

Aus dem Institut für Klinisch - Experimentelle Chirurgie
Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. M. D. Menger)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur laparoskopischen Pankreaslinksresektion unter Erhalt der Milz

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES
DOKTORS DER MEDIZIN

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2008

vorgelegt von Christian Lellig
geboren am 13.07.1970 in Merzig/Saar

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Summary	3
3.	Einleitung und Arbeitsziele	4
3.1.	Hintergrund und Indikationen zur Pankreaslinksresektion	4
3.2.	Arbeitsziele und Fragestellung	7
4.	Material und Methoden	8
4.1.	Versuchstiere	8
4.2.	Gruppeneinteilung der Versuchstiere	9
4.3.	Allgemeine Methodik	10
4.3.1.	Prämedikation und Narkose	10
4.3.2.	Peri- und postoperative Betreuung	11
4.3.3.	Statistik	12
4.4.	Laborkontrollen	13
4.4.1.	Allgemeine Laborparameter	13
4.4.2.	Immunologische Laborparameter	14
4.4.3.	Zeitpunkte der Blutentnahmen	14
4.5.	Spezielle Methodik	15
4.5.1.	Operationsmethoden	15
4.5.2.	Operationstechnik	15
4.5.3.	Resektion des linken Pankreassegmentes und Versorgung der Absetzungsfläche	20
4.6.	Histologische Aufarbeitung der Absetzungsfläche	23
5.	Ergebnisse	24
5.1.	Pilotversuch	24

5.2.	Operationsdauer und Komplikationen	25
5.2.1.	Operationsdauer	25
5.2.1.1.	Operationsdauer in den laparoskopisch operierten Gruppen	25
5.2.1.2.	Operationsdauer in den Kontrollgruppen	27
5.2.2.	Komplikationen	27
5.2.2.1.	Intraoperative Komplikationen	28
5.2.2.2.	Postoperative Komplikationen	28
5.3.	Postoperativer Verlauf	29
5.3.1.	Postoperativer Aufenthalt	29
5.3.2.	Akzeptanz und Komplikationen des zentralen Venenkatheters	30
5.4.	Allgemeine Laborparameter und immunologische Parameter im Verlauf	31
5.4.1.	Allgemeine Laborparameter präoperativ und im postoperativen Verlauf	31
5.4.1.1.	Hämoglobin (Hb)	31
5.4.1.2.	Leukozyten	34
5.4.1.3.	Creatinkinase	37
5.4.1.4.	Amylase	40
5.4.1.5.	Lipase	43
5.4.1.6.	Glukose	46
5.4.2.	Immunologische Laborparameter präoperativ und im postoperativen Verlauf	49
5.4.2.1.	C-reaktives Protein (CRP)	49
5.4.2.2.	Interleukin-6 (IL-6)	52
5.4.2.3.	Granulozyten-Elastase / PMN-Elastase	55
5.5.	Histologische Beurteilung	58

6.	Diskussion	60
6.1.	Allgemeine Aspekte und Operationsdauer	60
6.2.	Diskussion der Komplikationen	64
6.3.	Diskussion der allgemeinen Laborparameter	67
6.4.	Diskussion der immunologischen Laborparameter	70
6.5.	Diskussion der Operationsmethode und Machbarkeit	74
6.6.	Diskussion der klinischen Anwendbarkeit	76
7.	Literaturverzeichnis	78
8.	Danksagung	88
9.	Lebenslauf	89
10.	Publikationen	90

1. Zusammenfassung

Der Einsatz der Laparoskopie am Pankreas zu diagnostischen, aber auch zu therapeutischen Zwecken hat in den letzten Jahren zugenommen. Dabei bleibt die Behandlung von Erkrankungen des Pankreas immer noch eine Herausforderung für die laparoskopische Operationsform.

Ziel dieser Arbeit war es, im Tiermodell die technische Durchführbarkeit einer laparoskopischen Pankreaslinksresektion zu demonstrieren, sowie dabei verschiedene Dissektionstechniken bei der Absetzung des Organs zu analysieren.

Dazu wurden in einem sechswöchigen Überlebensversuch insgesamt 24 Hausschweine operiert, 12 in der laparoskopischen Technik und 12 in Vergleichsgruppen in der offenen Technik. Es wurde milzerhaltend operiert, unter Bewahrung der Milzgefäße. In beiden Gruppen erfolgte die Durchtrennung des Organs jeweils bei sechs Tieren mittels eines Klammernahtgerätes, bei den anderen sechs Tieren unter Anwendung eines Ultraschalldissektors mit selektiver Clippung des Pankreasganges. Die notwendigen operationstechnischen Schritte werden beschrieben.

Alle Tiere überlebten die sechswöchige postoperative Beobachtungsphase ohne Zeichen von größeren Fisteln, Infektionen oder Abszessen.

Durch die sechswöchige Beobachtung der allgemeinen und immunologischen Laborparameter wird gezeigt, dass die laparoskopische Operationsform im Vergleich zur konventionellen Form Vorteile hat. Dieses wird besonders anhand der signifikanten Reduktion der Leukozyten, des C-reaktiven Proteins, des Interleukin-6 und der Granulozytenelastase demonstriert.

Für die Dissektionstechnik war dabei festzuhalten, dass es zwar Hinweise für eine geringere Gewebetraumatisierung durch den Einsatz eines Klammernahtgerätes im Vergleich zur Ultraschalldissektion gab, über den gesamten beobachteten Zeitraum jedoch nur sehr geringe und nicht signifikante Unterschiede vorlagen.

Die histologische Untersuchung des Pankreasabsetzungsrandes am Ende der Versuche zeigte intaktes Pankreasdrüsengewebe, sowie intakte Gänge ohne Zeichen einer Entzündung, Fibrose oder sonstiger Nekrose.

Die laparoskopische Pankreaslinksresektion unter Erhalt der Milz am Schwein ist technisch gut durchführbar und sicher. Durch Verwendung eines

Klammernahtgerätes beziehungsweise eines Ultraschalldissektors stehen zwei verschiedene Dissektionsverfahren zur suffizienten Versorgung der Absetzungsfläche zur Verfügung, die je nach Erfahrung des Operateurs gleichwertig einsetzbar sind.

2. Summary

In the last few years the use of laparoscopy for diagnostic or therapeutic aims at the pancreas has increased markedly. However, in general the therapy of pancreatic diseases represents a major challenge. The aim of this study was to demonstrate the technical practicability of the resection of the left part of the pancreas in an animal model and to analyze different techniques of dissection.

For this purpose 24 pigs were operated in a survival experiment. 12 of them were operated with the laparoscopic technique, the other 12 with an open surgery approach. The operation was performed under preservation of the spleen and the splenic vessels. In both groups the dissection of the pancreas of 6 pigs was done with a stapler, while the other 6 animals were operated using an ultrasonic dissector with selective clipping of the pancreatic duct.

All experimental animals survived the postoperative course, lasting 6 weeks without signs of fistulas, infections or abscesses.

Based on the analysis of general and immunological tests it could be shown that there are some advantages with the laparoscopic technique compared to the open surgical approach. This is especially shown by the significant reduction of leukocytes, C-reactive protein, interleukin-6 and granulocyte elastase levels.

Concerning the technique of dissection our results indicate a reduction of tissue trauma with the stapler compared to the ultrasonic dissector. But we also have to admit that these differences were quite small and not significant.

At the end of the experiment the pancreatic tissue specimens were analyzed histologically. We found intact tissue of pancreas without signs of inflammation, fibrosis or necrosis.

Thus, the laparoscopic dissection of the left part of the pancreas with preserving the spleen is safe and technically easy to perform.

By using a stapler or an ultrasonic dissector there are two different techniques of dissection to achieve appropriate results.

According to the experience of the surgeon both techniques are comparably safe.

3. Einleitung und Arbeitsziele

3.1. Hintergrund und Indikation einer Pankreaslinksresektion

Nachdem die erste laparoskopische Cholezystektomie 1985 von Professor Erich Mühle in Böblingen durchgeführt wurde (REYNOLDS 2001) und dieses Verfahren von Cuschieri, Dubois und Mouret etabliert wurde (DUBOIS et al. 1991), ist sie schnell zum weltweiten Standard geworden. Sie wird heute auch bei älteren und zum Teil über 80jährigen Patienten angewandt (BRUNDT et al. 2001). Der Erfolg dieses Operationsverfahren hat viele Chirurgen ermutigt, die Möglichkeiten und die Durchführbarkeit anderer laparoskopischer Operationsverfahren zu erforschen (HARVEY 1992). So werden heute Operationen an Magen, Darm, Leber, Milz und Nebennieren durchgeführt, ferner ist die laparoskopische Technik mittlerweile sogar auch als Zugang zur Wirbelsäule einsetzbar (OLINGER et al. 1996/1999; JAIKUMAR et al. 2002).

Obwohl die minimal invasive Chirurgie nun weltweite Akzeptanz in verschiedenen Bereichen erlangt hat, wird über laparoskopische Eingriffe bei Pankreas-erkrankungen nur wenig berichtet. Der erschwerte Zugang, die Vulnerabilität des Organs, Blutungsgefahren und tryptische Komplikationen sind nur einige der wesentlichen Gründe, die in den ersten Jahren der laparoskopischen Chirurgie das Pankreas als Terra incognita beließen (WEINER et BLANCO-ENGERT 2001). Die Durchführbarkeit laparoskopischer Operationsverfahren an der Bauchspeicheldrüse ist bereits mehrfach beschrieben, doch befindet man sich immer noch in einer Evaluierungsphase in Hinblick auf Indikationen und Technik (FERNANDEZ-CRUZ et al. 2001).

Die konventionelle distale Pankreatektomie wird laut LILLEMÖE et al. (1999) bei verschiedenen benignen oder malignen Geschehen eingesetzt. In seiner größten Einzelinstitutionuntersuchung gibt er als häufigste Indikation die chronische Pankreatitis an. Weitere Indikationen seien das benigne Zystadenom, neuroendokrine Tumoren, das Adenokarzinom, Pseudozysten, selten das Zystadenokarzinom und verschiedene andere weniger häufige Indikationen. Ähnlich beschreiben auch FERNANDEZ-DEL CASTILLO et al. (1995) die Indikationen zur offenen distalen Pankreasresektion, die in ihrem untersuchten Kollektiv auch am

häufigsten die chronische Pankreatitis beobachteten, während zystische Läsionen am zweithäufigsten waren.

Über den derzeitigen Stand der laparoskopischen Chirurgie der parenchymatösen Organe des Abdomens schreiben KANEKO et al. (2002), dass aufgrund des Mangels an klinisch untersuchten Fällen, speziell die laparoskopische Pankreatektomie schwierig zu untersuchen sei. Betrachtet man aber die Literatur genauer, so wird immer wieder über erfolgreich durchgeführte Fälle bei verschiedenen Indikationen berichtet.

So berichten FABRE et al. (2002) von 13 Fällen, wobei die praeoperativen Diagnosen mucinöses Zystadenom, chronische Pankreatitis, Insulinom und distaler Pankreastumor waren. Und ihrer Meinung nach sind laparoskopische Pankreaslinksresektionen durchführbar und sicher.

Ebenfalls über die erfolgreiche Operation mit chronischer Pankreatitis als Indikation berichten CUSCHIERI et al. (1996), UENO et al. (1999) und FERNANDEZ-CRUZ et al. (2002), wobei speziell Cuschieri die gute und sichere Durchführbarkeit erwähnt und auch die schnellere Genesungsphase betont.

Etwas widersprüchlich sind die Darstellungen bei Pankreasschwanztumoren. Zumeist werden alle benignen Tumoren als gute Indikation einer laparoskopischen Resektion gesehen, so die von Fabre erwähnten muzinösen Zystadenome, die auch von WATANABE et al. (2002) als gut durchführbar erwähnt werden. Besonders geeignet sind das Insulinom bzw. Inselzelltumoren im Schwanz- und Korpusbereich (TIHANYI et al. 1997; VEZAKIS et al. 1999; MORI et al. 2002). Auch MASSON et al. (2003) berichten, dass Patienten einen Benefit von der laparoskopischen Pankreasschwanzresektion bei benignen Tumoren haben. Dabei erwähnen sie besonders die zystischen und die endokrinen Tumore. Auch nach MABRUT et al. (2003) ist die Resektion von benignen oder neuroendokrinen Tumoren die beste Indikation für einen laparoskopischen Zugang.

Etwas weniger positiv werden die laparoskopischen Pankreaslinksresektionen bei lokalisierten malignen Erkrankungen eingeschätzt.

Während BÄRLEHNER et al. (2001) über gute Erfolge bei Operationen des Adenokarzinom, des neuroendokrinen Karzinom und des hochmalignen T-Zell Lymphoms berichten, werden ansonsten nur die niedrigmalignen Tumore als Indikation beschrieben, oder primär benigne Tumore, wie das muzinöse Zystadenom, welches häufig maligne Anteile aufweist (KANO et al. 2002). Häufiger werden jedoch maligne Tumore als Ausschluss einer laparoskopischen Resektion gesehen.

FITZGIBBONS und GARDNER (2001) fordern, dass maligne Veränderungen nicht mit Hilfe der laparoskopischen Methode operiert werden sollten, außer in besonderen Ausnahmeindikationen.

Zusammenfassend kann man mit GAGNER et al. (2004) sagen, dass laparoskopische Pankreaslinksresektion bei malignen Tumoren zwar berichtet werden, aber noch im Bereich der Forschung liegen.

Trotz dieser Bedenken gegen die laparoskopische Pankreaschirurgie, ist die distale oder subtotale Pankreaschirurgie, wie es auch AMMORI et al. (2003) festhalten, mit oder ohne Erhalt der Milzgefäße bzw. der Milz, für neuroendokrine und zystische Tumoren, sowie für einige Patienten mit chronischer Pankreatitis eine anwendbare und sichere Alternative.

Den im Folgenden dargestellten Experimenten liegt die Überlegung zugrunde, die technische Machbarkeit einer laparoskopischen Pankreaslinksresektion im Tierexperiment zu überprüfen. Weiterhin soll durch Beobachtung im postoperativen Verlauf überprüft werden, ob es unterschiedliche Verläufe durch verschiedene Formen bei der Versorgung der Absetzungsfläche gibt.

3.2. Arbeitsziele und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war ein Vergleich verschiedener Operationsmethoden zur Pankreaslinksresektion. Dabei wurden zwei laparoskopische und zwei konventionelle Operationsmethoden miteinander und untereinander verglichen.

Außerdem sollte durch die Arbeit auch die regelmäßige Durchführbarkeit einer laparoskopischen Pankreaslinksresektion nachgewiesen werden.

