgabe ein signifikanter p-Wert in Bezug auf die Entstehung der hier häufigsten Komplikation, der Magenentleerungsstörung ($p = 0,035$). Mit einem p-Wert von 0,058 erreicht auch die postoperative Gabe von Kristalloiden beinahe das Signifikanzniveau.

4.5.4 Thrombembolie

Auffallend bei der Entstehung von Thrombembolien ist, dass diese nur intraoperativ mit der verminderten Gabe von Flüssigkeiten signifikant assoziiert ist. Postoperativ erreicht die Gesamt-Flüssigkeitsgabe einen p-Wert von 0,513 und die Gabe von Kristalloiden einen p-Wert von 0,51 und sind somit nicht signifikant assoziiert.

4.5.5 Pneumonie

Auch postoperativ können für die Komplikation Pneumonie keine signifikanten Werte verzeichnet werden. Mit einem p-Wert von 0,054 für die Gesamt-Flüssigkeitsgabe und einem p-Wert von 0,057 für die Gabe von Kristalloiden ist jedoch ein Zusammenhang zur Entstehung einer postoperativen Pneumonie zu vermuten.

4.5.6 Infektionen

Unter den Infektionen werden der Harnwegsinfekt, der Wundinfekt, der intraabdominale Abszess und die postoperative Sepsis zusammengefasst. All diese Komplikationen gehen mit einer signifikant erhöhten postoperativen Gabe von Gesamt-Flüssigkeit einher. Die p-Werte für die Substitution von Kristalloiden in Relation zur Entwicklung eines Harnwegsinfekts, eines intraabdominalen Abszesses und einer Sepsis liegen ebenfalls unterhalb des Signifikanzniveaus. Einzig die Entstehung des Wundinfekts steht mit einem p-Wert von 0,134 in keiner signifikanten Beziehung zur summierten Gabe von Kristalloiden bis zum postoperativen Tag 5.

4.5.7 Postoperative Intervention

Wie auch intraoperativ besteht für die Gesamt-Flüssigkeitsgabe bis zum 5. postoperativen Tag eine signifikante Assoziation zur Durchführung postoperativer Interventionen ($p < 0,001$). Zusätzlich liegt nun auch ein signifikanter Zusammenhang zur aufsummierten Gabe von Kristalloiden vor ($p < 0,001$).

4.5.8 Revisions-Operation

In Bezug auf die Gesamt-Flüssigkeitssubstitution ($p < 0,001$) und die Gabe von Kristalloiden ($p = 0,001$) haben Patienten mit Revisions-Operation bis zum 5. postoperativen Tag signifikant mehr Volumen erhalten. Dies steht im Gegensatz zur intraoperativen Flüssigkeitsgabe, bei der kein signifikanter Zusammenhang zur Durchführung einer Revisions-Operation nachgewiesen werden kann.

4.5.9 Sonstige Komplikationen

Für die Insuffizienz sowohl der biliodigestiven Anastomose als auch der Gastrojejunostomie kann weder intraoperativ noch im postoperativen Verlauf eine signifikante Beziehung zur Gesamt-Flüssigkeitstherapie oder der Gabe von Kristalloiden festgestellt werden.

Auch in Bezug auf die Gruppe der stationär verstorbenen Patienten und die 30-Tage-Mortalität erreichen die p-Werte das Signifikanzniveau zu keiner Zeit.

Ebenfalls nicht signifikant mit der Flüssigkeitstherapie assoziiert ist die postoperative Reintubation.

Tabelle 5 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 5: Entstehung postoperativer Komplikationen in Bezug auf die Gesamt-Flüssigkeits-Substitution und die Gabe von Kristalloiden in Summe bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag

Komplikation		n	Gesamt bis POD 5 (ml)	p-Wert	Kristalloide bis POD 5 (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	14500 5000-30300	0,028	12700 4500-22400	0,018
	Nein	469	13400 5400-57700		11600 5000-48700	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	13400 5400-57700	0,001¹	11600 5000-48700	0,003¹
	Grad B	49	14000 5000-23500		12100 4500-19800	
	Grad C	35	16300 9000-30300		13500 7000-22400	
Nachblutung	Ja	56	15400 8500-38400	< 0,001	12800 7500-20700	0,006
	Nein	497	13400 5000-57700		11600 4500-48700	

– Ergebnisse –

Komplikation		n	Gesamt bis POD 5 (ml)	p-Wert	Kristalloide bis POD 5 (ml)	p-Wert
Insuffizienz BD-Anastomose	Ja	11	15300 9000-24300	0,307	13800 7000-19000	0,187
	Nein	542	13600 5000-57700		11700 4500-4700	
Insuffizienz Gastrojejunostomie	Ja	12	12500 8900-29500	0,823	11700 6400-21000	0,869
	Nein	541	13600 5000-15300		11700 4500-48700	
Gastrointestinal						
Magenentleerungs- störung	Ja	112	14300 8000-57700	0,035	12200 6400-48700	0,058
	Nein	441	13400 5000-38400		11600 4500-26900	
Kardiovaskulär						
Thrombembolie	Ja	9	14900 8200-19100	0,513	12300 8200-14500	0,51
	Nein	544	13600 5000-57700		11700 4500-48700	
Pulmonal						
Pneumonie	Ja	25	14900 9200-38400	0,054	13400 8200-20700	0,057
	Nein	528	13600 5000-57700		11700 4500-48700	
Infektionen						
Harnwegsinfekt	Ja	42	15300 8700-24600	0,046	12900 7600-19800	0,023
	Nein	511	13600 5000-57700		11600 4500-48700	
Wundinfekt	Ja	92	14800 5000-30300	0,001	12000 4500-22400	0,134
	Nein	461	13500 5400-57700		11600 5000-48700	
Abszess intraabdominal	Ja	61	14500 8500-27900	0,002	12700 6700-20400	0,009
	Nein	492	13400 5000-57700		11600 4500-48700	
Sepsis	Ja	21	15800 10700-38400	0,004	13800 8900-20700	0,005
	Nein	532	13500 5000-57700		11700 4500-48700	
Mortalität						
stationär verstorben	Ja	11	14900 7600-38400	0,269	13300 6100-20700	0,282
	Nein	542	13600 5000-57700		11700 4500-48700	

Komplikation		n	Gesamt bis POD 5 (ml)	p-Wert	Kristalloide bis POD 5 (ml)	p-Wert
30-Tage-Mortalität	Ja	6	15400 10800-38400	0,25	12800 8900-20700	0,323
	Nein	547	13600 5000-57700		11700 4500-48700	
Komplikationsmanagement						
post-OP Intervention	Ja	157	14800 5000-57700	< 0,001	12500 4500-48700	< 0,001
	Nein	396	13100 5400-310100		11500 5000-26900	
Reintubation	Ja	29	14300 8500-38400	0,229	12000 7500-20700	0,296
	Nein	524	13600 5000-57700		11700 4500-48700	
Revisions-OP	Ja	67	15300 8200-57700	< 0,001	12900 7000-48700	0,001
	Nein	486	13500 5000-38400		11600 4500-26900	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; POD 5, postoperativer Tag 5; Gesamt bis POD 5, beinhaltet Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma aufsummiert bis zum POD 5; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C; Nachblutung, beinhaltet Grad A, B und C nach Wente et al.; Insuff. BD-Anastomose, Insuffizienz Billiodigestive Anastomose; Magenentleerungsstörung, Grad B und C nach Wente et al.; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$); 1, Dieser p-Wert besagt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen existiert. Er macht jedoch keine Aussage darüber, zwischen welchen Gruppen genau dieser Unterschied besteht.

4.6 Rein postoperative Flüssigkeitstherapie und die Entstehung der Pankreasfistel

Die zuvor aufgeführten statistischen Analysen beziehen sich bei der Flüssigkeitsgabe bis zum postoperativen Tag 5 auf die Summe der einzelnen Tage, einschließlich der intraoperativ verabreichten Flüssigkeiten.

Um die rein postoperative Flüssigkeitssubstitution von der intraoperativen Gabe abzugrenzen, werden nun ausschließlich die ab dem Zeitpunkt nach der Operation verabreichten Volumina betrachtet. Exemplarisch wird der Zusammenhang zur Bildung einer Pankreasfistel untersucht.

Wie in Tabelle 6 zu sehen ist, besteht auch ein entscheidender Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Pankreasfistel und der vermehrten rein postoperativen Gabe sowohl an Gesamt-Flüssigkeit ($p = 0,011$) als auch an Kristalloiden ($p = 0,044$). Betrachtet man die generelle Entstehung einer Fistel, so haben Patienten mit Pankreasfistel im Gegensatz zu denjenigen ohne Fistel

rein postoperativ im Median etwa 500 ml mehr sowohl Gesamt-Flüssigkeit als auch Kristalloide erhalten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen der rein postoperativen Flüssigkeitstherapie und der Pankreasfistel

Komplikation		n	Gesamt nur postop. (ml)	p-Wert	Kristalloide nur postop. (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	8000 1800-22300	0,145	7200 1800-15900	0,174
	nein	469	7500 2000-49600		6600 2000-43200	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	7500 2000-49600	0,011¹	6600 2000-43200	0,044¹
	Grad B	49	7500 1800-16400		6800 1800-14800	
	Grad C	35	9500 4400-22300		7800 2500-15900	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; nur postop., beinhaltet Zeitraum ab Operationsende bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag; Gesamt, beinhaltet Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$); 1, Dieser p-Wert besagt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen existiert. Er macht jedoch keine Aussage darüber, zwischen welchen Gruppen genau dieser Unterschied besteht.

4.7 Rolle der verschiedenen Flüssigkeitsarten

In den obig dargestellten Ergebnissen ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Bildung einer Pankreasfistel und sowohl der Gesamt-Flüssigkeitsmenge als auch der Menge an substituierten Kristalloiden zu finden. Um zu überprüfen, ob bei Patienten mit Pankreasfistel jegliche Flüssigkeit vermehrt substituiert wurde oder ob es diesbezüglich Unterschiede in der Art der Flüssigkeit gibt, wurden weitere Analysen vorgenommen. Im Folgenden wird der statistische Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Verabreichung von kolloidalen Flüssigkeiten, Erythrozytenkonzentraten sowie Fresh Frozen Plasma und der Entstehung der postoperativen Pankreasfistel dargestellt.

4.7.1 Kolloidale Flüssigkeiten und die Entstehung der Pankreasfistel

Abbildung 14 und 15 zeigen weder intraoperativ ($p = 0,879$) noch in der Summe bis zum 5. postoperativen Tag ($p = 0,610$) eine signifikante Beziehung zwischen der Gabe von Kolloiden und der Entstehung einer Pankreasfistel. Der Median der verabreichten kolloidalen Flüssigkeiten unterscheidet sich in der Patientengruppe mit postoperativer Fistel nicht von dem der Patientengruppe ohne Fistel. Im Verlauf der Operation wurden im Median 1 Liter Kolloide substituiert, bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag 1,5 Liter (Tabelle 7).

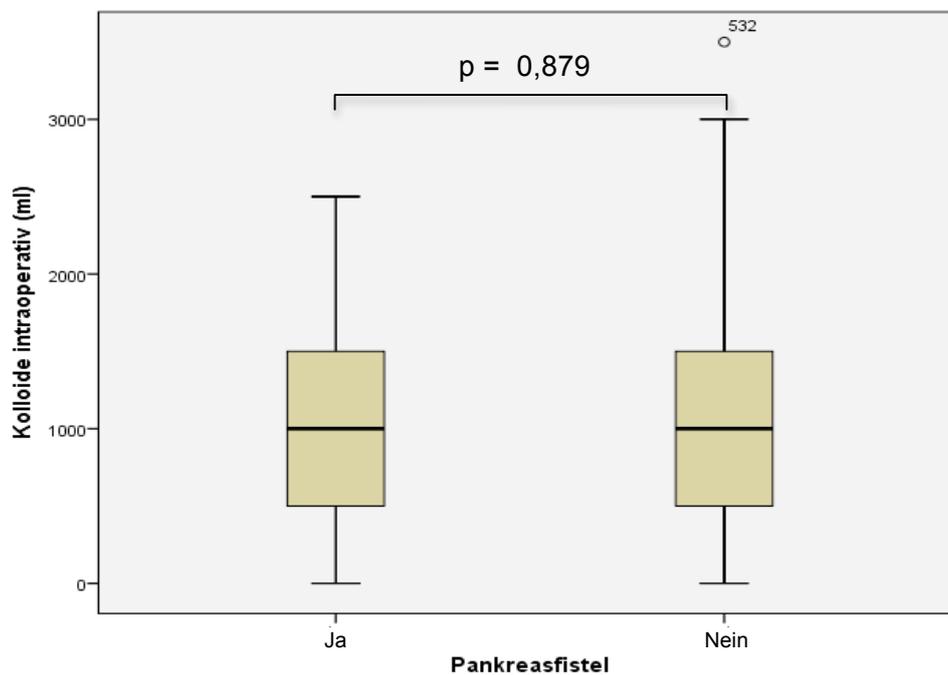


Abbildung 14: Assoziation der intraoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit der Entstehung der Pankreasfistel ($p = 0,879$)

Patienten mit Pankreasfistel unterscheiden sich hinsichtlich der intraoperativen Gabe von Kolloiden nicht signifikant von den Patienten ohne Fistel. Fistel ja, beinhaltet Grad B und C Fisteln nach Bassi et al.; Fistel nein, beinhaltet keine und Grad A Fisteln; n (ja) = 84; n (nein) = 469

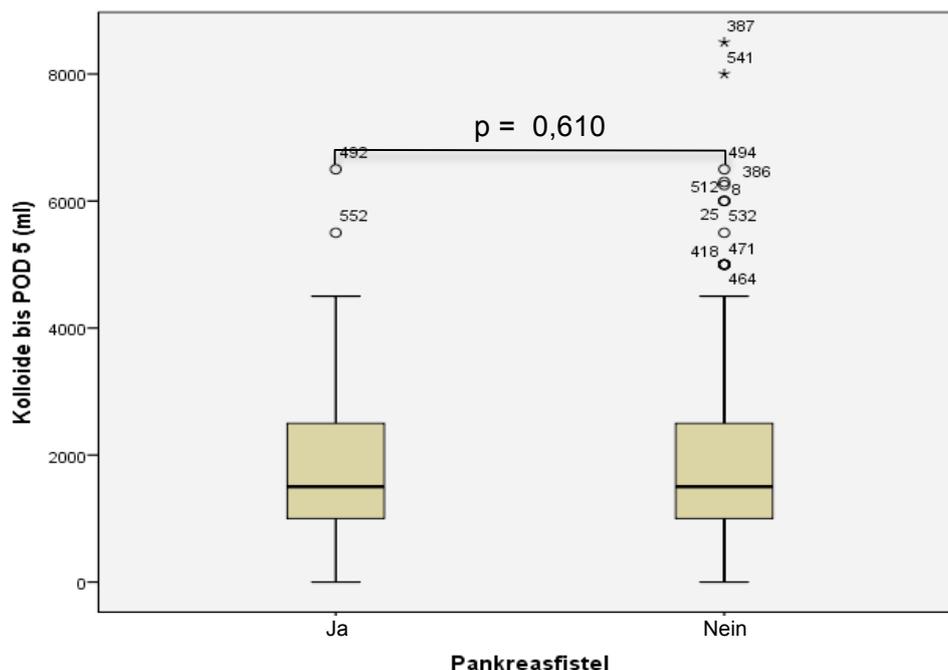


Abbildung 15: Assoziation der postoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit der Entstehung der Pankreasfistel ($p = 0,610$)

Patienten mit Pankreasfistel unterscheiden sich hinsichtlich der postoperativen Gabe von Kolloiden nicht signifikant von den Patienten ohne Fistel. Fistel ja, beinhaltet Grad B und C Fisteln nach Bassi et al.; Fistel nein, beinhaltet keine und Grad A Fisteln; n (ja) = 84; n (nein) = 469; POD 5, postoperativer Tag 5

Betrachtet man die Substitution von Kolloiden und den Schweregrad der Pankreasfistel, so findet sich zumindest für die Gabe bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$). Dabei fällt besonders die verstärkte Anzahl an Grad C Fisteln bei erhöhter Gabe kolloidaler Flüssigkeiten ins Auge (Abbildung 16 und 17). Die statistischen Analysen ergeben entsprechend, dass Patienten mit Grad C Fistel postoperativ signifikant mehr Kolloide als Patienten mit keiner beziehungsweise Grad A Fistel und als Patienten mit Grad B Fistel verabreicht bekommen haben ($p = 0,002$; $p < 0,001$). Zwischen Patienten mit keiner beziehungsweise Grad A Fistel und Grad B Fistel besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,059$).

Für die intraoperative Gabe an Kolloiden konnte kein signifikanter Zusammenhang zum Schweregrad der Fistel erfasst werden. Patienten mit Grad C Fistel liegen jedoch gegenüber Patienten mit Grad B Fistel mit einem p-Wert von 0,053 sehr nahe am Signifikanzniveau.

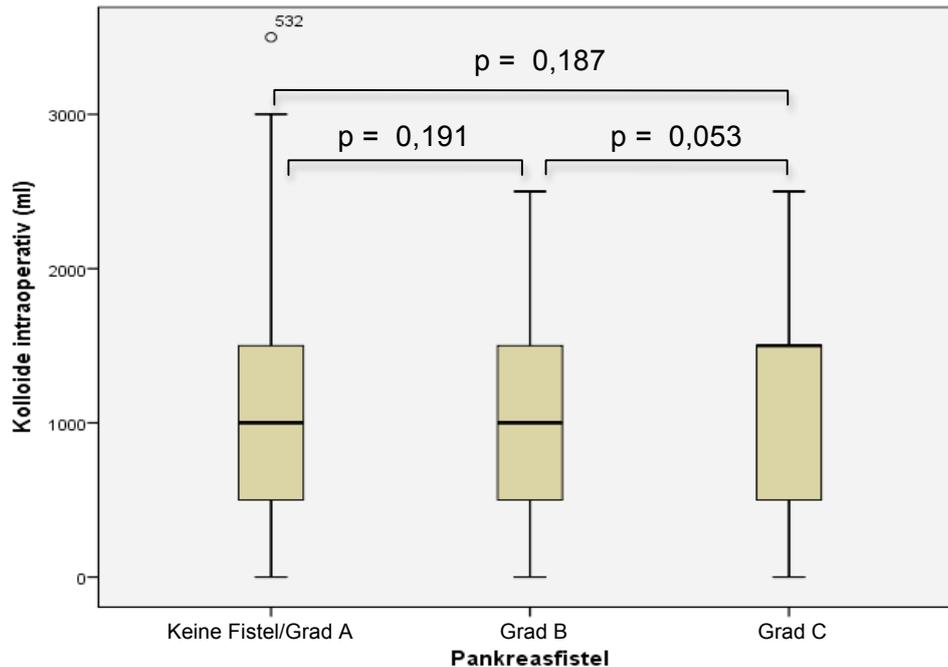


Abbildung 16: Assoziation der intraoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel ($p = 0,152$)

Die Schweregrade der Pankreasfistel unterscheiden sich hinsichtlich der intraoperativen Gabe von Kolloiden nicht signifikant voneinander. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35