Es stellten sich daher folgende Fragen, die zu beantworten waren:

1. Lässt sich die Pankreaslinksresektion gleichwertig laparoskopisch durchführen?
2. Ist die Gewebedurchtrennung des Pankreas mit einem mechanischen Ultraschalldissektor technisch möglich und auch komplikationsfrei durchführbar?
3. Welches Verfahren zur Versorgung der Absetzungsfläche des Pankreas sollte bevorzugt werden:
Versorgung mit Klammernahtgerät oder Clippung des Pankreasganges nach Ultraschalldissektion?
4. Gibt es im Tierexperiment Unterschiede im postoperativen Outcome?

Wie man weiß, ist das chirurgische Trauma mit einer Vielzahl von immunmodulatorischen Faktoren assoziiert (OHZATO et al. 1992). Es folgt eine Ausschüttung von Mediatoren, die als Akut-Phase-Reaktion beschrieben wurde. Zur objektiven Erfassung sind bereits bei BAIGRIE et al. (1992) das Zytokin IL-6 und das CRP als Parameter genannt. Auf diese immunmodulatorischen Faktoren, weiterhin die Granulozytenelastase, sowie auf klinische Parameter wurde bei dieser Arbeit eingegangen.

4. Material und Methode

4.1. Versuchstiere

Für die im Folgenden beschriebenen Versuche wurden weibliche Hausschweine der Rasse „Schwäbisch - Hallisches Landschwein“ einer regionalen Schweinezucht verwandt.

Insgesamt wurden 24 Tiere operiert und in den Versuch eingeschlossen. Vorweg wurde ein Pilotversuch durchgeführt. Das Tier dieses Pilotversuches hatte ein Gewicht von 13 kg. Da hier sehr kleine Größenverhältnisse vorlagen, wurde das Gewicht der Tiere für die folgenden Versuche mit mindestens 20 kg gewählt.

Das Gewicht bei den nun folgenden Versuchstieren lag im Durchschnitt bei 31 kg (22 - 44 kg).

Das durchschnittliche Alter der Tiere bei Versuchsbeginn lag bei drei Monaten.

Die Ernährung erfolgte mit dem Krafffutter Universal 64 TM der Firma Raiffeisen-Waren-Zentrale (Rheinland eG, Köln). Zur Operationsvorbereitung erhielten die Tiere einen Tag präoperativ nur Wasser.

Die Tiere wurden in der Versuchstierhaltung des Instituts für klinisch-experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes gehalten.

4.2. Gruppeneinteilung der Versuchstiere

Insgesamt wurden nach dem Pilotversuch 24 Tiere operiert und in die Studie eingeschlossen. Die Hälfte wurde laparoskopisch operiert. Die andere gleichgroße Gruppe von Versuchstieren diente als Kontrollgruppe. Sie wurden in der offenen Technik operiert.

In beiden Kollektiven gab es jeweils zwei gleichgroße Gruppen von sechs Versuchstieren, bei denen das Pankreas mit einer unterschiedlichen Technik abgesetzt wurde. Die Absetzung wurde einmal mit einem Klammernahtgerät durchgeführt, laparoskopisch mit dem Endo-GIA® (Gruppe 1) und offen mit dem TA-55 premium® (Gruppe 3), zum anderen mit dem Ultraschalldissektor laparoskopisch (Gruppe 2) beziehungsweise offen (Gruppe 4). Die Wahl des Operationsverfahrens erfolgte nach logistischen Gründen und nach der Verfügbarkeit des benötigten Instrumentariums. Daher war eine Randomisierung nicht möglich.

	Klammernahtgerät	Ultraschalldissektor
Laparoskopie	6 Versuchstiere Endo-GIA® (Gruppe 1)	6 Versuchstiere US-Dissektor (Gruppe 2)
Laparotomie	6 Versuchstiere TA-55 premium® (Gruppe 3)	6 Versuchstiere US-Dissektor (Gruppe 4)

Abb. 1: Gruppenverteilung

4.3. Allgemeine Methodik

4.3.1. Praemedikation und Narkose

Am Operationstag erfolgte die Prämedikation mit 5 mg/kg KG (Körpergewicht) Methomidate (Hypnodil® [Janssen]) und 1mg/kg KG Azaperon (Stressnil® [Janssen, Beerse]) intramuskulär.

Zur Narkoseeinleitung wurden 5 mg/kg KG Ketamin (Ketanest® [Parke-Davis& Company, Berlin]) und 2 mg/kg KG Methomidate (Hypnodil®) über einen peripheren venösen Zugang in eine Ohrvene injiziert. Die Narkose wurde mit einer Infusion von 4 - 5 mg/kg KG/h Thiopental (Trapanal®), gelöst in isotonischer NaCl-Lösung aufrechterhalten. Nach der oralen Intubation mit einem McGill-Tubus der Größe 7,0 wurden die Tiere mit einem Gasgemisch von N₂O:O₂ im Verhältnis 2:1 über einen Respirator (Typ Dräger 19.1 Pulmonat Respirator) beatmet.

Neben dem peripheren Zugang wurde auch ein zentraler Venenkatheter gelegt. Dabei wurde die Vena anonyma oberhalb des Manubrium sterni punktiert und ein Venenkatheter bis in die Vena cava superior vorgeschoben.

Zur Entlastung des Magens wurde für die Dauer der Operation eine großlumige Magensonde gelegt.

4.3.2. Peri- und postoperative Betreuung

Während des Eingriffs wurden 1000ml Flüssigkeit in Form von Vollelektrolytlösungen ohne Kohlenhydrate (Elomel® [Boeringer Mannheim], Ringerlösung® [Fresenius, Bad Homburg] und 500 ml Glucose 5 Braun® [B. Braun Melsungen] infundiert.

Auf eine Antibiotikaprophylaxe wurde verzichtet.

Da in den ersten Tagen nach der Operation täglich Blut entnommen wurde, ist postoperativ der Ansatz des zentralen Venenkatheters zur einfacheren Handhabung der Blutentnahmen in den Nackenbereich verlagert worden. Der Katheter wurde in seinem Verlauf durch eine darüber genähte Hautfalte geschützt. Diese Naht wurde nach einer Woche gelöst und der zentrale Venenkatheter entfernt.

Während dieser ersten Woche sind zur ersten und zweiten Blutentnahme über den Katheter zur Vereinfachung der Abnahme 0,5 mg/kg KG Ketamin (Ketanest® [Parke-Davis, Karlsruhe] intravenös gegeben worden. Zur Blutentnahme am 3., 5. und 7. Tag war eine weitere Gabe meist nicht nötig, da die Tiere sich nun an die Blutentnahmen gewöhnt hatten.

Die Blutentnahmen nach 3 Wochen wurden nach vorheriger intramuskulärer Kurznarkose durchgeführt. Dabei wurde das Blut, so wie es ZANELLA und MENDL (1992) bei erwachsenen Säuen beschreiben, aus einer beim Hausschwein gut zu punktierenden Ohrvene, der Vena auricularis lateralis, einem Ast der Vena jugularis externa entnommen. Diese recht prominente Vene verläuft von der Ohrbasis bis zur Ohrspitze und wurde etwa in Höhe des Übergangs vom proximalen zum mittleren Drittel punktiert. Eine Stauung war dabei nur eingeschränkt möglich, mittels manueller Stauung durch Umgreifen der Ohrbasis.

Eine Blutabnahme wie von HU et al. (1993) bei Schweinen zwischen 15 und 40 kg empfohlen, bei der die subkutane Abdominalvene punktiert wird, wurde von uns als schwieriger zu punktieren angesehen und wurde daher unterlassen.

Die Blutentnahmen nach 6 Wochen an den Versuchsenden wurden zu Beginn der abschließenden Operation, die zur Begutachtung der Absetzungsfläche des Pankreas durchgeführt wurde, ebenfalls aus dieser Ohrvene entnommen.

Die Versuchstiere wurden, solange der zentrale Venenkatheter noch in die Hautfalte eingenäht war, in Einzelhaltungen untergebracht. Nach Entfernung des Katheters kamen die Tiere wieder in Gemeinschaftshaltungen.

4.3.3. Statistik

In der Auswertung werden je nach Parameter oder Fragestellung, neben dem Vergleich aller Gruppen, auch jeweils die Tiere aus äquivalenten Gruppen zusammengefasst, das heißt:

1. Zur Beurteilung der Traumatisierung des Pankreas in Abhängigkeit von der Dissektionstechnik wurden die Gruppen bei denen das Klammernahtgerät verwendet wurde (Gruppen 1 und 3), gegen die Gruppen die mit dem Ultraschalldissektor operiert wurden (Gruppen 2 und 4) verglichen.
2. Zur Beurteilung der Inflammation durch das Operationstrauma wurden die laparoskopischen Gruppen (Gruppen 1 und 2), gegen die offen operierten Gruppen (Gruppen 3 und 4) verglichen.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Programme Microsoft® Excel for Windows, WinSTAT® for Excel (R. Fitch Software) und SPSS® for Windows vorgenommen.

Neben der allgemein deskriptiven Statistik (Darstellung von Mittelwert, sowie Standardabweichung), welche u.a. in den Graphiken des Ergebnisteiles angegeben ist, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Dabei wurden p - Werte zwischen dem 1% und 5% - Niveau als signifikant bezeichnet ($p < 0,05$) und solche unter dem 1% - Signifikanzniveau wurden als hochsignifikant ($p < 0,01$) bezeichnet.

Wurden mehr als zwei Datengruppen miteinander verglichen, wurde eine Varianzanalyse nach Friedmann / ANOVA (Analysis of variance between groups) durchgeführt, um zu sehen, ob sich die Gruppen untereinander signifikant unterscheiden oder nicht.

4.4. Laborkontrollen

4.4.1. Allgemeine Laborparameter

Als allgemeine bzw. Routinelaborparameter wurden in der perioperativen Kontrolle bestimmt:

- Blutbild
hier die Bestimmung der Leukozytenzahl (/nl), Erythrozytenzahl (/pl), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (1/1 Quotient), die Thrombozytenzahl (/nl) und das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV in fl)
- Elektrolyte (Natrium, Kalium und Calcium)
- Blutzucker
- Amylase und Lipase
- Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)
- Creatin-Kinase (CK)

Alle Parameter sind in der Routine des klinisch chemischen Labors der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg mitbestimmt worden.

4.4.2. Immunologische Laborparameter

Neben den allgemeinen Laborparametern wurden zur Erfassung der perioperativen Entzündung folgende immunologische Laborparameter bestimmt:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Granulozyten-Elastase / PMN-Elastase

Das C-reaktive Protein wurde in der Routine des klinisch chemischen Labors der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg nach dem Prinzip des immunologischen Agglutinationstestes mitbestimmt

Zur Bestimmung von Interleukin-6 (IL-6) wurde mit jeder Laborkontrolle zu untersuchendes Blut venös entnommen und sofort durch Zentrifugation unter Kühlung bei 3000 rpm über 10 Minuten separiert. Das so gewonnene Serum wurde bei -75°C eingefroren. Jeweils nach Versuchsende wurde dann mittels ELISA IL-6 bestimmt. Hierzu wurde ein Kit der Firma Immunotech Vertriebsgesellschaft mbH verwendet.

Die Bestimmung der PMN-Elastase erfolgte aus EDTA-Plasma, das innerhalb von 3 Stunden nach Blutabnahme zentrifugiert wurde über den Merck Immunoassay®.

4.4.3. Zeitpunkte der Blutentnahmen

Alle Laborparameter, sowohl die Routineparameter, als auch die immunologischen Laborparameter wurden zunächst präoperativ als Ausgangswert bestimmt.

Danach wurden alle Parameter unmittelbar postoperativ kontrolliert.

Die weitere Kontrolle aller Parameter wurde dann am 1., 2., 3., 5. und 7. Tag, sowie nach 3 Wochen und nach 6 Wochen bei Versuchsende durchgeführt.

4.5. Spezielle Methodik

4.5.1. Operationsmethoden

Zur Resektion des linken Pankreassegmentes wandten wir 2 laparoskopische Operationsmethoden an, die auf verschiedene Weise die Absetzungsfläche versorgten. Diese 2 Methoden wurden in einem zweiten Schritt mit den zwei entsprechenden offenen Operationsmethoden verglichen.

4.5.2. Operationstechnik

Hier soll im speziellen auf die Gruppe der laparoskopisch operierten Tiere eingegangen werden.

Alle Tiere wurden auf einem Standard-OP-Tisch in Rückenlage gelagert, rasiert und steril abgewaschen. Zuerst erfolgte mit der Verresnadel die Punktion des Peritonealraumes. Danach wurde CO₂ zur Anlage eines Pneumoperitoneums bis zu einem Druck von 12 mmHg insuffliert. Anschließend wurden 5 Trokare platziert. Hierbei diente der mittlere, zentrale 10 mm-Trokar als Optitrokar. Linkslateral dienten zwei 12-mm-Trokare als Arbeitskanal des Operateurs. Von ihm aus in Blickrichtung stand rechts-kranial der Monitor (Abb. 2).

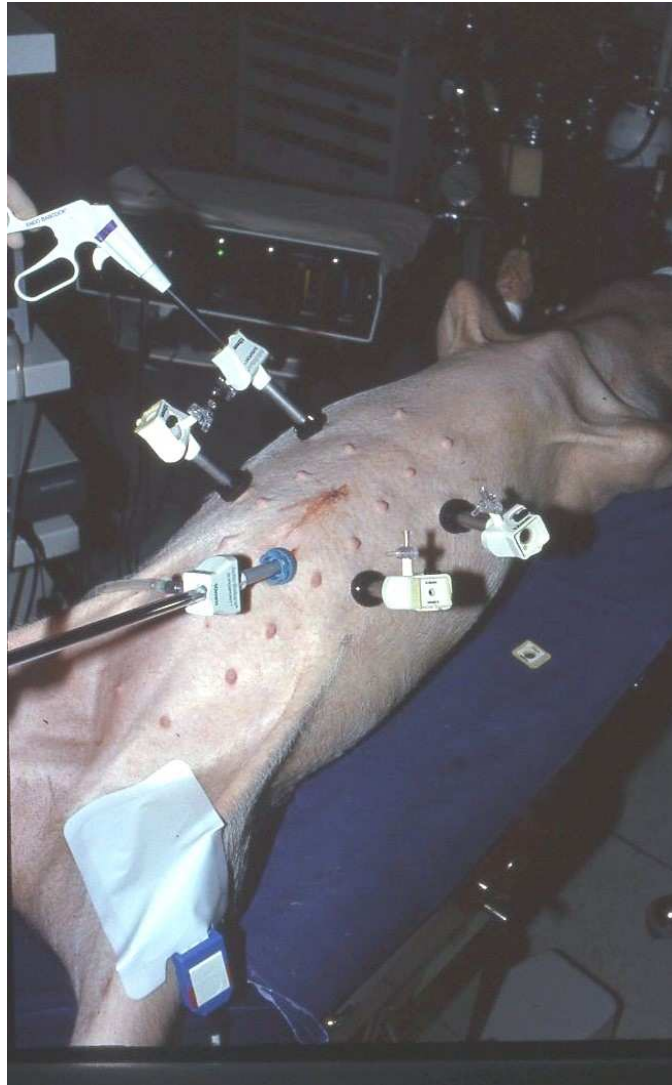


Abb. 2: Anordnung der Trokare im Bereich der Bauchdecke. In der Mittellinie der Optitrokar, links die Trokare des Operateurs

Die notwendige Exposition der Vorderfläche von Pankreaskörper und -schwanz erfolgte durch Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum mittels bipolarer Koagulation. Danach erfolgte in Beckentieflage die Durchtrennung der Vasa gastricaa breves zwischen Clips. Anschließend konnte der Magen, der über eine Sonde entlastet wurde, nach kranial geschlagen werden und das Colon nach caudal verlagert werden. Das nun dargestellte Pankreas wurde mit einer Schere entlang des horizontalen Duodenum nach lateral abgelöst. Der Pankreasschwanz zeichnete sich nun vor dem Milzhilus und den Milzgefäßen deutlich ab (Abb. 3).

Mit einer Faszange konnte nun die Pankreasspitze gefasst werden und vorsichtig nach ventral gezogen werden. Der sich anspannende Peritonealüberzug wurde in der Umschlagsfalte durchtrennt und die Schwanzspitze etwas nach vorne luxiert, so dass die Gefäßverbindungen zu den Milzgefäßen durchtrennt werden konnten. Die Rami pancreatici der Vasa lienalis wurden dabei elektrokoaguliert oder je nach Größe auch geclippt.

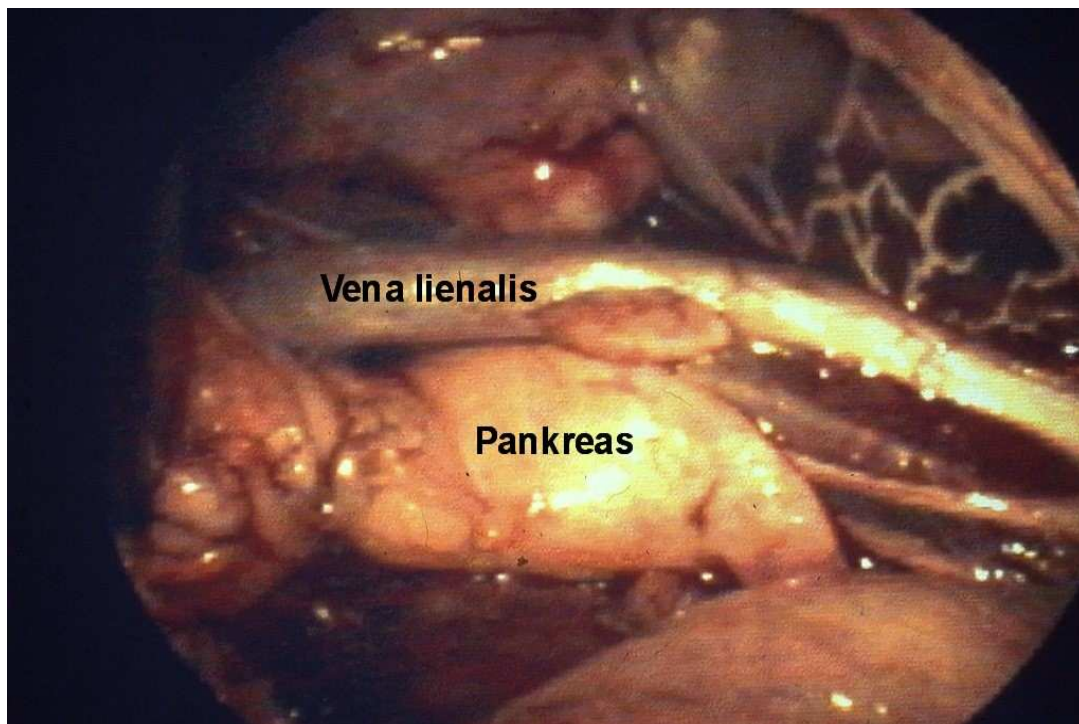


Abb. 3: Mobilisiertes linkes Pankreassegment und freiliegende Vena lienalis

Bei von links nach rechts fortschreitender Präparation des linken Pankreassegmentes wurde dann der Confluens von Vena lienalis und Vena mesenterica superior sichtbar. Dieser wird beim Hausschwein aufgrund der leicht unterschiedlichen Anatomie Anulus pancreaticus genannt (PISTORIUS 1991), da die Pfortader zirkulär von Pankreasgewebe umgeben wird. Danach erfolgte die Durchtrennung des Organs.

Durch die Mobilisation des Pankreasschwanzes von den Milzgefäßen konnte die Milz erhalten werden (Abb. 4). Dies ist im Gegensatz zu der so genannten Warshaw-Technik, bei der die Erhaltung der Milz durch die Bewahrung der Vasa gastricae breves erreicht wird und die Milzgefäße mit reseziert werden (Abb. 5) (WARSHAW 1988).

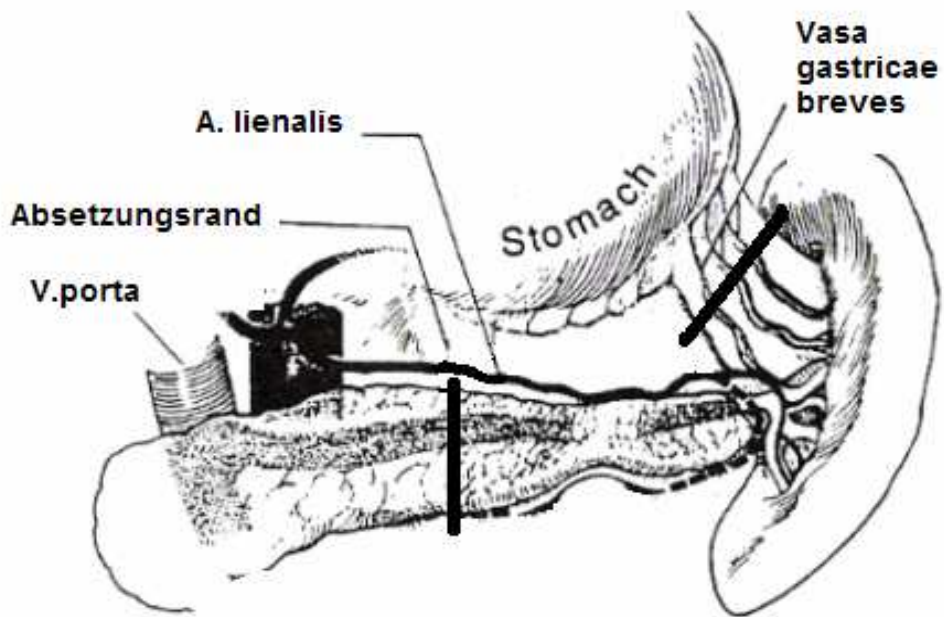


Abb. 4: Pankreas mit schematischer Darstellung des Absetzungsrandes, und der Durchtrennung der Vasa gastricae breves unter gleichzeitiger Erhaltung der Arteria und Vena lienalis

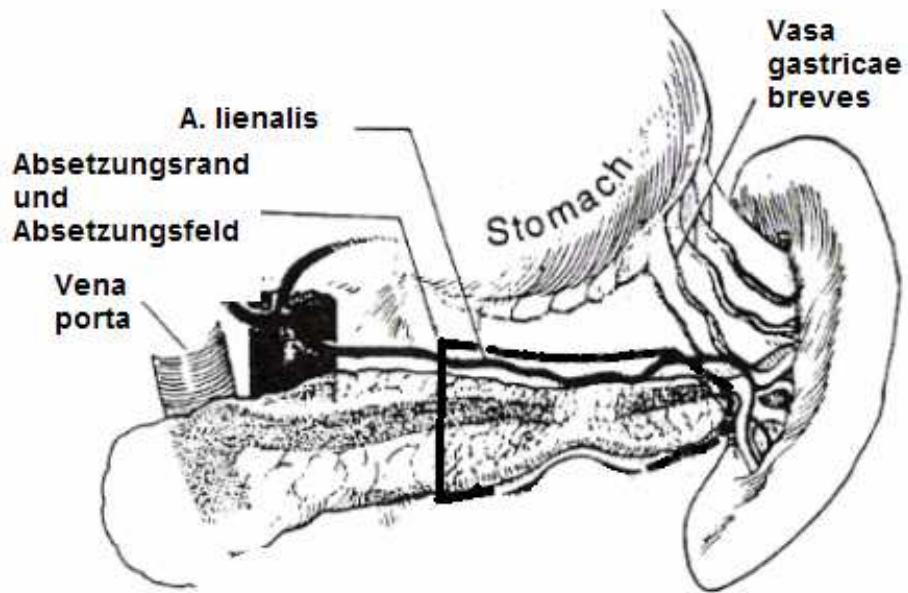


Abb. 5: Pankreas mit schematischer Darstellung der Absetzung nach Warshaw. Im Absetzungsbereich sind die Vasa lienalis enthalten. Die Vasa gastricae breves bleiben zum Überleben der Milz erhalten.

4.5.3. Resektion des linken Pankreassegmentes und Versorgung der Absetzungsfläche

Insgesamt wurden 24 Schweine operiert. Die Hälfte (12 Tiere) wurde laparoskopisch operiert und 12 Tiere offen. In beiden Gruppen wurden wiederum bei der Hälfte der Tiere die Resektion des linken Pankreassegmentes und die Versorgung der Absetzungsfläche mit einem Klammernahtgerät durchgeführt. Hierzu diente in der offenen Kontrollgruppe das Klammernahtgerät TA 55 premium™ (Autosuture®). In der laparoskopischen Gruppe erfolgte die Durchtrennung des Pankreas mittels Endo-GIA 30™ (Autosuture®) (Abb. 6). Nach der vollständigen Durchtrennung wurde hier das Resektat über eine Trokareinstichstelle geborgen (Abb. 7).

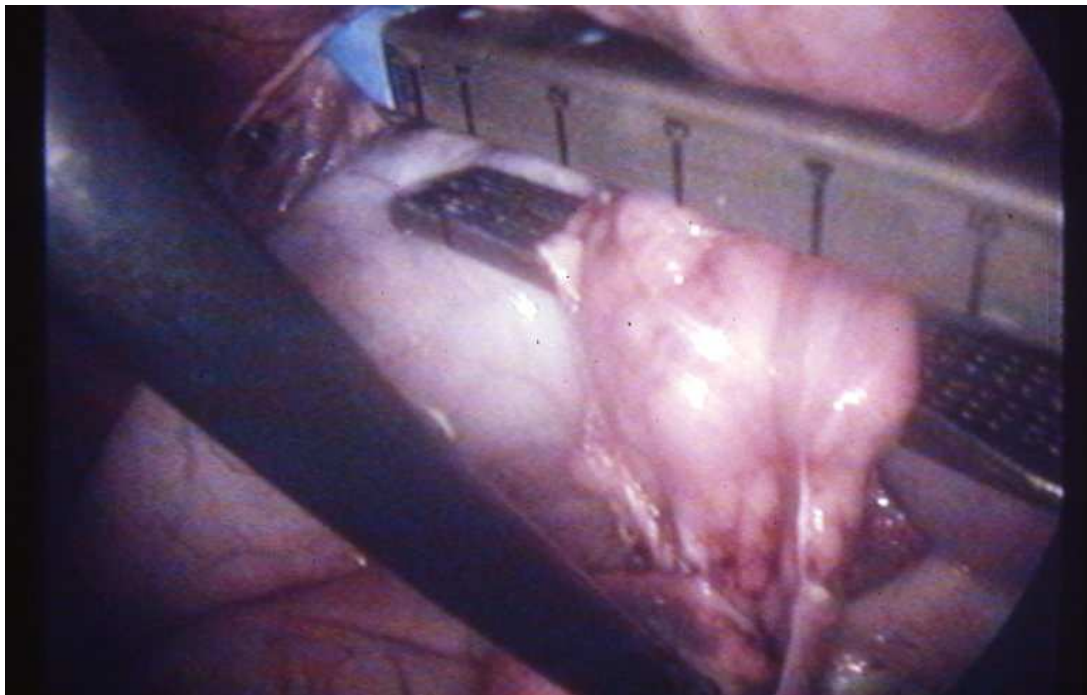


Abb. 6: Laparoskopische Absetzung des linken Pankreassegmentes mittels Klammernahtgerät



Abb. 7: Abgesetztes linksseitiges Pankreassegment

Bei der zweiten Hälfte der Versuchstiere wurde das Pankreas unter Anwendung eines Ultraschalldissektors (Ultraschall-Selector, Fa. Erbe, Tübingen, D) in der laparoskopischen (Abb. 8), sowie in der offenen Gruppe durchtrennt. Dabei wurde das Organ mit einer Leistung von 75% bei 24 kHz im Bereich der zuvor gewählten Resektionsebene durchtrennt. Die Saugleistung betrug bei den Versuchen 19 kpa bei einer Spülleistung von 20 ml/min. Die durchschnittliche Betriebszeit des Dissektors lag in der laparoskopischen Gruppe bei 4,18 Minuten und in der offenen Gruppe bei 3,94 Minuten. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Der hierbei isolierte Ductus pancreaticus, ebenso wie accessorische Pankreasgänge, wurden nach erfolgter Parenchymdurchtrennung mittels eines Clip (Endo-Clip, AutoSuture, Tönnisvorst, D) verschlossen (Abb. 9). Kleine Gefäße, sowie kleinere Gänge wurden mittels Thermocauter durchtrennt. Nach der Durchtrennung wurde das linke Pankreassegment durch eine der Trokarpositionen extrahiert.