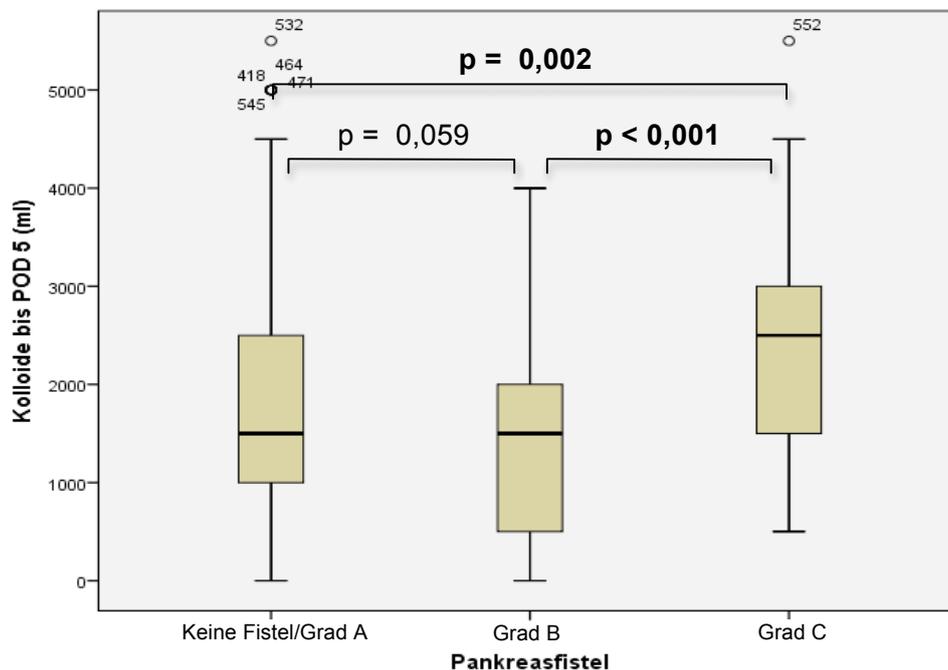


Abbildung 17: Assoziation der postoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel ($p = 0,001$)

Grad C Fisteln unterscheiden sich hinsichtlich der postoperativen Gabe von Kolloiden signifikant von Grad B Fisteln und von Grad A/keine Fisteln. Die beiden letzten Gruppen zeigen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; n (keine Fistel/Grad A) = 469; n (Grad B) = 49; n (Grad C) = 35; POD 5, postoperativer Tag 5

In Tabelle 7 sind die entsprechenden Mengen der verabreichten kolloidalen Flüssigkeiten zu finden.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Gabe von kolloidalen Flüssigkeiten und der Pankreasfistel

Komplikation		n	Kolloide Intraop. (ml)	p-Wert	Kolloide bis POD 5 (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	1000 0-2500	0,879	1500 0-6500	0,610
	Nein	469	1000 0-3500		1500 0-8500	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	1000 0-3500	0,152	1500 0-8500	0,001¹
	Grad B	49	1000 0-2500		1500 0-4000	
	Grad C	35	1500 0-2500		2500 500-6500	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; bis POD 5, aufsummiert bis zum postoperativen Tag 5; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$); 1, Dieser p-Wert besagt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen existiert. Er macht jedoch keine Aussage darüber, zwischen welchen Gruppen genau dieser Unterschied besteht.

4.7.2 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma und die Entstehung der Pankreasfistel

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zum postoperativen Auftreten einer Pankreasfistel. Die entsprechenden p-Werte liegen sowohl in der intraoperativen als auch in der postoperativen Analyse unterhalb des Signifikanzniveaus. Vergleicht man die Maximalwerte an Flüssigkeitssubstitutionen jeder Gruppe, so entsteht der Eindruck, dass die Bildung der Pankreasfistel und deren Schweregrad tendenziell mit einer geringeren Menge an Transfusionen vergesellschaftet ist (Tabelle 8, 9).

Zusammenfassend ist also für die vermehrte Gabe von Kristalloiden sowohl intraoperativ als auch im postoperativen Verlauf ein eindeutiger Zusammenhang zur Entwicklung der Pankreasfistel und deren Schweregrad nachweisbar. Kolloidale Flüssigkeitsgaben sind dagegen nicht statistisch mit dem Auftreten der Fistel assoziiert. Allein das Patientenkollektiv mit einer

Grad C Fistel hat gegenüber dem übrigen Patientenkollektiv bis zum 5. postoperativen Tag signifikant mehr Kolloide erhalten. Eine Beziehung zwischen der vermehrten Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma und der Entstehung der Pankreasfistel konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und der Pankreasfistel

Komplikation		n	EK Intraop. (ml)	p-Wert	EK bis POD 5 (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	0 0-3600	0,332	0 0-3600	0,497
	Nein	469	0 0-4500		0 0-4500	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	0 0-4500	0,623	0 0-4500	0,688
	Grad B	49	0 0-3600		0 0-3600	
	Grad C	35	0 0-900		0 0-1800	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; bis POD 5, aufsummiert bis zum postoperativen Tag 5; EK, Erythrozytenkonzentrat; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C; Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Transfusion von Fresh Frozen Plasma und der Pankreasfistel

Komplikation		n	FFP Intraop. (ml)	p-Wert	FFP bis POD 5 (ml)	p-Wert
Pankreas						
Fistel	Ja	84	0 0-1800	0,132	0 0-2200	0,121
	Nein	469	0 0-2800		0 0-7000	
Fistel gruppiert	Nein/ Grad A	469	0 0-2800	0,319	0 0-7000	0,274
	Grad B	49	0 0-1800		0 0-2200	
	Grad C	35	0 0-1200		0 0-1200	

Flüssigkeitsangaben beinhalten Median und Range; bis POD 5, aufsummiert bis zum postoperativen Tag 5; FFP, Fresh Frozen Plasma; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.; Fistel, beinhaltet Pankreasfistel Grad B und C; Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

4.8 Binär logistische Regression

Für die Entstehung der Pankreasfistel werden einige unabhängige Einflussfaktoren diskutiert. Dazu zählen beispielsweise eine weiche Pankreastextur, ein junges Patientenalter, ein hoher Body-Mass-Index, das männliche Geschlecht, einige Erkrankungen und ein hoher intraoperativer Blutverlust (Yang et al., 2005). Im Folgenden soll untersucht werden, ob auch die Gabe von Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloiden unabhängige Einflussfaktoren für die Bildung der Pankreasfistel sind.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv sind in der univariaten Analyse Pankreastextur, BMI, Geschlecht, verschiedene Erkrankungen, intraoperative Kristalloide, postoperative Kristalloide und postoperative Gesamt-Flüssigkeit signifikante Einflussfaktoren für die Fistelbildung. Alter und intraoperativer Blutverlust jedoch nicht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einflussfaktoren für die Pankreasfistel-Bildung in der univariaten Analyse

Faktor		p-Wert
Pankreastextur		0,005
Patientenalter		0,236
BMI		< 0,001
Geschlecht		0,002
Erkrankung	Pankreaskopfkarzinom	< 0,001
	Chronische Pankreatitis	0,624
	Andere Malignome	< 0,001
	Ampullenkarzinom	0,026
	Benigne Veränderungen	0,196
	Neuroendokrines Pankreaskarzinom	0,188
Intraoperativer Blutverlust		0,203
Kristalloide intraoperativ		0,039
Kristalloide bis POD 5		0,018
Gesamt-Flüssigkeit bis POD 5		0,028

BMI, Body Mass Index; POD 5, postoperativer Tag 5; Gesamt-Flüssigkeit beinhaltet Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Unter den Erkrankungen gehen andere Malignome und das Ampullenkarzinom mit einer vermehrten Fistelbildung einher, während Patienten mit

Pankreaskarzinom signifikant weniger Fisteln entwickeln als das übrige Kollektiv.

Da die Pankreastextur nur sehr unvollständig erfasst wurde, fließt sie in die folgenden Analysen nicht mit ein. Während der Body-Mass-Index, das Geschlecht und das Pankreaskopfkarcinoms weiterhin signifikanten Einfluss auf die Fistelbildung zeigen, können sich die untersuchten Flüssigkeitsgaben in der binär logistischen Regression nicht als unabhängige Faktoren behaupten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einflussfaktoren der Pankreasfistel-Bildung in der binär logistischen Regression

Faktor	Odds ratio (95% KI)	p-Wert
Pankreastextur	Nicht berücksichtigt	
BMI	0,885 (0,833-0,940)	< 0,001
Geschlecht	0,524 (0,315-0,870)	0,012
Pankreaskopfkarcinom	4,746 (2,601-8,660)	< 0,001
Kristalloide intraoperativ		Nicht signifikant
Kristalloide bis POD 5		Nicht signifikant
Gesamt-Flüssigkeit bis POD 5		Nicht signifikant

BMI, Body Mass Index; POD 5, postoperativer Tag 5; Gesamt-Flüssigkeit beinhaltet Kristalloide, Kolloide, Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma; Fett gedruckte/grau hinterlegte p-Werte sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

5 Diskussion

5.1 Repräsentativität der Patientendemografie und der perioperativen Flüssigkeitstherapie im Literaturvergleich

Die eher rudimentäre Studienlage aus der aktuellen Literatur zu ähnlichen Fragestellungen bezieht sich meist auf ein Kollektiv von unter 200 Patienten (Tabelle 12). Somit greift diese Studie mit 553 Patienten auf eine vergleichsweise große Fallzahl zurück. In Bezug auf die demografischen Charakteristika reiht sich diese Studie gut in die bestehenden Forschungsergebnisse ein. Auch was die perioperative Flüssigkeitsgabe betrifft, wurden, soweit vergleichbar, ähnliche Mengen an Infusionslösungen verabreicht. In Tabelle 12 sind die verabreichten intraoperativen Flüssigkeitsmengen verschiedener Studien zusammengefasst.