Abb. 8: Laparoskopische Durchtrennung des Pankreas mittels Ultraschalldissektor

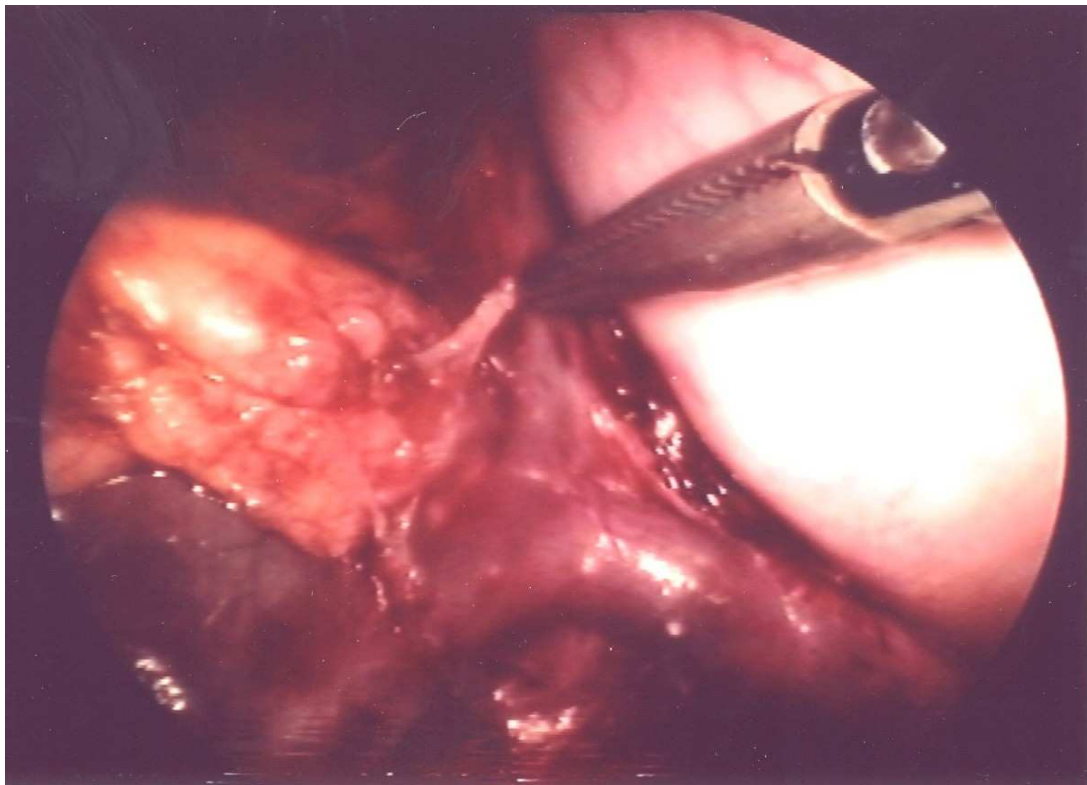


Abb. 9: Restpankreas nach erfolgter Parenchymdurchtrennung mittels Ultraschalldissektor. Im unteren Bildbereich ist der Confluens der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior sichtbar.

4.6. Histologische Aufarbeitung der Absetzungsfläche

Nach Operationsende wurde vom gewonnenen Resektat die Absetzungsfläche zur histologischen Untersuchung abgetrennt. Das entnommene Gewebe wurde sofort in 4 %igem Formalin fixiert.

Zusätzlich wurde nach Versuchsende die Absetzungsfläche durch eine zweite Operation makroskopisch untersucht und anschließend die Absetzungsfläche vom Restpankreas reseziert. Auch dieses Resektat wurde in Formalin fixiert.

Das Gewebe wurde sowohl quer als auch längs zugeschnitten und in der Abteilung für allgemeine und spezielle Pathologie der Universität des Saarlandes (Direktor Prof. Dr. Remberger) in Paraffin eingebettet. Zur Beurteilung erfolgten Hämatoxilin-Eosin-Färbungen.

5. Ergebnisse

5.1. Pilotversuch

Bei vorbestehender Operationserfahrung in der laparoskopischen Technik, auch am Schwein, wurde zunächst ein Tier im Rahmen eines Pilotversuches operiert, um die adäquate Trokarposition zu evaluieren, sowie um weitere technische Sicherheit zu erlangen.

Dieses Tier ging nicht in die weitere Auswertung des Gesamtversuches ein.

Als Ergebnis aus diesem Pilotversuch konnte die oben genannte Position des Optitrokars und der 4 Arbeitskanäle festgelegt werden, weiterhin wurde die Rückenlage des Versuchstiers als optimale Operationslagerung festgelegt.

Außerdem wurde als Erkenntnis aus dem Pilotversuch gewonnen, dass ein Mindestgewicht von 20 kg notwendig ist.

5.2. Operationsdauer und Komplikationen

5.2.1. Operationsdauer

5.2.1.1. Operationsdauer in den laparoskopisch operierten Gruppen

Neben der Auswertung, bezogen auf die einzelnen Gruppen (Gruppe 1 bis 4), haben wir auch die Gruppen, in denen laparoskopisch operiert wurde mit den Gruppen, in denen offen operiert wurde, verglichen. Im Weiteren wurden dann auch bezüglich der Parenchymdurchtrennung die Ergebnisse, die mit dem Klammernahtgerät erzielt wurden mit denen des Ultraschalldissektors verglichen. Aufgrund der Verfügbarkeit des benötigten Instrumentariums und aus logistischen Gründen war eine Randomisierung der Versuchstiere bezüglich der jeweiligen Versuchsgruppe nicht möglich.

Zuerst operierten wir die Tiere, die zur laparoskopischen Gruppe gehörten, anschließend die Tiere der offen operierten Kontrollgruppe.

In der Gruppe der 12 laparoskopisch operierten Versuchstiere wurden zuerst sechs Versuche durchgeführt, bei denen das Klammernahtgerät (Endo-GIA®) zum Absetzen des linken Pankreassegmentes zum Einsatz kam (Gruppe 1). Nachdem diese Versuchsreihe zu Ende war, wurde die zweite Versuchsreihe durchgeführt, bei der sechsmal die Absetzung des Pankreasschwanzes mit Hilfe des Ultraschalldissektors durchgeführt wurde (Gruppe 2).

Man konnte erwartungsgemäß sehen, dass im Verlauf die Operationszeit rückläufig war, wobei in der Gruppe 1, bei der der Endo-GIA® zum Einsatz kam, die Zeiten von 150 Minuten bis auf 65 Minuten deutlich zurückgingen (Abb. 10). In der Gruppe 2, in welcher der Ultraschalldissektor verwandt wurde, gingen die Zeiten nur leicht von 125 Minuten auf 100 Minuten zurück. Hervorzuheben ist hier, dass diese Gruppe aber erst durchgeführt wurde, nachdem bereits sechs Operationen mit dem Klammernahtgerät hinter dem OP-Team lagen. Die Dauer der letzten Operation in den jeweiligen Gruppen divergierte aber um 35 Minuten.

Vergleicht man nun die beiden laparoskopischen durchgeführten Gruppen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,15$).

Wenn man aber im Gegensatz dazu nur die letzten 4 Versuche der jeweiligen Gruppen miteinander vergleicht, also die ersten beiden außer Acht lässt, die besonders in der Endo-GIA®-Gruppe zur Einarbeitung benötigt wurden, zeigt sich eine hochsignifikante Reduktion der Operationszeit nach Einsatz des Endo-GIA® gegenüber dem Ultraschalldissektor ($p=0,002$).

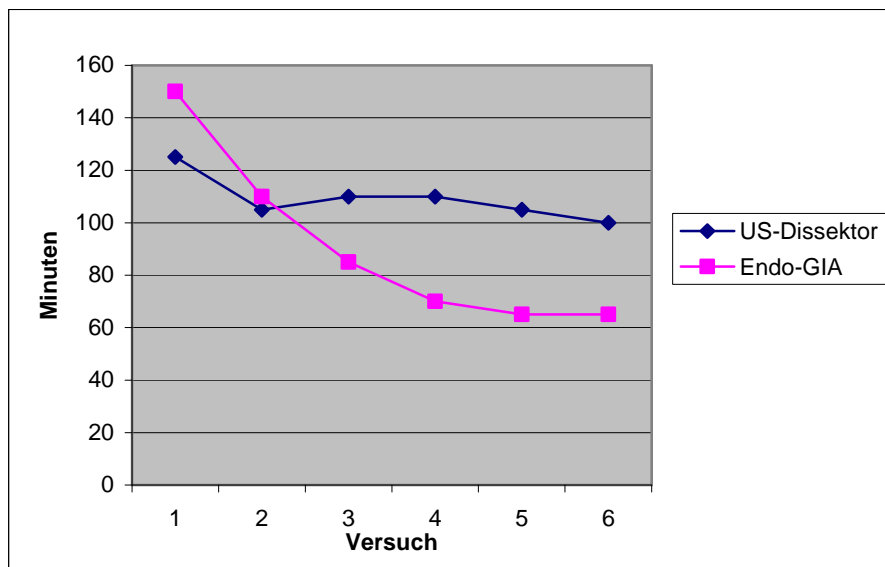


Abb. 10: Operationsdauer der einzelnen Operationen der beiden laparoskopisch durchgeführten Gruppen (Gruppe 1 und 2) in der Reihenfolge der Versuche

5.2.1.2. Operationsdauer in den Kontrollgruppen

In den beiden offen operierten Kontrollgruppen (Gruppe 3 und 4) blieb die Operationszeit vom ersten bis zum letzten Versuch jeweils nahezu gleich. Es zeigte sich aber ein Unterschied in der Länge der Operationen zwischen den beiden Gruppen. So dauerten die Operationen in der Gruppe, in der das distale Pankreassegment offen dargestellt wurde und anschließend mit dem Klammernahtgerät (TA 55 premium[®]) abgesetzt wurde (Gruppe 3) durchschnittlich 45 Minuten bis zum Operationsende. Die Freilegung des Pankreas, die offene Absetzung des Pankreasschwanzes mit dem Ultraschalldissektor und anschließender Clippung des Pankreasganges bei den anderen 6 Versuchstieren (Gruppe 4) dauerte im Mittel 61 Minuten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p=0,04$).

5.2.2. Komplikationen

Da es uns bei dieser Arbeit besonders auf den postoperativen Verlauf ankam, soll auf diesen besonders eingegangen werden. Die intraoperativen Komplikationen dagegen werden lediglich kurz dargestellt.

5.2.2.1. Intraoperative Komplikationen

Nachdem es bei dem operierten Tier im Pilotversuch durch Einriss des Ramus pancreaticus noch zu einer starken Blutung intraoperativ kam, kam es bei den 24 im Versuch befindlichen operierten Tieren dann zu keiner intraoperativen Komplikation, weder chirurgisch noch anästhesiologisch.

Eine Konversion von der laparoskopischen Operationstechnik in das offene Operationsverfahren war in keinem Fall notwendig. Es konnten alle 12 laparoskopisch begonnenen Operationen auch auf diese Weise komplikationslos zu Ende operiert werden.

5.2.2.2. Postoperative Komplikationen

Als postoperative Komplikationen sind sowohl diejenigen zu nennen, die in dem sechswöchigen Beobachtungszeitraum klinisch auftraten, als auch diejenigen die bei Versuchsende durch die operative Untersuchung der Absetzungsfläche und deren Umgebung zu sehen waren.

In dem Beobachtungszeitraum fielen außer einigen kleineren Wundheilungsstörungen keine Komplikationen auf.

Bei den Untersuchungen bei Versuchsende sahen wir bei den laparoskopisch operierten Tieren bei jeweils zwei Tieren aus beiden Gruppen sehr wenig klares Sekret um das Restpankreas.

Bei jeweils zwei Tieren aus der Endo-GIA-Gruppe sowie bei drei Tieren aus der Ultraschalldissektor-Gruppe wurden Verwachsungen im Bereich der Bursa omentalis gesehen und bei einem Tier Verwachsungen zur rechtskranialen Trokarstelle an der vorderen Bauchwand.

Je einmal in beiden Gruppen fand sich eine kleine Fistel, davon einmal in der Ultraschalldissektorgruppe mit einem kleineren Abszess von weniger als 1 cm.

In der Endo-GIA-Gruppe sahen wir einmal eine minimale Nekrose an der Absetzungsfläche, ansonsten konnten ausnahmslos makroskopisch entzündungsfreie Absetzungsränder beobachtet werden.

Bei den offen operierten Kontrollgruppen waren die Beobachtungen ähnlich. Auch hier fanden wir bei drei Tieren geringe Mengen von Sekret um das Restpankreas, einmal eine Fistel, sowie vereinzelt Verwachsungen. Hier wurden bei jeweils zwei Tieren aus der TA55-Gruppe und der Ultraschalldissektorgruppe Briden zu den jeweiligen Laparotomienarben gesehen. Bei einem Tier der TA55-Gruppe sahen wir eine leichte punktuelle Nekrose im Absetzungsbereich und ansonsten auch hier ausnahmslos makroskopisch entzündungsfreie Absetzungsränder.

5.3. Postoperativer Verlauf

5.3.1. Postoperativer Aufenthalt

Sofort nach Wiedereinsetzen der Atmung und Extubation wurden die Tiere zurück in die Versuchstierhaltung gebracht. Bei keinem der Versuchstiere gab es Probleme in der Aufwachphase. Ab dem ersten postoperativen Tag konnten die Tiere wieder normal gefüttert werden.

Im Laufe des postoperativen Beobachtungszeitraums von 6 Wochen kam es bei den Tieren zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 6,6 kg (4 - 10 kg). Diese lag in der laparoskopisch operierten Gruppe mit 7,0 kg (5 - 10 kg) etwas höher als in der offenen Kontrollgruppe mit 6,2 kg (4 - 9 kg). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

5.3.2. Akzeptanz und Komplikationen des zentralen Venenkatheters

Geplant war bei allen Tieren den zentralen Venenkatheter in der Hautfalte eingenäht bis zum 7. postoperativen Tag zu belassen. Dies war bei 20 der 24 Tiere möglich. Zwei Tiere konnten das überklebte Pflaster abscheuern und die darunter liegenden Nähte durch Scheuern teilweise lösen. Da der Katheter aber noch richtig lag, wurde er nach Gabe eines Kurznarkotikums wieder neu mit einer Naht fixiert.

Bei einem Tier war der zentrale Zugang durch das Scheuern stark beschädigt und daher nicht mehr zu verwenden, so dass wir nach Entfernung am dritten postoperativen Tag die weiteren Blutentnahmen nach vorheriger intramuskulärer Kurznarkose aus einer Ohrvene vornahmen.

Weiterhin mussten wir bei einem Tier die Fäden ziehen und damit auch den Katheter, da sich bei diesem Versuchstier einige Austrittsstellen der Fäden entzündeten. Durch diese Maßnahme wurde eine relevante Infektion vermieden, die sich dann eventuell auf den weiteren Versuchsverlauf, bzw. auf die Laborwerte ausgewirkt hätte. Auch bei diesem Tier wurde die Blutentnahme am siebten Tag aus der Ohrvene durchgeführt.

Somit war bei insgesamt 22 von 24 Tieren die Blutentnahme aus dem eingenähten zentralen Venenkatheter gut möglich. In der Regel musste nur das Schutzpflaster über der Naht erneuert werden. Bei den meisten Tieren war ab dem zweiten postoperativen Tag die Gabe eines Kurznarkotikums nicht mehr notwendig.

5.4. Allgemeine Laborparameter und immunologische Parameter im Verlauf

5.4.1. Allgemeine Laborparameter präoperativ und im postoperativen Verlauf

5.4.1.1. Hämoglobin (Hb)

Zur perioperativen Blutungskontrolle wurden während des Verlaufes die Hb-Werte kontrolliert. Die Hb-Werte präoperativ lagen bei allen Tieren um die 10 mg/l ($9,9 \pm 0,8$ mg/l). Ein minimal erniedrigter Wert wurde bei allen Gruppen direkt postoperativ gemessen ($9,1 \pm 1,0$ mg/l), welcher wohl aufgrund von Verdünnungseffekten durch Infusionsgabe perioperativ zustande kam, zumal die Ausgangswerte bereits wieder am ersten postoperativen Tag erreicht wurden und danach bis zum Versuchsende konstant blieben. Eine Varianzanalyse der Werte zeigt keine signifikanten Unterschiede (Abb. 11).

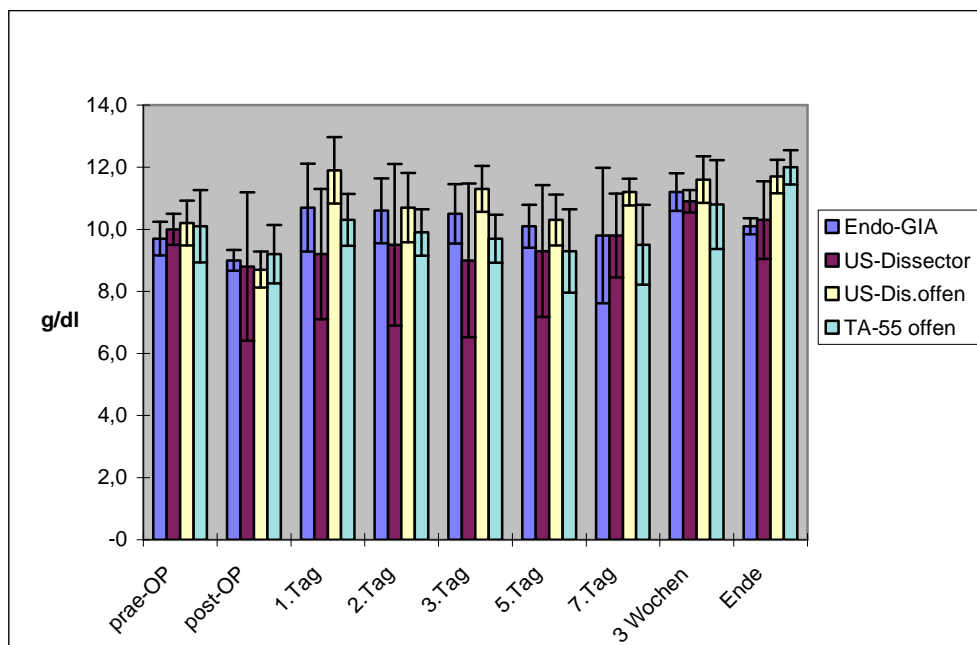


Abb. 11: Hämoglobin im Verlauf bei allen Gruppen

Vergleicht man nun die Hb - Verläufe der laparoskopisch operierten Tiere gegen die in der offenen Methode operierten Tiere, so erkennt man einen fast parallelen Verlauf der Kurven während des gesamten Versuches. Auffällig ist die leichte Hb - Erniedrigung sofort nach Operation in beiden Gruppen. Ansonsten sind keine größeren Schwankungen im Verlauf erkennbar. Die Unterschiede waren zu keinem der gemessenen Zeitpunkte signifikant (Abb. 12).

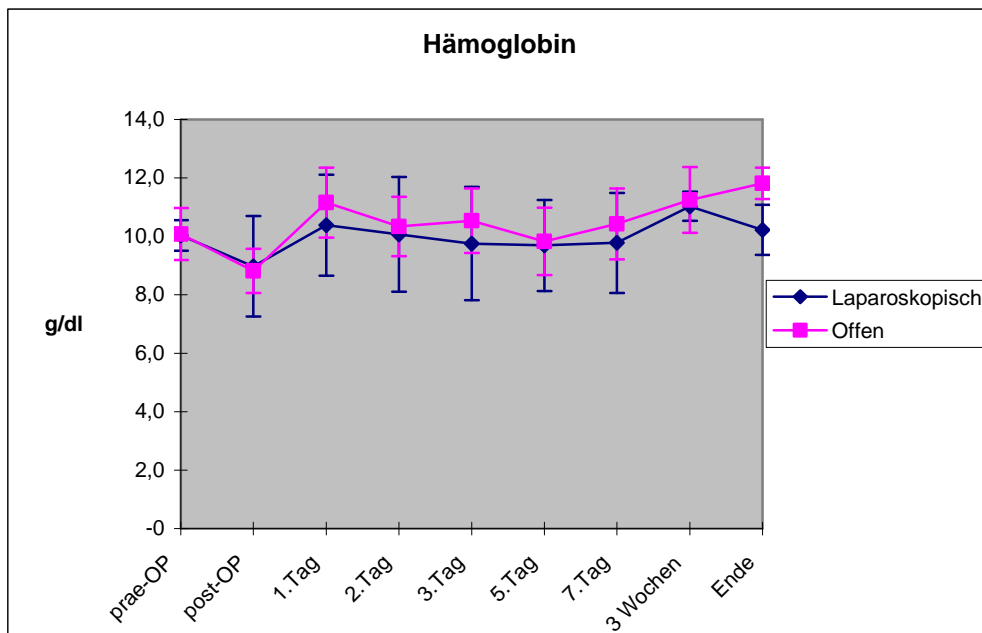


Abb. 12: Hämoglobin - Verläufe der laparoskopischen und offenen Gruppen

Ähnliche Kurvenverläufe zeigen sich, wenn man nun die Hämoglobinwerte abhängig von der Dissektionstechnik vergleicht. Also ein Vergleich der Ultraschalldissektorgruppen (Gruppen 2 und 4) gegen die Klammernahtgerätgruppen (Gruppen 1 und 3), unabhängig ob das laparoskopische oder konventionelle Operationsverfahren angewendet wurde. Auch hier zeigt sich ein nahezu paralleler Verlauf der Kurven während des gesamten Versuches.

Die statistische Untersuchung der Werte zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Abb. 13).

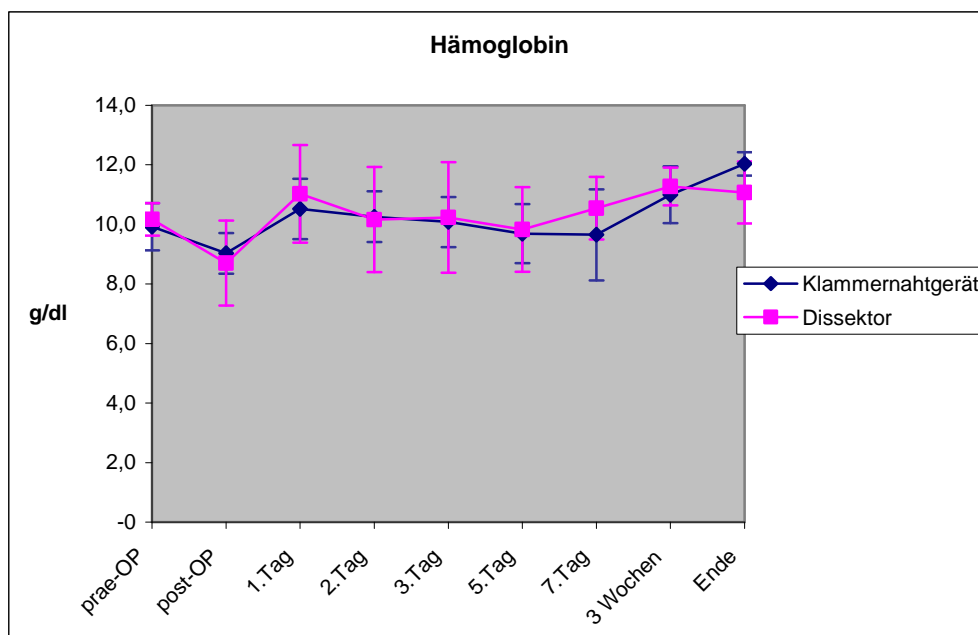


Abb. 13: Hämoglobin - Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät.

5.4.1.2. Leukozyten

Bei Betrachtung der Leukozytenwerte erkennt man in allen vier Gruppen einen Anstieg der Leukozytenzahl postoperativ mit einem Maximum am zweiten postoperativen Tag. Danach findet sich ein langsamer Rückgang der Werte. Bis zum Versuchsende nach 6 Wochen waren in allen Gruppen die Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 14).

(Man muss hierbei beachten, dass der Normalwert beim Hausschwein höher als beim Menschen liegt. Werte bis 18.000 /nl sind hier noch als normal anzusehen.)

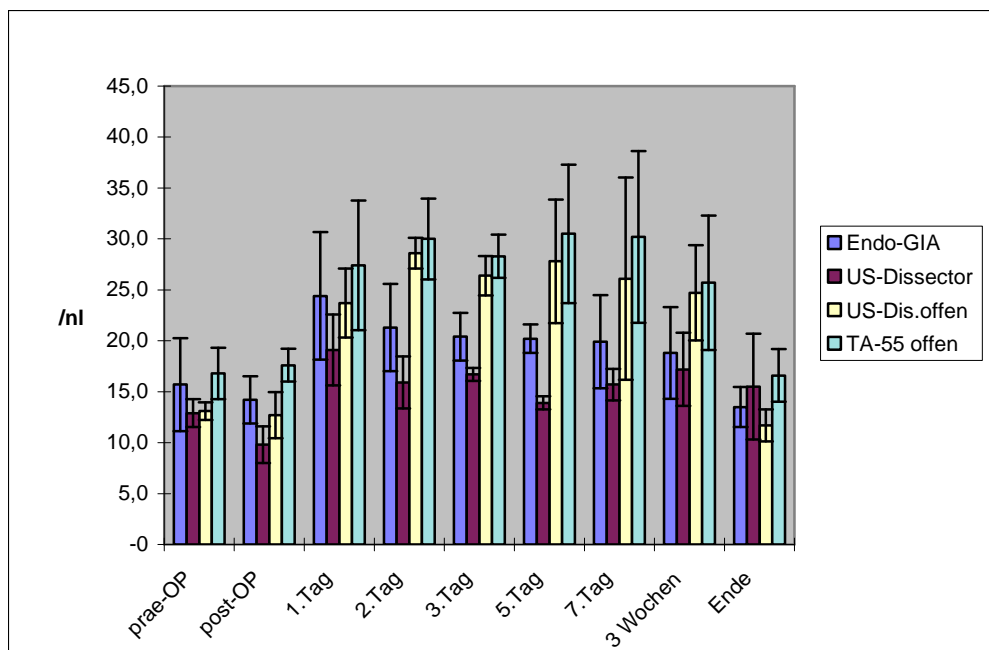


Abb. 14: Leukozytenzahl im peripheren Blut aller 4 Gruppen im Verlauf

Da sich bei einer Varianzanalyse der Werte vom zweiten bis siebten postoperativen Tag signifikante Unterschiede zeigten, ist hier eine genauere Untersuchung der Werte interessant. Vergleicht man die laparoskopische mit der offenen Gruppe so erkennt man, dass der Rückgang der Leukozytenzahlen postoperativ in der offen operierten Kontrollgruppe etwas verzögert verläuft. Vom zweiten bis zum siebten postoperativen Tag zeigten sich signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede ($p=0,019$; $p=0,041$; $p=0,014$; $p=0,005$) (Abb. 15).

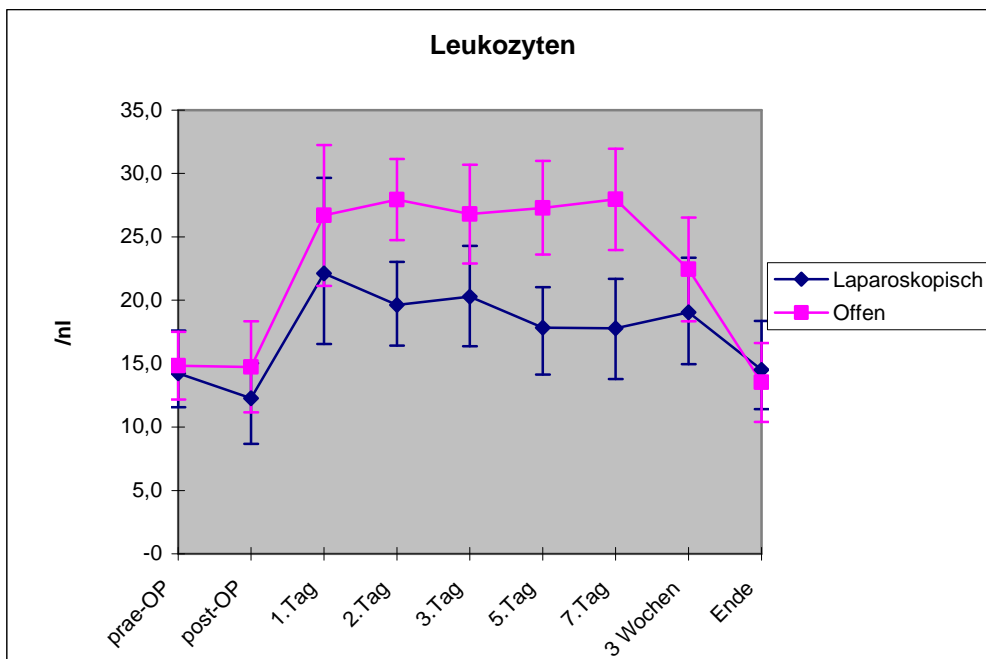


Abb. 15: Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen laparoskopisch und offen operierten Tieren

Anders zeigt sich der Vergleich der Werte bei Betrachtung der Dissektionstechnik. Beide Gruppen, also die Klammernahtgruppen (Gruppen 1 und 3) und die Ultraschalldissektorgruppen (Gruppen 2 und 4) zeigen einen fast parallelen Verlauf, mit Anstieg am ersten postoperativen Tag, Maximum am zweiten Tag und danach langsamen Rückgang der Werte (Abb. 16).

Die statistische Untersuchung im gesamten Verlauf zeigte keine signifikanten Unterschiede.