Tabelle 12: Intraoperative Flüssigkeitsgabe im Literaturvergleich

	Jahr	N	Intraoperative Flüssigkeitsgabe Median (Range)
Vorliegende Studie	2015	553	Gesamt 6000 (400-15300) ml Kristalloide 5000 (1000-11000) ml Kolloide 1000 (100-3500) ml EK 600 (300-4500) ml FFP 800 (400-2800) ml
Lavu et al.	2014	259	LAR-/HYS-Gruppe (ml/kg/h): 14,7 (4,7-45)/11 (2,8-26,5)
Wright et al.	2014	169	Gesamt-Flüssigkeitsbalance (1450-15950) ml
Weinberg et al.	2014	150	Gesamt 5000 (1000-12300) ml
Wang et al.	2014	147	Gesamt 8,2 (4-18,6) ml/kg/h
Eng et al.	2013	124	Gesamt 13,95 (7,02-38,56) ml/kg/h
Grant et al.	2013	577	Kristalloide + Kolloide 4300 (1100-11700) ml Kristalloide 4000 (1100-10000) ml Kolloide 0 (0-3000) ml
Melis et al.	2012	188	Kristalloide 6000 (2000-16250) ml

	Jahr	N	Intraoperative Flüssigkeitsgabe Median (Range)
Fischer et al.	2010	130	ANH-/STD-Gruppe (Boldt et al.): <i>Kristalloide + Kolloide</i> 6250 (2000-11850)/ 3900 (2000-9000) <i>Kristalloide</i> 5000 (1750-10600)/ 3700 (2000-10600) <i>Kolloide</i> 1200 (250-1700)/0 (0-1250)
Lindenblatt et al.	2008	98	<i>Kristalloide + Kolloide</i> 13,9 ± 0,9 ml/kg/h ¹

N, Patientenkollektiv; *Gesamt*, beinhaltet Kristalloide, Kolloide und Blutprodukte; *EK*, Erythrozytenkonzentrate; *FFP*, Fresh Frozen Plasma; ANH, Akute normovolämische Hämodilution; STD, Standard; LAR-Gruppe, (lactated Ringers) Patienten erhalten Ringer-Laktat; HYS-Gruppe, (hypertonic saline) Patienten erhalten hypertone Kochsalzlösung und Ringer-Laktat; 1, Mittelwert ± SD; SD, Standardabweichung

5.2 Vergleich der Ergebnisse mit der bisherigen Forschung

5.2.1 Häufigkeit der Komplikationen

Die prozentuale Häufigkeit der Komplikationen nach Pankreaskopfresektion ist in den verschiedenen Studien nicht ganz einheitlich. Die Komplikationsraten in unserem Studienkollektiv liegen innerhalb dieser Schwankungsbreiten. Die Pankreasfistel, die Magenentleerungsstörung und der Wundinfekt zählen in dieser Studie, wie auch in der Literatur, zu den häufigeren Komplikationen. Tabelle 13 zeigt eine Auswahl der häufigsten Komplikationen im Literaturvergleich.

Tabelle 13: Häufigkeit der Komplikationen im Literaturvergleich

	Jahr	N	Pankreas- fistel (%)	DGE (%)	Wund- Infekt (%)	PPH (%)	Intraab. Abszess (%)	Anastom.- Insuff. (%)
Vorliegende Studie	2015	553	15,2	20,3	16,6	10,1	11	2 (BD) 2,2 (GJ)
Lavu et al.	2014	259	16,2	14,7	8,9		12,4	4,2 (HJ, DJ)
Wright et al.	2014	169	10,7	24,9				
Weinberg et al.	2014	150	9 Grad A 0 Grad B 3 Grad C 6	17		2		
Wang et al.	2014	147	22,4	7,5	8,2	2,7		
Eng et al.	2013	124	11,3 ¹	14,5	8,9	4,8	4,8	1,6 (GJ)

	Jahr	N	Pankreasfistel (%)	DGE (%)	Wundinfekt (%)	PPH (%)	Intraab. Abszess (%)	Anastom.-Insuff. (%)
Grant et al.	2013	577	1,4	2,8	9,3	1,8	6,5	
Fischer et al.	2010	130	14,6 ¹	3,1	20,8	4,6		0,8 (GJ)
Lindenblatt et al.	2008	98	9,4		4,1	8,2		

N, Patientenkollektiv; 1, Anastomotic leak/abscess/fistula; DGE, (Delayed gastric emptying) Magenentleerungsstörung; PPH, (Postpancreatectomy hemorrhage) Nachblutung; intraab. Abszess, intraabdominaler Abszess; Anastom.-Insuff., Anastomosen-Insuffizienz; GJ, Gastrojejunostomie; HJ, Hepatikojejunostomie (= Biliodigestive Anastomose); DJ, Duodenojejunostomie; BD, Biliodigestive Anastomose; Klassifikation der Pankreasfistel nach Bassi et al.

5.2.2 Intraoperative Flüssigkeitstherapie

In dieser Studie konnte wie erwartet für verschiedene postoperative Komplikationen ein signifikanter Zusammenhang zur intraoperativen Flüssigkeitstherapie festgestellt werden. Dazu zählen die Pankreasfistel, die Thrombembolie, der Wundinfekt, der intraabdominale Abszess und die postoperative Intervention. Die meisten Komplikationen gehen mit einer erhöhten intraoperativen Volumengabe einher. Einzig die Thrombembolie ist mit einer signifikant *geringeren* Flüssigkeitsgabe assoziiert.

Der bisherige Stand der Wissenschaft zum Einfluss der Flüssigkeitstherapie speziell auf die Pankreasfistel ist kontrovers (Tabelle 14). Wie in den vorliegenden Analysen konnte auch in zwei vorigen Studien ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Fischer et al., 2010; Wang et al., 2014). Diesen Erkenntnissen stehen drei weitere Studien entgegen (Eng et al., 2013; Lavu et al., 2014; Lindenblatt et al., 2008).

Auffällig ist, dass in allen drei Studien, die keine Signifikanz nachweisen konnten, mit der Flussrate (ml/kg/h) gerechnet wurde. Im Gegensatz dazu bezieht sich die vorliegende Studie, wie auch die Studie von Fischer et al., auf die absolute Flüssigkeitsmenge. Wang et al. konnte allerdings auch für die erhöhte Flussrate signifikante Ergebnisse nachweisen. Durch die Relativierung der Flüssigkeitsgabe in Bezug auf Gewicht und Zeit ist die Flussrate im Gegensatz zur absoluten Flüssigkeitsmenge scheinbar besser vergleichbar. Allerdings wird die Flüssigkeit insbesondere intraoperativ weniger gewichtsadaptiert, als viel mehr entsprechend der derzeitigen Kreislaufsituation

substituiert. Somit spielt möglicherweise die absolute Flüssigkeitsmenge bezüglich ihrer Auswirkung auf postoperative Komplikationen eine entscheidendere Rolle.

Eine signifikante Beziehung zwischen der Flüssigkeitstherapie und der Thrombembolie, wie sie in dieser Studie vorliegt, ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben (Fischer et al., 2010; Wright et al., 2014).

Bezüglich des Wundinfektes widersprechen unsere Ergebnisse denen der vorangegangenen Studien. Bisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitssubstitution und der Entstehung eines postoperativen Wundinfektes nachgewiesen werden (Eng et al., 2013; Fischer et al., 2010; Lavu et al., 2014; Lindenblatt et al., 2008; Wang et al., 2014). Dass die anderen Studienpopulationen und somit auch die Fallzahlen für den Wundinfekt nicht groß genug waren, um einen solchen Unterschied herauszuarbeiten, ist möglich. So lagen die Gesamtpopulationen zwischen 98 und 259 Patienten, bei Fallzahlen zwischen 4 und 27 Patienten. Unsere Studie weist mit 553 Patienten ein größeres Patientenkollektiv auf und greift mit 92 Wundinfekten auf eine deutlich größere Fallzahl zurück.

Für den intraabdominalen Abszess konnten wir ebenfalls signifikante Zusammenhänge feststellen. Isoliert untersucht wurde dieser zuvor nur in wenigen Studien, die zudem keinen Zusammenhang zur intraoperativen Flüssigkeitstherapie erkennen konnten (Eng et al., 2013; Lavu et al., 2014).

Die postoperative Intervention wurde in anderen Studien nicht als gesonderte Komplikation analysiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde somit eine Relation zwischen der intraoperativen Flüssigkeitstherapie und einigen Komplikationen gefunden, die so in den bisherigen Studien für die Pankreaskopfresektion noch nicht belegt werden konnte. Tabelle 14 liefert einen Überblick über die Ergebnisse verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem postoperativen Ergebnis nach Pankreaskopfresektion im Literaturvergleich

	Signifikant erhöhte Flüssigkeitsgabe	Kein signifikanter Zusammenhang zur Flüssigkeitsgabe	Vorliegende Studie, Zusammenhang zur Flüssigkeitsgabe
Pankreasfistel	Wang et al., 2014 Fischer et al., 2010	Lavu et al., 2014 Eng et al., 2013 Lindenblatt et al., 2008	Signifikant
Thrombembolie		Wright et al., 2014 Fischer et al., 2010	Signifikant
Wundinfekt		Lavu et al., 2014 Wang et al., 2014 Eng et al., 2013 Fischer et al., 2010 Lindenblatt et al., 2008	Signifikant
Intraabdominaler Abszess		Lavu et al., 2014 Eng et al., 2013	Signifikant
Postoperative Intervention			Signifikant
Nachblutung		Wang et al., 2014 Eng et al., 2013 Fischer et al., 2010 Lindenblatt et al., 2008	Nicht signifikant
Insuffizienz biliodigestive Anastomose		Lavu et al., 2014	Nicht signifikant
Insuffizienz Gastrojejunostomie		Eng et al., 2013 Fischer et al., 2010	Nicht signifikant
Magenentleerungsstörung	Eng et al., 2013	Lavu et al., 2014 Wang et al., 2014 Fischer et al., 2010	Nicht signifikant
Pneumonie		Wang et al., 2014 Eng et al., 2013 Fischer et al., 2010	Nicht signifikant
Harnwegsinfekt		Lavu et al., 2014 Eng et al., 2013 Fischer et al., 2010	Nicht signifikant
Sepsis	Eng et al., 2013	Fischer et al., 2010	Nicht signifikant
Mortalität	Wright et al., 2014 Eng et al., 2013	Lavu et al., 2014 Wang et al., 2014 Melis et al., 2012 Lindenblatt et al., 2008	Nicht signifikant

	Signifikant erhöhte Flüssigkeitsgabe	Kein signifikanter Zusammenhang zur Flüssigkeitsgabe	Vorliegende Studie, Zusammenhang zur Flüssigkeitsgabe
Reintubation			Nicht signifikant
Reoperation		Lavu et al., 2014 Wang et al., 2014	Nicht signifikant
Alle Komplikationen	Lavu et al., 2014 Wright et al., 2014 Weinberg et al., 2014	Grant et al., 2013 Melis et al., 2012	

Alle übrigen Komplikationen korrelieren laut unseren Analysen statistisch nicht mit der intraoperativen Flüssigkeitssubstitution. Dies fügt sich, wie in Tabelle 14 zu sehen, gut in die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse ein.

Die Rolle der Kristalloide in der intraoperativen Flüssigkeitstherapie wurde nur in wenigen Studien untersucht. Während in unseren Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe an Kristalloiden und der Entstehung der Pankreasfistel, der Thrombembolie und des intraabdominalen Abszesses besteht, konnten Melis et al. und Grant et al. keinen Zusammenhang zur Komplikationsrate feststellen (Grant et al., 2013; Melis et al., 2012). Die letzten beiden Studien verwenden jedoch für ihre Analysen zumindest teilweise den Mittelwert an Stelle des Medians. In der vorliegenden Studie wurde dagegen bewusst der Median gewählt, da er nicht von „Ausreißern“ beeinflusst wird und somit von größerer klinischer Relevanz ist.

In der Studie von Weinberg et al. ging eine erhöhte Komplikationsrate wiederum mit einer vermehrten intraoperativen Gabe von Kristalloiden einher (Weinberg et al., 2014).

5.2.3 Postoperative Flüssigkeitstherapie

Der postoperative Beobachtungszeitraum in dieser Studie wurde auf die ersten 5 postoperativen Tage begrenzt, da dieser Zeitraum der klinischen Erfahrung nach einer vulnerablen Phase entspricht, in der am ehesten ein Einfluss der Flüssigkeitstherapie auf Frühkomplikationen zu erwarten ist. Sobald es zur Manifestation einer Komplikation kommt, ist diese möglicherweise Ursache für eine erhöhte Flüssigkeitsgabe und nicht umgekehrt. Die Ursächlichkeit ist

zunehmend schwieriger auseinanderzuhalten, weshalb wiederum eine Einschränkung auf einen Beobachtungszeitraum sinnvoll ist, in dem viele der Komplikationen noch nicht aufgetreten sind.

Für die postoperative Flüssigkeitstherapie konnte hier erwartungsgemäß ein Zusammenhang zur Entstehung von Komplikationen nachgewiesen werden. Patienten mit Pankreasfistel, Wundinfekt, intraabdominalem Abszess und postoperativer Intervention haben nicht nur intraoperativ, sondern auch im postoperativen Verlauf signifikant mehr Flüssigkeit erhalten. Zusätzlich besteht postoperativ ein signifikanter Zusammenhang zur Nachblutung, zur Magenentleerungsstörung, dem Harnwegsinfekt, der Sepsis und der Revisions-Operation. Bis auf die Magenentleerungsstörung und den Wundinfekt haben Patienten mit oben genannten Komplikationen postoperativ auch signifikant mehr Kristalloide erhalten.

Unsere Analysen zeigen weiterhin, dass auch die rein postoperative Volumengabe, ungeachtet der intraoperativen Flüssigkeitsmengen, in signifikantem Zusammenhang zum Outcome, wie beispielsweise dem Schweregrad der Pankreasfistel, steht. Der Zusammenhang zwischen einer vermehrten Infusionsmenge und dem generellen Entstehen einer Fistel scheint jedoch intraoperativ ausgeprägter.

Die Rolle der postoperativen Flüssigkeitstherapie ist in der Literatur ebenso wie die der Kristalloide kaum untersucht. In der Studie von Weinberg et al. haben Patienten mit Komplikationen an den postoperativen Tagen 1, 2 und 3 sowohl signifikant mehr Gesamt-Flüssigkeit als auch Kristalloide erhalten (Weinberg et al., 2014). Auch Wright et al. konnten einen solchen Zusammenhang zumindest für die Gesamt-Flüssigkeitsbalance nachweisen (Wright et al., 2014). Unsere Studie über die postoperative Flüssigkeitstherapie ergänzt also gut die derzeitigen Ergebnisse der Literatur.

5.2.4 Art der Flüssigkeit

In der vorliegenden Studie konnte für sowohl die intraoperative als auch postoperative Substitution von Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma im Gegensatz zur Gabe von Kristalloiden und Gesamt-Flüssigkeit kein signifikanter Zusammenhang zur Fistelbildung festgestellt

werden. Einzig der Schweregrad der Pankreasfistel geht mit einer vermehrten Gabe an Kolloiden bis zum 5. postoperativen Tag einher. Patienten mit Grad C Fisteln erhielten somit signifikant mehr Kolloide als Patienten mit Grad B oder Grad A beziehungsweise keiner Fistel. Dieses Prinzip ist auch für die Gabe von Gesamt-Flüssigkeit und von Kristalloiden sowohl intraoperativ als auch bis zum 5. postoperativen Tag zu finden.

Während also die Fistelentstehung mit einer erhöhten Substitution an Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloiden einhergeht, steht der Schweregrad der Fistel zusätzlich im Zusammenhang zur erhöhten postoperativen Gabe von Kolloiden. Insgesamt betrachtet spielt die perioperative Therapie mit Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma in unserem Patientenkollektiv in Bezug auf die Fistelbildung aber eine untergeordnete Rolle. Dies lässt vermuten, dass Flüssigkeit im Allgemeinen, speziell jedoch die vermehrte Gabe von Kristalloiden einen Einfluss auf die Entstehung postoperativer Komplikationen hat. Auch Weinberg et al. konnten nur für die Gabe von Gesamt-Flüssigkeit und Kristalloiden, nicht aber für Kolloide und Bluttransfusionen, einen Zusammenhang zur Komplikationsrate nachweisen (Weinberg et al., 2014).

5.2.5 Unabhängige Faktoren für die Entstehung der Pankreasfistel

In der Literatur werden einige Risikofaktoren für die Entstehung der Pankreasfistel diskutiert. Dazu zählen unter anderem die Pankreasgewebeshärte, das Alter, das Geschlecht, der intraoperative Blutverlust, der Body-Mass-Index und die Erkrankung.

So geht eine weiche Pankreasgewebestruktur vermehrt mit Fistelbildung einher, da Nähte schlechter halten und die exokrine Funktion des Pankreas eine Anastomosenheilung erschwert. Aus diesem Grund ist auch der Einfluss der Erkrankung auf die Fistelbildung erklärbar. Eine chronische Pankreatitis oder Adenokarzinome führen zu einem eher harten Pankreasgewebe, während benigne Prozesse und periampulläre Karzinome oft mit einem weichen Gewebe assoziiert sind (Lin et al., 2004).

Da weiterhin im Alter das Pankreasgewebe härter wird, ist ein junger Patient gefährdeter eine Pankreasfistel zu entwickeln als ein alter Patient (Matsusue et al., 1998).

Den Zusammenhang zwischen einem hohen intraoperativen Blutverlust und der Pankreasfistel erklärt sich Yeh mit der vermehrten Flüssigkeitsgabe als Reaktion auf den Blutverlust, die in Folge zu einem Ödem im Anastomosenbereich führen kann (Yeh et al., 1997). Ödematöses Gewebe erschwert, wie auch das weiche Pankreasgewebe, die Heilung.

Ein hoher Body-Mass-Index verursacht dagegen eine Verfettung des Pankreas. Gaujoux vermutet eine gesteigerte Rate von Pankreasfisteln durch Verfettung auf Grund einer verminderten mechanischen Resistenz des Gewebes im Anastomosenbereich oder wegen des Effekts lipolytischer Enzyme auf die das Pankreasparenchym infiltrierenden Adipozyten (Gaujoux et al., 2010).

Warum das männliche Geschlecht mit der Pankreasfistel assoziiert ist, ist nicht bekannt (Marcus et al., 1995). Einen Erklärungsansatz für diesen Zusammenhang bietet die vermehrt viszerale Fetteinlagerung bei Männern im Vergleich zu der eher subkutanen Fettverteilung bei Frauen. Über die Verfettung des Pankreas wird die Entstehung der Pankreasfistel, wie oben beschrieben, möglicherweise begünstigt.

Als unabhängige Faktoren stellten sich in dieser Studie nur der Body-Mass-Index, das Geschlecht und das Pankreaskopfkarcinom heraus. Die Pankreasgewebehärte wurde auf Grund nicht ausreichender Anzahl dokumentierter Fällen aus der Analyse ausgeschlossen. Die intraoperative Gabe von Kristalloiden sowie die postoperative Gabe von Kristalloiden und Gesamt-Flüssigkeit zeigten nur in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zur Fistelbildung. Als unabhängige Faktoren konnten sie hier nicht identifiziert werden.

Möglicherweise gehen die oben als unabhängig nachgewiesenen Variablen mit einer erhöhten Flüssigkeitsgabe einher, sind jedoch selbst die eigentlichen Einflussfaktoren. So erhalten Patienten mit einem hohen Body-Mass-Index gewichtadaptiert mehr Flüssigkeit als Patienten mit niedrigem Körpergewicht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitstherapie und dem

Geschlecht beziehungsweise der Erkrankung ist dagegen nicht so einfach nachzuvollziehen.