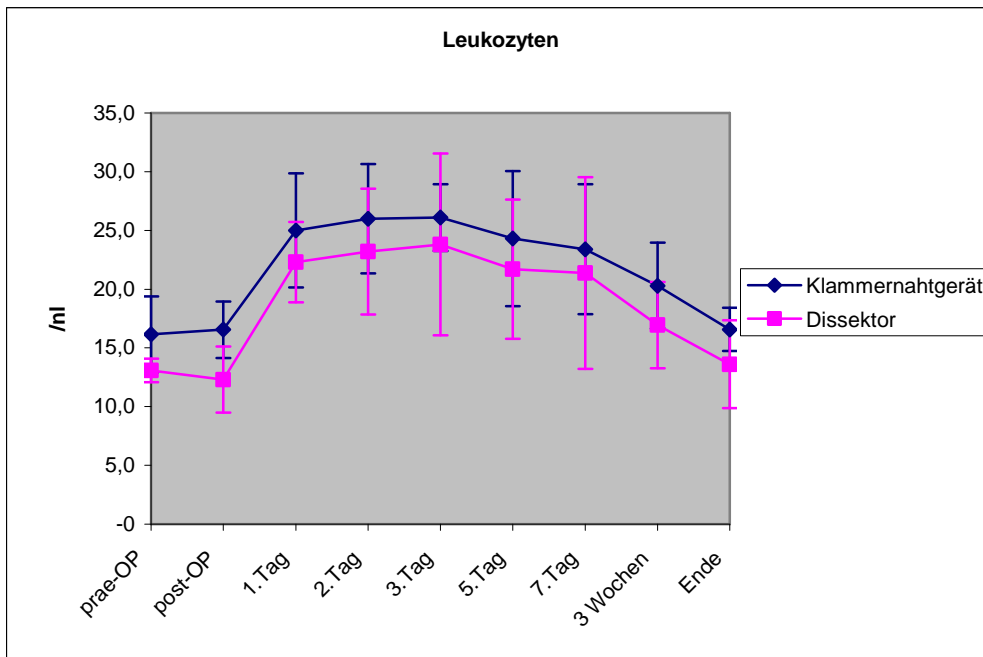


Abb. 16: Verlauf der Leukozytenzahl im peripheren Blut bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät

5.4.1.3. Creatinkinase (CK)

Betrachtet man die Creatinkinase-Werte, so erkennt man einen deutlichen Anstieg in allen Gruppen postoperativ mit Höhepunkt am ersten postoperativen Tag.

Die Werte sind schnell rückläufig und erreichen am dritten postoperativen Tag bereits wieder Ausgangswerte (Abb. 17).

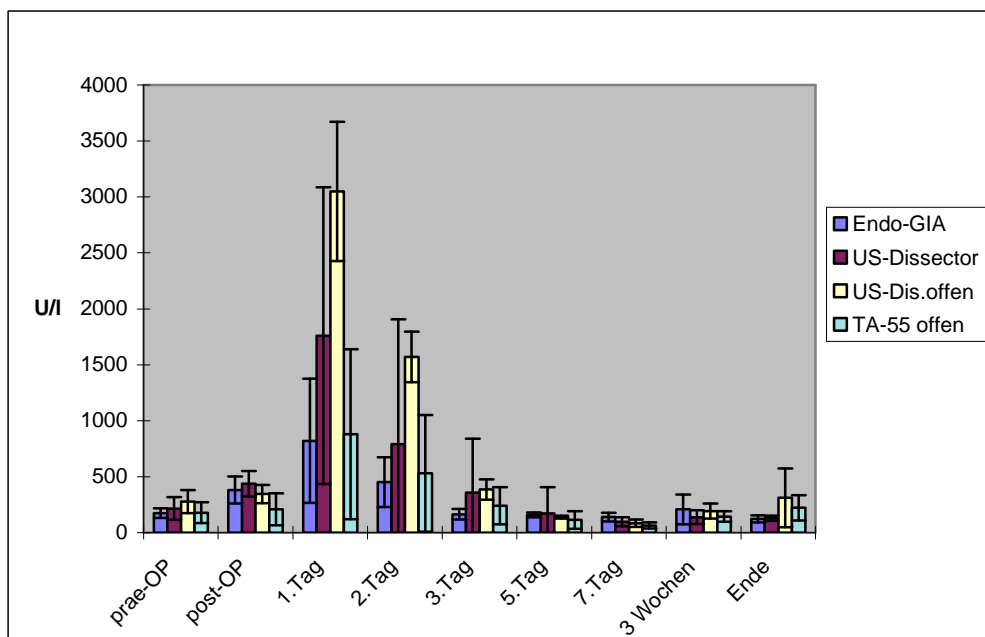


Abb. 17: Creatinkinase im Verlauf

Interessant ist hier ein Vergleich der Gruppen, bei denen das Pankreas mit einem Klammernahtgerät abgesetzt wurde, mit den Gruppen, bei denen dies mit dem Ultraschalldissektor geschah. Es ist also kein Vergleich zwischen laparoskopisch und offen, sondern ein Vergleich der zwei verschiedenen Absetzungsarten des Pankreasschwanzes.

Man sieht, dass bei Verwendung eines Klammernahtgerätes die Creatinkinasewerte postoperativ weniger ansteigen, als bei Verwendung des Ultraschalldissektors. Der Unterschied der verschiedenen Techniken am ersten postoperativen Tag war hochsignifikant ($p=0,003$) (Abb. 18).

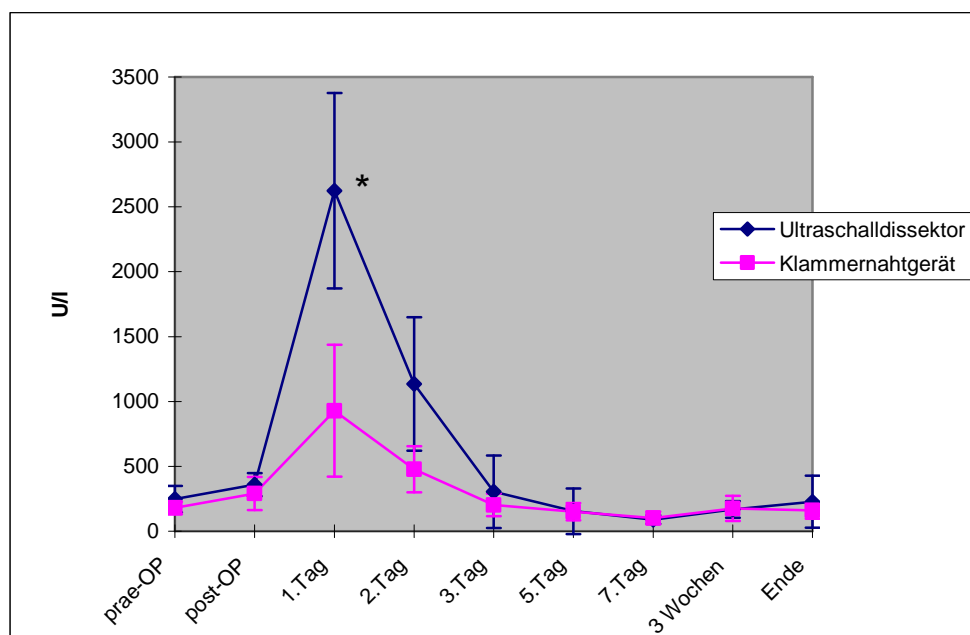


Abb. 18: Creatinkinase im postoperativen Verlauf im Vergleich zwischen Klammernahtgerät und Ultraschalldissektor. * $p=0,003$ der Klammernahtgerätgruppe gegenüber der Ultraschall - dissektorgruppe

Ebenfalls interessant ist der Vergleich der Gruppen, bei denen das Pankreas in der laparoskopischen Technik operiert wurde (Gruppen 1 und 2), mit den Gruppen bei denen offen operiert wurde (Gruppen 3 und 4). Dabei erkennt man, dass bei den laparoskopisch operierten Tieren die Creatinkinasewerte postoperativ weniger stark ansteigen als bei der offenen Technik.

Die Unterschiede der verschiedenen Operationsverfahren am ersten postoperativen Tag waren hochsignifikant ($p=0,002$) (Abb. 19).

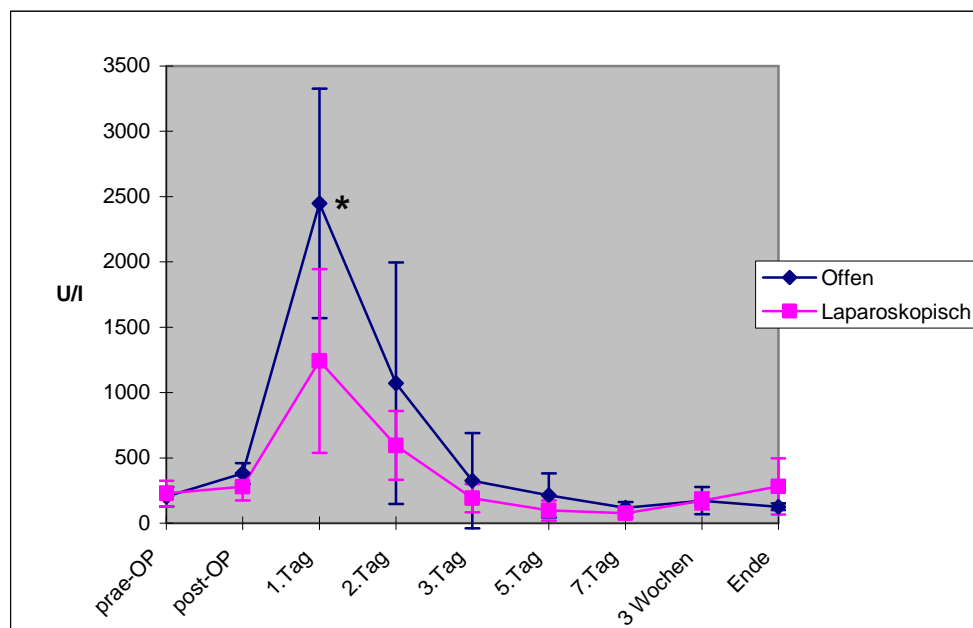


Abb. 19: Creatinkinase der laparoskopisch operierten Gruppen im Verlauf im Vergleich zu den offen operierten Gruppen * $p=0,002$ der Klammernahtgerätgruppe gegenüber der Ultraschall-dissektorgruppe

5.4.1.4. Amylase

Als spezifische Enzyme des Pankreas gelten die dort gebildeten Pankreasamylase und Lipase.

Die Normalwerte für die Amylase liegen beim Schwein ähnlich wie bei einigen anderen Tieren deutlich höher als beim Menschen. Hier müssen Werte bis 3000 U/l noch als normal angesehen werden (TABELING et al. 1999).

Bei den von uns operierten Tieren kam es in allen Gruppen postoperativ im Mittel nur zu einem Anstieg auf hochnormale Werte. Betrachtet man die Einzelwerte, so sind nur zwei Werte postoperativ auf etwa 4000 U/l gestiegen. Bei einer Varianzanalyse aller 4 Gruppen zeigt sich zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied (Abb. 20). Alle p-Werte waren $> 0,05$.

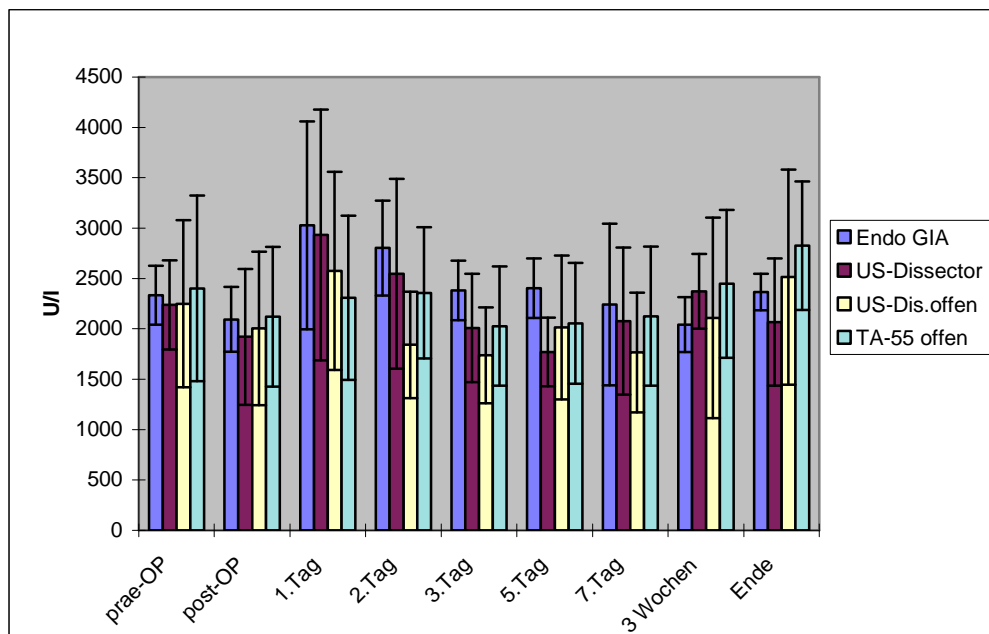


Abb. 20: Amylase im Verlauf bei allen Gruppen

Der Vergleich der Operationsverfahren laparoskopisch gegen offen zeigt einen kurzfristigen Anstieg der Werte auf ein hochnormales Level bei beiden Operationsverfahren. Danach fallen die Werte wieder auf Normalwerte, die dann auch bis zum Versuchsende gemessen wurden. Der Verlauf ist dabei annähernd gleichförmig (Abb. 21).

Statistisch gab es an keinem Tag im postoperativen Verlauf einen signifikanten Unterschied.

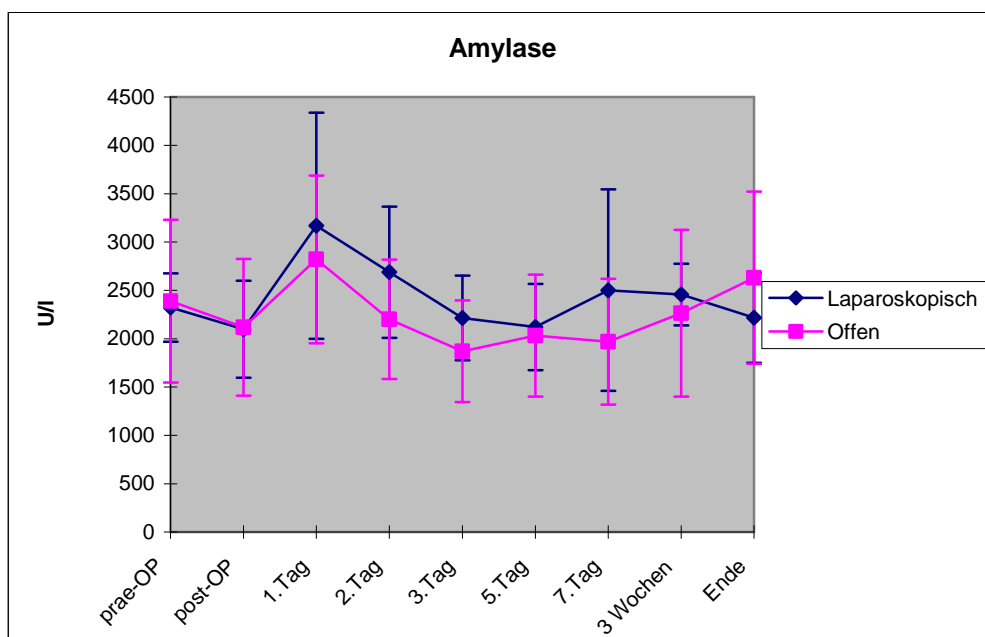


Abb.21: Amylase der laparoskopischen Gruppen im Verlauf im Vergleich zu den offenen Gruppen.

Sehr ähnlich zeigt sich der Kurvenverlauf wenn man die verschiedenen Dissektionstechniken unabhängig vom Operationsverfahren miteinander vergleicht. Hier sieht man, dass die Gruppen Klammernahtgerät (Gruppen 1 und 3), sowie Ultraschalldissektor (Gruppen 2 und 4) auch annähernd parallel verlaufen. Auch hier ist der kurzfristige postoperative Anstieg auf hochnormale Werte zu erkennen. Dabei ist auch bei den Dissektionstechniken im Verlauf kein signifikanter Unterschied feststellbar (Abb. 22). Somit ergibt sich hierbei auch kein Hinweis auf eine nennenswerte Traumatisierung, oder eine relevante postoperative Pankreatitis des verbleibenden Restorgans.

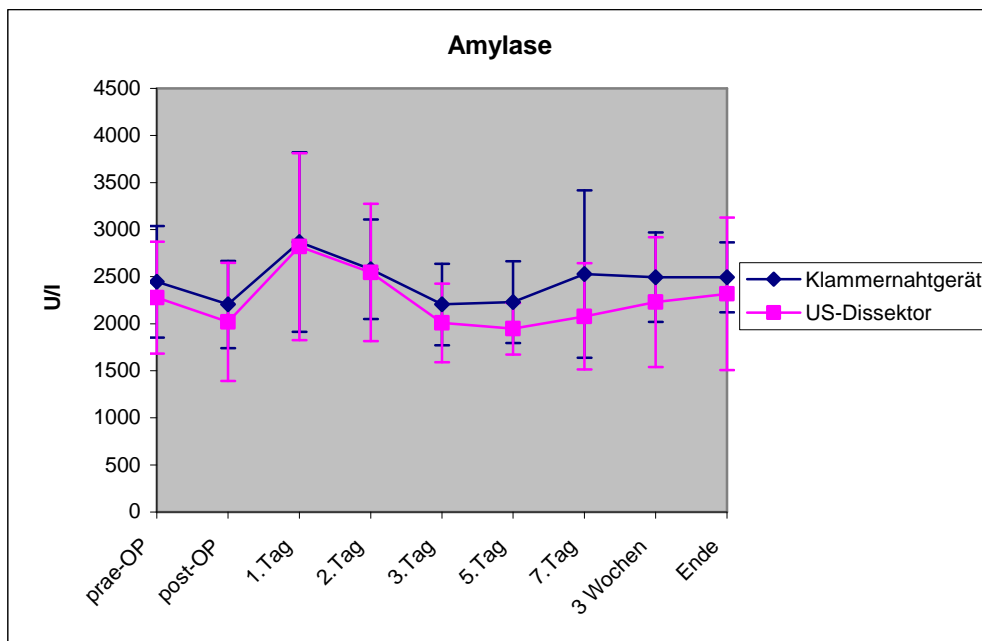


Abb. 22: Amylase - Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät

5.4.1.5. Lipase

Bei der Lipase sind die Normalwerte beim Schwein ähnlich denen beim Menschen. Betrachtet man nun den postoperativen Verlauf der Lipasewerte aller Gruppen, so erkennt man einen deutlichen Anstieg bis zum ersten postoperativen Tag auf das Mehrfache der Normalwerte (Abb. 23).

Der statistische Vergleich durch eine Varianzanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede.

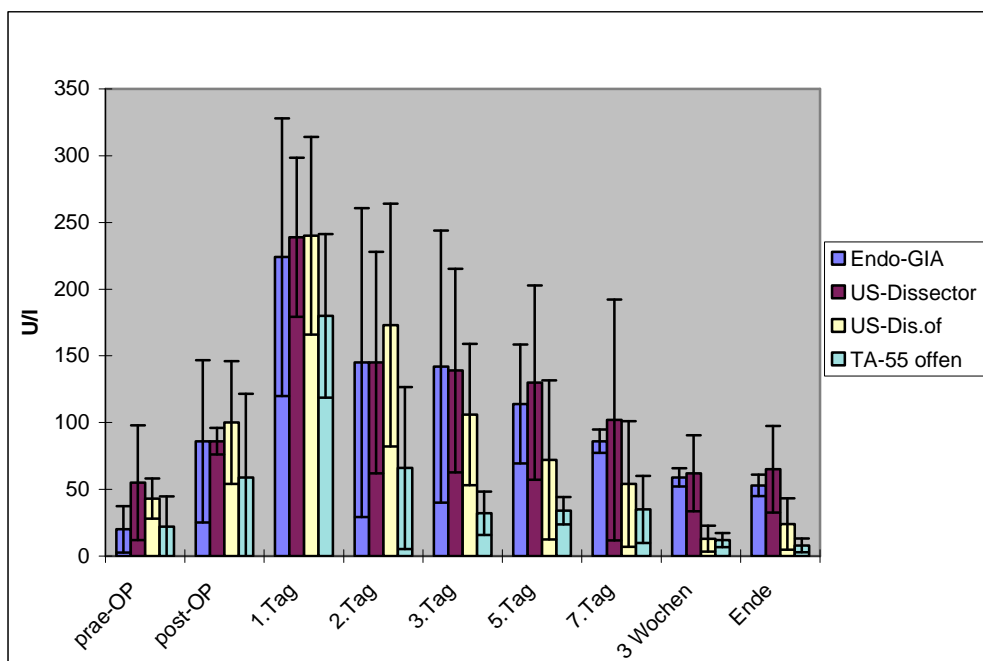


Abb. 23: Lipase im Verlauf bei allen Gruppen

Bei der Betrachtung der Gruppen, die laparoskopisch operiert wurden (Gruppen 1 und 2) gegen die Gruppen, die in der offenen Technik operiert wurden (Gruppen 3 und 4), erkennt man ein fast gleichförmiges Ansteigen der Werte postoperativ mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag und danach einen fast gleichförmigen Rückgang der Werte bis zum Versuchsende (Abb. 24).

Dabei trat zu keinem der Zeitpunkte im Verlauf ein signifikanter Unterschied auf.

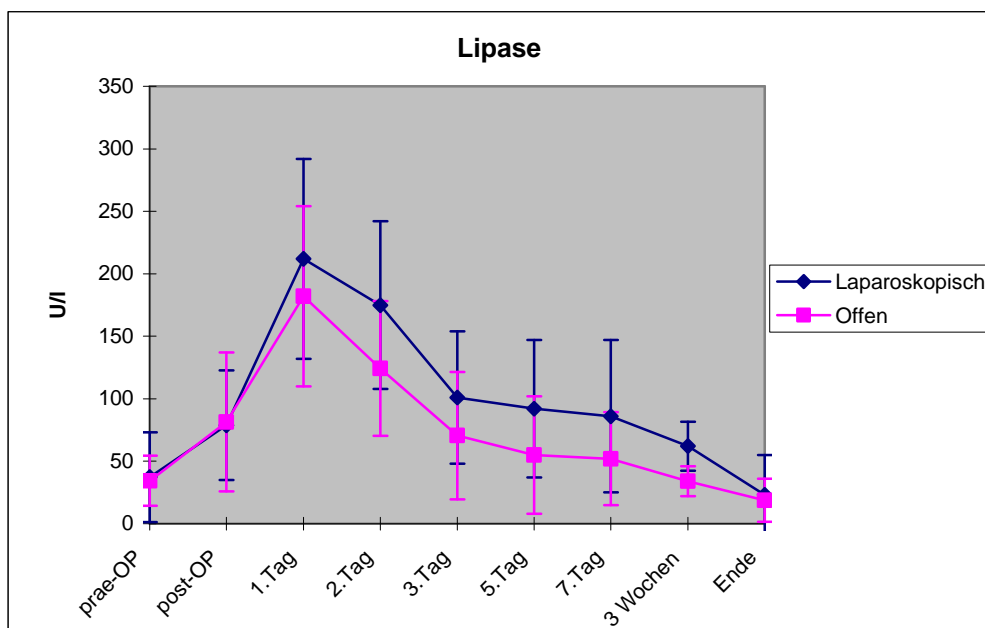


Abb. 24: Lipase der laparoskopisch operierten Gruppen im Verlauf im Vergleich zu den offen operierten Gruppen

Bei der Betrachtung der Klammernahtgerätgruppen (1 und 3) gegen die Gruppen, bei denen der Ultraschalldissektor zum Einsatz kam (2 und 4), ist ein ähnlicher Kurvenverlauf der Lipase erkennbar. Man erkennt auch hier den gleichförmigen Anstieg mit Höhepunkt am ersten postoperativen Tag und danach den gleichförmigen Rückgang der Laborwerte (Abb. 25).

Dabei war auch in diesem Vergleich der Lipasewerte kein signifikanter Unterschied im Verlauf aufgetreten.

Ähnlich der Amylase ergibt auch die Lipasekontrolle keinen Hinweis auf eine postoperative Pankreatitis oder anderweitige Schädigung des verbleibenden Restpankreas.

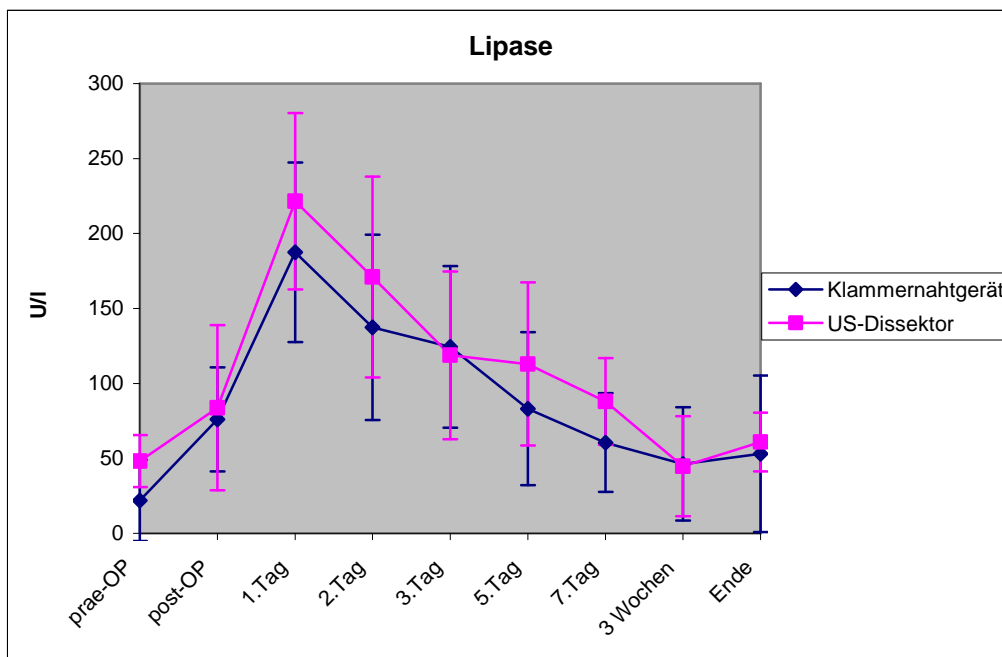


Abb. 25: Lipase - Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät

5.4.1.6. Glukose

Sämtliche Blutentnahmen zur Bestimmung der Glukose wurden am späten Vormittag durchgeführt (zwischen 11 und 12 Uhr), also etwa 4 Stunden nach der morgendlichen Fütterung. Ausnahmen sind die Bestimmung der Werte praeoperativ, sowie sofort nach der Operation.

Betrachtet man nun den postoperativen Verlauf für die Glukose, so erkennt man durchgehende normoglykämische Werte im gesamten Verlauf für alle Gruppen (Abb. 26). Die hochnormalen Werte postoperativ sind dadurch zu erklären, dass die Blutentnahme sofort im Anschluss an die Operation durchgeführt wurde und als Infusion während der Operation unter anderem glukosehaltige Infusionen verabreicht wurden.

In der Analyse fanden sich an keinem Tag signifikante Unterschiede.

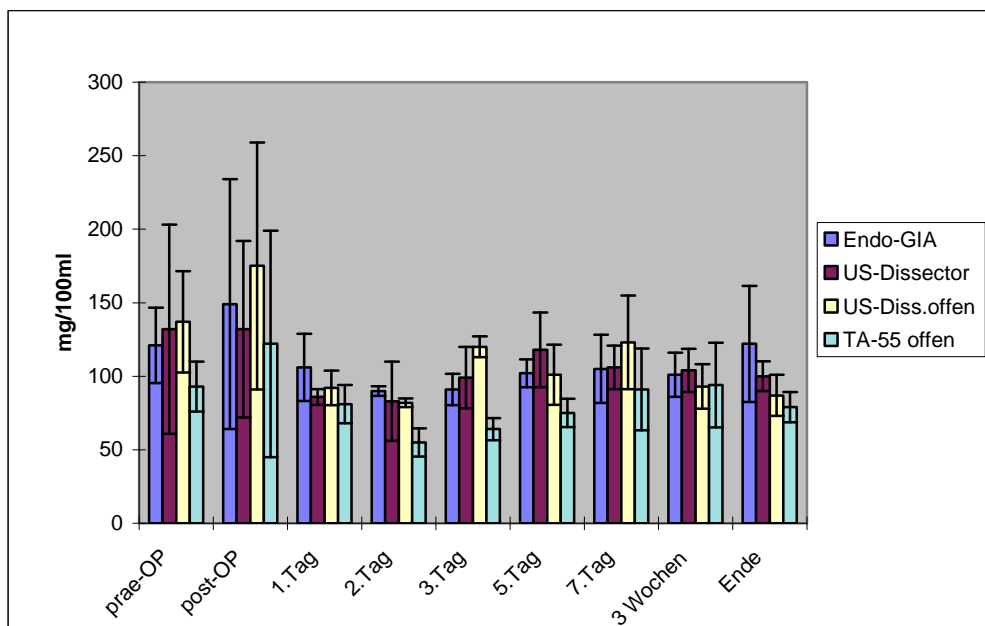


Abb. 26: Glukose im Verlauf bei allen Gruppen

Betrachtet man hier einzeln die Gruppen der laparoskopisch operierten Tiere gegenüber den offen operierten Tieren, so erkennt man den parallelen Verlauf der Kurven für die Glukosewerte im gesamten Beobachtungszeitraum. Auch hier ist der postoperative Anstieg auf hohe normoglykämische Werte erkennbar, welcher auch hier in beiden Gruppen parallel verläuft (Abb. 27).