Wang hat in seiner Studie ebenfalls Einflussfaktoren für die Fistelbildung an 147 Patienten untersucht (Wang et al., 2014). Als unabhängige Faktoren identifizierte er die intraoperative und bis 12 Stunden postoperative Gabe von Kolloiden sowie die Tumorgröße. Da in unserer Studie an 553 Patienten, zumindest in der univariaten Analyse, die Kristalloide, nicht die Kolloide, mit der Pankreasfistelbildung assoziiert sind, stehen die Ergebnisse dieses deutlich kleineren Kollektivs im Widerspruch zu unseren Resultaten.

Andere Studien beziehen sich nicht auf die Pankreasfistel, sondern auf die Entstehung von Komplikationen im Allgemeinen. So konnten Eng et al. einen unabhängigen Einfluss der intraoperativen Flussrate auf die Anzahl der Komplikationen pro Patient feststellen (Eng et al., 2013). Wright et al. konnten die Flüssigkeitsbilanz 48 und 72 Stunden nach der Operation als unabhängigen Faktor für die postoperative Morbidität nachweisen (Wright et al., 2014).

In den Analysen von Weinberg et al. dagegen stellte die intraoperative Flüssigkeitsbilanz keinen unabhängigen Faktor für die Entstehung postoperativer Komplikationen dar (Weinberg et al., 2014). Die Bilanz am postoperativen Tag 1 jedoch bleibt in der multivariaten Analyse signifikant.

Der Zusammenhang zwischen der Pankreasfistelbildung und der perioperativen Flüssigkeitstherapie als unabhängige Variable ist also wenig untersucht und lässt somit kaum Vergleiche zu. Für die Entwicklung von Komplikationen im Allgemeinen existieren jedoch Studien, die zumindest teilweise die intra- und postoperative Flüssigkeitstherapie als unabhängige Variablen feststellen konnten.

5.2.6 Übergreifende Prinzipien

Was genau die Flüssigkeitsüberladung des Organismus bewirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es existieren Studien, die als Folge eine verminderte Oxygenierung des Gewebes, vermehrte Ödeme und dadurch eine gestörte Anastomosenheilung beschreiben (Brandstrup, 2006; Jonsson et al., 1991; Lobo, 2004). Speziell für die vermehrte Gabe von Kristalloiden wurde eine

erhöhte Entzündungsreaktion mit verstärkter Kollagenolyse nachgewiesen, was wiederum die Wundheilung negativ beeinflusst und zu Anastomoseninstabilität führt (Kulemann et al., 2013; Marjanovic et al., 2009).

Durch diese Erkenntnisse lässt sich der in der vorliegenden Studie zu vermutende negative Einfluss der vermehrten Flüssigkeitsgabe auf die Entstehung der Pankreasfistel und der Wundheilungsstörung erklären. Da während der Operation mehr Flüssigkeit in einem kürzeren Zeitraum als postoperativ verabreicht wird, ist der oben beschriebene Effekt der Volumenüberladung intraoperativ sicherlich größer. Auch stehen sämtliche Heilungsprozesse kurz nach dem Eingriff noch in ihren Anfängen und sind somit vermutlich anfälliger für Störfaktoren. Aus diesen Gründen ist nachvollziehbar, warum die intraoperative Flüssigkeitssubstitution im Gegensatz zur rein postoperativen Volumengabe einen größeren Effekt auf die Fistelbildung hat.

Fraglich bleibt jedoch, warum durch eine Flüssigkeitsüberladung nicht auch vermehrte Insuffizienzen der Gastrojejunostomie und der biliodigestiven Anastomose nachweisbar waren. Möglicherweise sind die Fallzahlen von 12 und 11 Patienten mit den jeweiligen Insuffizienzen in dieser Studie zu klein, um einen signifikanten Unterschied erfassen zu können. Vergleichbare Studien, die ebenfalls keinen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienz feststellen konnten, weisen noch deutlich geringere Fallzahlen auf (Eng et al., 2013; Fischer et al., 2010; Wang et al., 2014). Zudem ist die Nahtverbindung zwischen dem vulnerablen Pankreas und dem Magen/Darm ohnehin sehr störanfällig, so dass sich die Effekte hier möglicherweise besonders bemerkbar machen.

Weiterhin wurde in unserem Studienkollektiv bei Patienten mit postoperativer Intervention intraoperativ vermehrt Flüssigkeit substituiert haben. Eine vermehrte intraoperative Flüssigkeitszufuhr begünstigt möglicherweise die Entstehung revisionsbedürftiger Komplikationen, wie etwa der Pankreasfistel und steht somit im Zusammenhang zu vermehrt durchgeführten postoperativen Interventionen.

Möchte man den Zusammenhang zwischen der postoperativen Flüssigkeitsgabe und dem Outcome interpretieren, so muss man beachten, dass nicht nur eine hohe Flüssigkeitssubstitution zu mehr Komplikationen führen kann, sondern umgekehrt einige Komplikationen auch erhöhte Flüssigkeitsgaben erfordern. So haben Patienten, die postoperativ eine Sepsis entwickeln, sicherlich in Folge dieser Komplikation signifikant mehr Flüssigkeit erhalten und nicht umgekehrt.

Ähnliches ist für die Revisions-Operation zu vermuten, sofern sie innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage durchgeführt wurde. Wird ein Patient nochmals operiert, erhält er im Rahmen des Eingriffs zusätzliche Flüssigkeit. Die vermehrte Durchführung von Revisions-Operationen nach dem 5. postoperativen Tag bei hoher perioperativer Flüssigkeitssubstitution ist durch Komplikationen zu erklären, die eine operative Revision erfordern. Die Entstehung einiger Komplikationen wiederum wird laut den Ergebnissen unserer Studie vermutlich durch eine vermehrte Flüssigkeitsgabe begünstigt.

Keine der vorangegangenen Studien konnte für die postoperative Nachblutung einen signifikanten Zusammenhang zur Flüssigkeitstherapie herstellen, wobei die Fallzahl für die Nachblutung in allen Studien unter 8 lag. In dieser Studie konnten nur für die postoperative Substitution signifikante Werte erzielt werden, wobei intraoperativ grenzwertig signifikant mehr Gesamt-Flüssigkeit verabreicht wurde. Die Nachblutungen traten im Median am 9. postoperativen Tag auf. Es ist anzunehmen, dass eine vermehrte Flüssigkeitsgabe über einen blutverdünnenden Effekt die Entstehung von Nachblutungen begünstigt.

Dass eine hohe Flüssigkeitssubstitution mit einer verzögerten Magenentleerung einhergehen kann, ist für Koloneingriffe besser als in der Pankreaschirurgie untersucht. Möglicherweise liegt durch Ödembildung in der Magenwand eine mechanische Störung der Magenentleerung vor (Lobo et al., 2002).

Die Thrombembolie ist die einzige Komplikation, die in unseren Analysen mit einer signifikant geringeren intraoperativen Flüssigkeitsgabe einhergeht. Ein erhöhtes Volumen im Blutkreislauf steigert die Durchblutung und vermindert somit die Gefahr der Thrombenbildung, während zu wenig Volumen die Thrombenbildung fördert. Andererseits soll viel Flüssigkeit durch Hämodilution

zur Hyperkoagulation und somit zur vermehrten Entstehung von Thromben führen (Janvrin et al., 1980; Ruttmann et al., 1998). Letzteres scheint in unserem Patientenkollektiv jedoch keine Rolle zu spielen.

5.3 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind unter Berücksichtigung der typischen Limitationen eines retrospektiven Studiendesigns zu interpretieren. Was die Infusionstherapie betrifft, so können Dokumentationsfehler unterlaufen sein, die rückwirkend nicht beeinflusst werden können. Auch die Erfassung der Patientendemografie und der postoperativen Komplikationen hängt von der Gewissenhaftigkeit und Ausführlichkeit der Standarddokumentation und der korrekten Übertragung in die abteilungsinterne Datenbank ab. Allerdings wurden die Daten prospektiv und zeitnah dokumentiert, was die Sicherheit für eine korrekte Erhebung erhöht.

Weiterhin handelt es sich um eine Single-Center-Studie. Da die betrachteten Parameter jedoch weitestgehend denen anderer Studien entsprechen, dürften die Ergebnisse der vorliegenden Analysen recht repräsentativ sein.

Eine Stärke dieser Untersuchung ist das große Studienkollektiv, wie es nur von Zentren für Pankreaschirurgie geliefert werden kann. Die Fallzahl nur weniger Komplikationen ist so gering, dass sie mit einer eingeschränkten Aussagekraft einhergeht.

5.4 Fazit für die Praxis

Die oben diskutierten Ergebnisse zeigen zumindest in der univariaten Analyse, dass das Auftreten verschiedener Komplikationen, insbesondere der Pankreasfistel sowohl mit einer hohen intraoperativen Flüssigkeitssubstitution als auch mit einer erhöhten Volumengabe in der frühen postoperativen Phase einhergeht.

Um das ohnehin unzufriedenstellende postoperative Ergebnis bei Patienten nach Pankreaskopfresektion zu verbessern, sollte entsprechend ein zu liberales perioperatives Flüssigkeitsmanagement vermieden werden. Speziell die Gabe von Kristalloiden sollte zur Vermeidung der Ödembildung und der damit einhergehenden Komplikationen limitiert werden.

Für Kolloide konnte kein derartiger Zusammenhang zur postoperativen Morbidität festgestellt werden. Dementsprechend sollten Kristalloide zugunsten von Kolloiden eingespart werden. Beim Einsatz von HES muss jedoch die zugelassene Höchstdosis zur Vermeidung von Thrombozytenfunktionsstörungen eingehalten werden.

Eine weitere Möglichkeit, den Bedarf an Kristalloiden und Flüssigkeit im Gesamten zu senken, ist die Gabe von Katecholaminen. Durch Vasokonstriktion wirken sie der Gefäßerweiterung entgegen, die durch die peridurale Anästhesie bewirkt wird. In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnte nachgewiesen werden, dass eine durch die Gabe von Noradrenalin ermöglichte restriktive intraoperative Flüssigkeitstherapie, im Gegensatz zu einer eher liberalen Flüssigkeitsgabe, die postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit radikaler Zystektomie signifikant senkt (Wuethrich et al., 2014). Gelman dagegen warnt vor der routinemäßigen Anwendung dieser Technik Volumen zu sparen, da sie die klinische Beurteilbarkeit des Patienten erschweren und das Auftreten unerwarteter Komplikationen wie etwa einer Herzinsuffizienz verschlimmern kann (Gelman, 2014). Entsprechend muss ein passendes Gleichgewicht aus oben genannten Faktoren gefunden werden.

Da sich die perioperative Flüssigkeitstherapie jedoch nicht als unabhängiger Einflussfaktor für die Pankreasfistelbildung behaupten kann, wird die Aussagekraft der univariaten Analyse deutlich abgeschwächt. Hier liegt eine komplexe Zusammenwirkung verschiedener Faktoren vor, die im klinischen Kontext kaum zu überblicken und zu filtern sind. Dies zeigt sich auch in den teils widersprüchlichen Ergebnissen der bisherigen Studien.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann jedoch die Tendenz dazu abgeleitet werden, dass sich eine zu großzügige Volumenssubstitution, speziell die Gabe von Kristalloiden, negativ auf das postoperative Ergebnis auswirkt. Diese Erkenntnisse können als Arbeitsgrundlage für weitere experimentelle Analysen dienen, die eine differenziertere Untersuchung als klinische Studien erlauben.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Die Pankreaskopfresektion zählt zu den chirurgischen Eingriffen mit einer zunehmend geringeren perioperativen Mortalität von unter 5 % und einer jedoch anhaltend hohen Morbidität zwischen 17 und 54 %. Der negative Einfluss einer liberalen perioperativen Flüssigkeitstherapie auf die Entstehung postoperativer Komplikationen wird für viele chirurgische Operationen diskutiert. Die Studienlage in der Pankreaschirurgie ist diesbezüglich unzureichend und kontrovers. Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Einfluss der sowohl intraoperativen als auch postoperativen Flüssigkeitstherapie auf das Kurzzeit-Outcome zu untersuchen. Wir nehmen an, dass sich eine vermehrte Volumensubstitution und speziell die Gabe von Kristalloiden negativ auf das postoperative Ergebnis auswirken.

Methoden: Die Daten von Patienten, die zwischen 2001 und 2013 eine Pankreaskopfresektion in der Universitätsklinik Freiburg erhalten haben, wurden mittels retrospektiv explorativer Datenanalyse untersucht. Der Zusammenhang zwischen der Menge und Art der verabreichten Flüssigkeiten und den verschiedenen postoperativen Komplikationen wurde analysiert. Betrachtet wurde sowohl das intraoperative Flüssigkeitsmanagement als auch das der folgenden 5 postoperativen Tage.

Ergebnisse: In der untersuchten Studienpopulation von 553 Patienten haben Patientengruppen mit Komplikationen, wie dem Auftreten einer Pankreasfistel, eines Wundinfekts und des intraabdominalen Abszesses intraoperativ signifikant mehr Flüssigkeit erhalten. Patienten mit postoperativer Nachblutung, Magenentleerungsstörung, zahlreichen Infektionen und Revisions-Operation wurde zusätzlich bis zum 5. postoperativen Tag signifikant mehr Flüssigkeit substituiert. Dies gilt insbesondere für die Gabe von Kristalloiden, nicht jedoch für Kolloide und Blutprodukte. Die Art der Flüssigkeitstherapie konnte im Gegensatz zum Body-Mass-Index, dem Geschlecht und der Erkrankung nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Entstehung von Pankreasfisteln identifiziert werden.

Schlussfolgerung: Um das postoperative Ergebnis nach Pankreaskopfresektionen weiter zu optimieren, ist sowohl intraoperativ als auch im frühen postoperativen Verlauf eine restriktive Flüssigkeitstherapie zu empfehlen. Untersuchungen zur Einsparung von Kristalloiden zu Gunsten von Kolloiden oder Katecholaminen sowie experimentelle Studien zu diesem Sachverhalt sollten folgen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ANH	Akute normovolämische Hämodilution
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
DGE	<i>Delayed Gastric Emptying</i> , Magenentleerungsstörung
DJ	Duodenojejunostomie
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
HES	Hydroxyethylstärke
HJ	Hepaticojejunostomie
HWI	Harnwegsinfekt
HYS	<i>Hypertonic Saline</i> , Hypertone Kochsalzlösung
Insuff. BD	Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose
Insuff. GJ	Insuffizienz der Gastrojejunostomie
ISGPF	<i>International Study Group On Pancreatic Fistula</i>
ISGPS	<i>International Study Group On Pancreatic Surgery</i>
KI	Konfidenzintervall
LAR	<i>Lactated Ringers</i> , Ringer-Laktat
N	Größe der Stichprobe
OP	Operation
OR	<i>Odds Ratio</i> , Quotenverhältnis
p	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses, Signifikanzwert
POD	<i>Postoperative Day</i> , postoperativer Tag
POPF	<i>Postoperative Pancreatic Fistula</i> , postoperative Pankreasfistel
PPH	<i>Postpancreatectomy Hemorrhage</i> , postoperative Blutung nach Pankreasoperation
PPPD	<i>Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy</i> , Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion
SD	<i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
STD	Standard

TE Thrombembolie

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau eines Boxplots	12
Abbildung 2: Operation nach Whipple	17
Abbildung 3: Pylorus-erhaltende partielle Pankreatiko-Duodenektomie (PPPD).....	17
Abbildung 4: Rekonstruktion durch Pankreatogastrostomie nach Whipple- Operation	18
Abbildung 5: Häufigkeit der postoperativen Komplikationen und des Komplikationsmanagements.....	29
Abbildung 6: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits- Substitution mit dem Schweregrad der Pankreasfistel ($p = 0,036$)	31
Abbildung 7: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel ($p = 0,02$)	31
Abbildung 8: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits- Substitution mit der Entstehung einer Thrombembolie ($p = 0,021$)	32
Abbildung 9: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit der Entstehung von Thrombembolien ($p = 0,023$)	33
Abbildung 10: Assoziation der intraoperativen Gesamt-Flüssigkeits- Substitution mit der Entstehung eines intraabdominalen Abszesses ($p = 0,01$).....	34
Abbildung 11: Assoziation der intraoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit der Entstehung eines intraabdominalen Abszesses ($p = 0,043$).....	34
Abbildung 12: Assoziation der postoperativen Gesamt-Flüssigkeits- Substitution mit dem Schweregrad der Pankreasfistel ($p = 0,001$)	38

Abbildung 13: Assoziation der postoperativen Substitution kristalloider Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,003)	39
Abbildung 14: Assoziation der intraoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit der Entstehung der Pankreasfistel (p = 0,879)	45
Abbildung 15: Assoziation der postoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit der Entstehung der Pankreasfistel (p = 0,610)	46
Abbildung 16: Assoziation der intraoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,152)	47
Abbildung 17: Assoziation der postoperativen Substitution kolloidaler Flüssigkeiten mit dem Schweregrad der Pankreasfistel (p = 0,001)	47

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)	14
Tabelle 2: Demografie der Patienten nach PPPD und Whipple-Operation	25
Tabelle 3: Perioperative Flüssigkeitstherapie und klinische Parameter	27
Tabelle 4: Entstehung postoperativer Komplikationen in Bezug auf die intraoperative Gesamt-Flüssigkeits-Substitution und die intraoperative Gabe von Kristalloiden.....	35
Tabelle 5: Entstehung postoperativer Komplikationen in Bezug auf die Gesamt-Flüssigkeits-Substitution und die Gabe von Kristalloiden in Summe bis zum einschließlich 5. postoperativen Tag.....	41
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen der rein postoperativen Flüssigkeitstherapie und der Pankreasfistel	44
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Gabe von kolloidalen Flüssigkeiten und der Pankreasfistel	48
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und der Pankreasfistel	49
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen der intra- und postoperativen Transfusion von Fresh Frozen Plasma und der Pankreasfistel	49
Tabelle 10: Einflussfaktoren für die Pankreasfistel-Bildung in der univariaten Analyse	50
Tabelle 11: Einflussfaktoren der Pankreasfistel-Bildung in der binär logistischen Regression.....	51
Tabelle 12: Intraoperative Flüssigkeitsgabe im Literaturvergleich.....	52
Tabelle 13: Häufigkeit der Komplikationen im Literaturvergleich.....	53
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem postoperativen Ergebnis nach Pankreaskopfresektion im Literaturvergleich.....	56

10 Literaturverzeichnis

- Adams, H. A., Piepenbrock, S., Hempelmann, G. (1998). [Volume replacement solutions--pharmacology and clinical use]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 33(1), 2-17
- Addeo, P., Delpero, J. R., Paye, F., Oussoultzoglou, E., Fuchshuber, P. R., Sauvanet, A., Bachellier, P. (2014). Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*, 16(1), 46-55
- Ahmad, S. A., Edwards, M. J., Sutton, J. M., Grewal, S. S., Hanseman, D. J., Maithel, S. K., Kooby, D. A. (2012). Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg*, 256(3), 529-537
- Araujo, R. L., Karkar, A. M., Allen, P. J., Gonen, M., Chou, J. F., Brennan, M. F., Jarnagin, W. R. (2014). Timing of elective surgery as a perioperative outcome variable: analysis of pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 16(3), 250-262
- Artz, C. P., Howard, J. M., Frawley, J. P. (1955). Clinical observations on the use of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties. *Surgery*, 37(4), 612-621
- Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., Fingerhut, A., Yeo, C., Izbicki, J., Buchler, M. (2005). Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 138(1), 8-13
- Bessey, P. Q., Watters, J. M., Aoki, T. T., Wilmore, D. W. (1984). Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg*, 200(3), 264-281
- Boldt, J., Lenz, M., Kumle, B., Papsdorf, M. (1998). Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med*, 24(2), 147-151
- Braga, M., Capretti, G., Pecorelli, N., Balzano, G., Doglioni, C., Ariotti, R., Di Carlo, V. (2011). A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 254(5), 702-707; discussion 707-708
- Brandstrup, B. (2006). Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(2), 265-283
- Brandstrup, B., Tonnesen, H., Beier-Holgersen, R., Hjortso, E., Ording, H., Lindorff-Larsen, K., Pott, F. (2003). Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*, 238(5), 641-648
- Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weiler, N., Reinhart, K. (2008). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358(2), 125-139

- Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N. H., Kehlet, H. (2009). 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53(7), 843-851
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 85(1), 109-117
- Dieterich, H. J. (2001). [Colloids in intensive care]. *Anaesthetist*, 50(1), 54-68.
- Dieterich, H. J., Kraft, D., Sirtl, C., Laubenthal, H., Schimetta, W., Polz, W., Peter, K. (1998). Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance. *Anesth Analg*, 86(5), 1123-1126
- Eng, O. S., Goswami, J., Moore, D., Chen, C., Gannon, C. J., August, D. A., Carpizo, D. R. (2013). Intraoperative fluid administration is associated with perioperative outcomes in pancreaticoduodenectomy: a single center retrospective analysis. *J Surg Oncol*, 108(4), 242-247
- Fischer, M., Matsuo, K., Gonen, M., Grant, F., Dematteo, R. P., D'Angelica, M. I., Jarnagin, W. R. (2010). Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared with standard intraoperative management. *Ann Surg*, 252(6), 952-958
- Gaujoux, S., Cortes, A., Couvelard, A., Noullet, S., Clavel, L., Rebours, V., Belghiti, J. (2010). Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 148(1), 15-23
- Gelman, S. (2014). Is norepinephrine infusion during intraoperative period justified? *Anesthesiology*, 121(2), 433-434
- Grant, F. M., Protic, M., Gonen, M., Allen, P., Brennan, M. F. (2013). Intraoperative fluid management and complications following pancreatectomy. *J Surg Oncol*, 107(5), 529-535
- Grocott, M. P., Mythen, M. G., Gan, T. J. (2005). Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*, 100(4), 1093-1106
- Holte, K., Foss, N. B., Andersen, J., Valentiner, L., Lund, C., Bie, P., Kehlet, H. (2007). Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth*, 99(4), 500-508
- Holte, K., Kehlet, H. (2006). Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg*, 202(6), 971-989
- Holte, K., Sharrock, N. E., Kehlet, H. (2002). Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth*, 89(4), 622-632
- Janvrin, S. B., Davies, G., Greenhalgh, R. M. (1980). Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery. *Br J Surg*, 67(10), 690-693
- Jonsson, K., Jensen, J. A., Goodson, W. H., 3rd, Scheuenstuhl, H., West, J., Hopf, H. W., Hunt, T. K. (1991). Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg*, 214(5), 605-613
- Kawahara, K., Maekawa, T., Okabayashi, K., Shiraishi, T., Yoshinaga, Y., Yoneda, S., Shirakusa, T. (1998). The number of lymph node

- metastases influences survival in esophageal cancer. *J Surg Oncol*, 67(3), 160-163
- Kulemann, B., Timme, S., Seifert, G., Holzner, P. A., Glatz, T., Sick, O., Marjanovic, G. (2013). Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses—a histomorphological analysis. *Surgery*, 154(3), 596-603
- Lavu, H., Sell, N. M., Carter, T. I., Winter, J. M., Maguire, D. P., Gratch, D. M., Yeo, C. J. (2014). The HYSLAR trial: a prospective randomized controlled trial of the use of a restrictive fluid regimen with 3% hypertonic saline versus lactated ringers in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 260(3), 445-453; discussion 453-445
- Laxenaire, M. C., Charpentier, C., Feldman, L. (1994). [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 13(3), 301-310
- Lin, J. W., Cameron, J. L., Yeo, C. J., Riall, T. S., Lillemoe, K. D. (2004). Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg*, 8(8), 951-959
- Lindenblatt, N., Park, S., Alsfasser, G., Gock, M., Klar, E. (2008). [Intraoperative fluid management in pancreatic resections—the surgeon's view]. *Zentralbl Chir*, 133(2), 168-175
- Lobo, D. N. (2004). Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proc Nutr Soc*, 63(3), 453-466
- Lobo, D. N., Bostock, K. A., Neal, K. R., Perkins, A. C., Rowlands, B. J., Allison, S. P. (2002). Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359(9320), 1812-1818
- Lobo, S. M., Ronchi, L. S., Oliveira, N. E., Brandao, P. G., Froes, A., Cunrath, G. S., Lobo, F. R. (2011). Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care*, 15(5), R226
- Marcus, S. G., Cohen, H., Ranson, J. H. (1995). Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 221(6), 635-645; discussion 645-638
- Marjanovic, G., Villain, C., Juettner, E., zur Hausen, A., Hoepfner, J., Hopt, U. T., Obermaier, R. (2009). Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability. *Ann Surg*, 249(2), 181-185
- Matusue, S., Takeda, H., Nakamura, Y., Nishimura, S., Koizumi, S. (1998). A prospective analysis of the factors influencing pancreaticojejunostomy performed using a single method, in 100 consecutive pancreaticoduodenectomies. *Surg Today*, 28(7), 719-726
- Melis, M., Marcon, F., Masi, A., Sarpel, U., Miller, G., Moore, H., Newman, E. (2012). Effect of intra-operative fluid volume on peri-operative outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, 105(1), 81-84

- Myburgh, J. A., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Cass, A., Gattas, D., Webb, S. A. (2012). Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 367(20), 1901-1911
- Nisanevich, V., Felsenstein, I., Almogy, G., Weissman, C., Einav, S., Matot, I. (2005). Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*, 103(1), 25-32
- Perner, A., Haase, N., Guttormsen, A. B., Tenhunen, J., Klemenzson, G., Aneman, A., Wetterslev, J. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 367(2), 124-134
- Prien, T., Backhaus, N., Pelster, F., Pircher, W., Bunte, H., Lawin, P. (1990). Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth*, 2(5), 317-323
- Rahbari, N. N., Zimmermann, J. B., Schmidt, T., Koch, M., Weigand, M. A., Weitz, J. (2009). Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*, 96(4), 331-341
- Ruttman, T. G., James, M. F., Aronson, I. (1998). In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth*, 80(5), 612-616
- Schmidt, C. M., Turrini, O., Parikh, P., House, M. G., Zyromski, N. J., Nakeeb, A., Lillemoe, K. D. (2010). Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg*, 145(7), 634-640
- Shippy, C. R., Shoemaker, W. C. (1983). Hemodynamic and colloid osmotic pressure alterations in the surgical patient. *Crit Care Med*, 11(3), 191-195
- Shires, T., Williams, J., Brown, F. (1961). Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg*, 154, 803-810
- Shoemaker, W. C., Appel, P., Bland, R. (1983). Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg*, 146(1), 43-50
- Treib, J., Baron, J. F. (1998). [Hydroxethyl starch: effects on hemostasis]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 17(1), 72-81
- Treib, J., Baron, J. F., Grauer, M. T., Strauss, R. G. (1999). An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med*, 25(3), 258-268
- Wang, S., Wang, X., Dai, H., Han, J., Li, N., Li, J. (2014). The effect of intraoperative fluid volume administration on pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy. *J Invest Surg*, 27(2), 88-94
- Watters, J. M., Bessey, P. Q., Dinarello, C. A., Wolff, S. M., Wilmore, D. W. (1986). Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses to sepsis. *Arch Surg*, 121(2), 179-190.
- Weinberg, L., Wong, D., Karalapillai, D., Pearce, B., Tan, C. O., Tay, S., Nikfarjam, M. (2014). The impact of fluid intervention on complications and length of hospital stay after pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure). *BMC Anesthesiol*, 14, 35
- Wente, M. N., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D. J., Izbicki, J. R., Buchler, M. W. (2007). Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic

- surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 142(5), 761-768
- Wente, M. N., Veit, J. A., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D. J., Buchler, M. W. (2007). Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*, 142(1), 20-25
- Wilmore, D. W. (2000). Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg*, 24(6), 705-711
- Wright, G. P., Koehler, T. J., Davis, A. T., Chung, M. H. (2014). The drowning whipple: Perioperative fluid balance and outcomes following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*, 110(4), 407-411
- Wuethrich, P. Y., Burkhard, F. C., Thalmann, G. N., Stueber, F., Studer, U. E. (2014). Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 120(2), 365-377
- Yang, Y. M., Tian, X. D., Zhuang, Y., Wang, W. M., Wan, Y. L., Huang, Y. T. (2005). Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*, 11(16), 2456-2461
- Yeh, T. S., Jan, Y. Y., Jeng, L. B., Hwang, T. L., Wang, C. S., Chen, S. C., Chen, M. F. (1997). Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res*, 67(2), 119-125

11 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jens Höppner für hilfreiche fachliche Ratschläge und die Korrektur dieser Arbeit. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Ulrich Göbel für die Übernahme der Zweitkorrektur.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Betreuerin Dr. med. Birte Kulemann, die mich durch eine enge und zuverlässige Betreuung in der Durchführung dieser Arbeit sehr gut unterstützt hat. Vielen Dank für die fachlich sowie menschlich bereichernde Zusammenarbeit. Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Dipl. Biol. Olivia Sick, die mir die nötigen statistischen Fertigkeiten vermittelt hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke auch an Silke Hempel für die Unterstützung in der Datenerhebung.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. Makowiec und Frau Dipl. Biol. Olivia Sick für den Aufbau und die fortlaufende Aktualisierung der abteilungsinternen Datenbank, die diese Studie überhaupt erst ermöglicht hat.

Herzlichen Dank auch dem Ärztlichen Direktor Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Hopt für die Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Vielen Dank abschließend meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir immer unterstützend zur Seite standen.