Es waren zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede messbar.

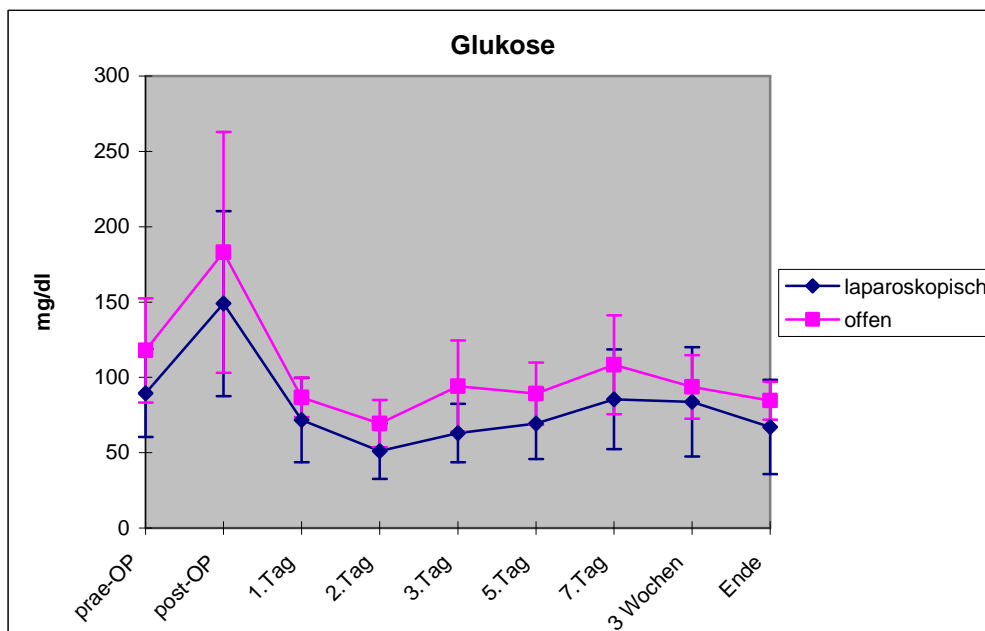


Abb. 27: Glukose der laparoskopisch operierten Gruppen im Verlauf im Vergleich zu den offenen operierten Gruppen

Stellt man nun, in Abhängigkeit von der Dissektionstechnik die Gruppen 1 und 3, in denen ein Klammernahtgerät verwendet wurde, den Gruppen 2 und 4, in denen ein Ultraschalldissektor zum Einsatz kam, gegenüber, so erkennt man wie beim vorherigen Vergleich den parallelen Anstieg der Glukosewerte postoperativ und den anschließenden weiteren parallelen postoperativen Verlauf mit normoglykämischen Werten (Abb. 28).

Auch hier sind bei der statistischen Auswertung über den gesamten Verlauf keine signifikanten Unterschiede aufgetreten.

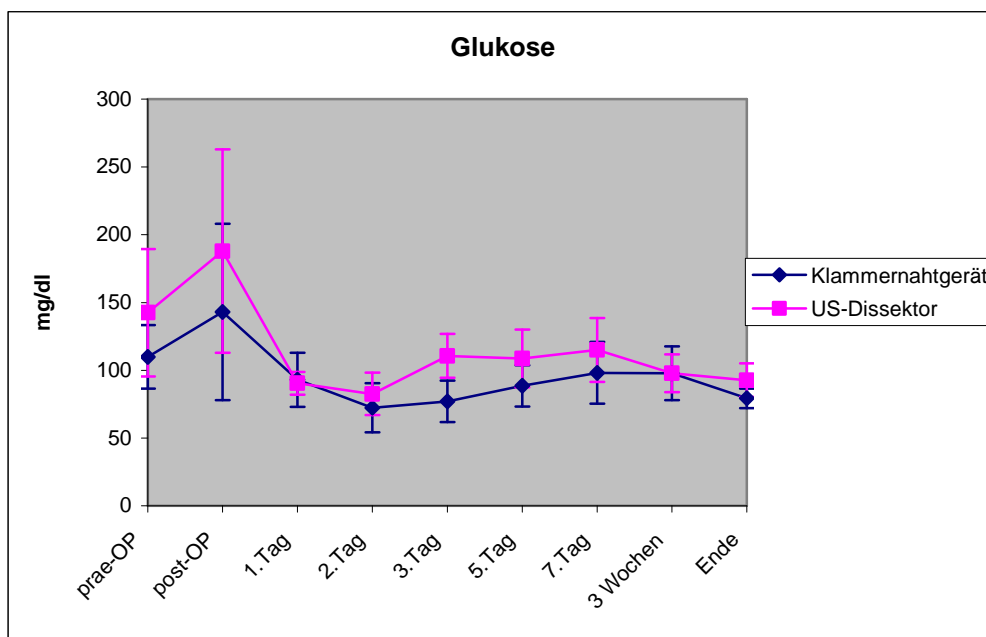


Abb. 28: Glukose - Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät

5.4.2. Immunologische Parameter präoperativ und im postoperativen Verlauf

5.4.2.1. C-reaktives Protein (CRP)

Die Ausgangswerte vor Operation lagen bei allen Versuchstieren unter 5,5 mg/l (1,9 - 5,4 mg/l). Damit sind etwa die Normalwerte beim Menschen (0,06 - 8,2 mg/l) auch beim Schwein als Normalwerte anzusehen.

Postoperativ stiegen bei allen Gruppen die Werte bis auf über 18 mg/dl an und normalisierten sich dann wieder bis zum Versuchsende. Der Maximalwert wurde bei allen Gruppen am zweiten postoperativen Tag erreicht. Danach waren in allen beobachteten Gruppen die Werte langsam rückläufig bis zum Versuchsende nach sechs Wochen (Abb. 29).

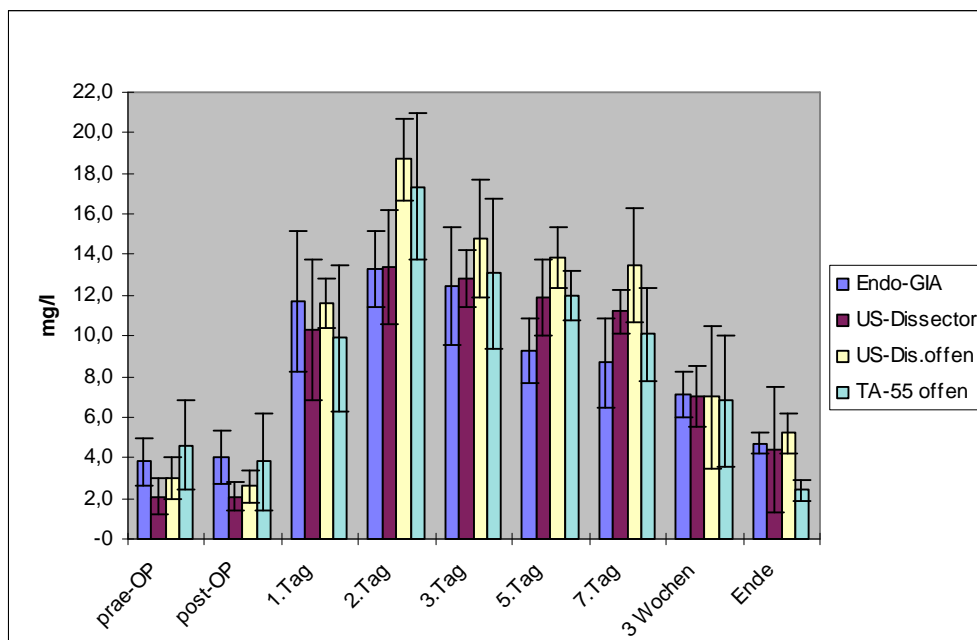


Abb. 29: perioperativer CRP-Verlauf innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen

Im Vergleich der Beurteilung des Operationstraumas, also der laparoskopisch operierten Gruppen gegenüber den offen operierten Gruppen, stiegen die Werte in beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag bis zu einem Maximalwert am zweiten postoperativen Tag an (12,6 mg/l bzw. 16,6 mg/l). Der Anstieg in der offenen Gruppe war deutlicher, der Unterschied war signifikant ($p=0,03$). Auch am dritten postoperativen Tag waren die CRP-Werte in den offenen Gruppen etwas höher, aber hier war der Unterschied nicht mehr signifikant ($p=0,07$). Danach verlief die Kurve parallel langsam rückläufig bis zum Ausgangswert am Versuchsende nach sechs Wochen (Abb. 30).

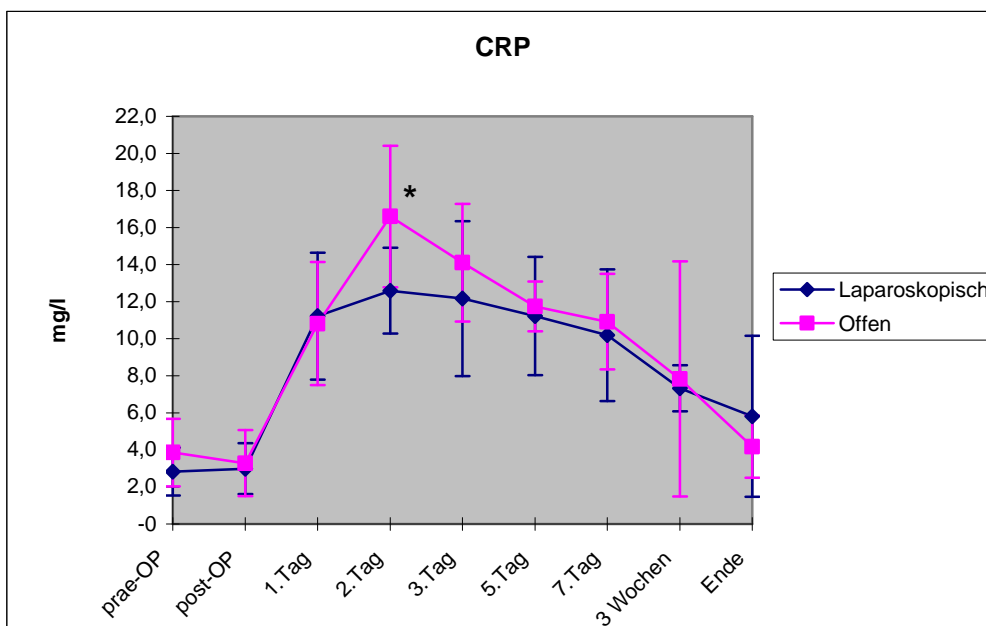


Abb. 30: CRP - Verlauf laparoskopisch im Vergleich zu offen ($p=0,03$)

Betrachtet man nun die Gruppen, in denen das Klammernahtgerät verwendet wurde gegenüber den Gruppen, in denen der Ultraschalldissektor zum Einsatz kam, so erkennt man, dass am ersten und zweiten postoperativen Tag die Werte in beiden Gruppen ansteigen. Der Anstieg der Werte ist dabei in den Ultraschalldissektor-Gruppen zwar etwas steiler als in den Klammernahtgerätgruppen (15,6 mg/l gegenüber 13,0 mg/l), doch sind die Unterschiede nicht signifikant. Am dritten postoperativen Tag sind dann in allen Gruppen die Werte langsam rückläufig und verlaufen fast parallel bis zum Versuchsende nach sechs Wochen. Zu diesem Zeitpunkt sind dann die Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 31).

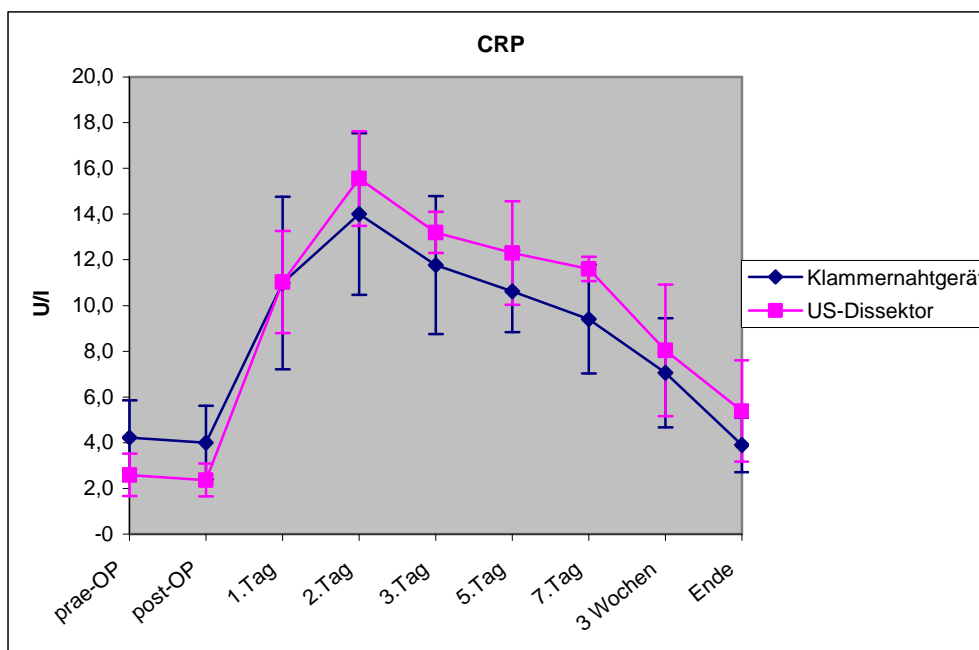


Abb. 31: CRP - Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät

5.4.2.2. Interleukin-6 (IL-6)

Ein Referenzwert für Interleukin-6 beim Schwein ist nicht bekannt. Bei all unseren Versuchstieren wurde praeoperativ ein IL-6-Wert von Null oder nahezu Null gemessen (0,0 - 0,5 pg/l).

Postoperativ stiegen die Werte deutlich an und erreichten am ersten postoperativen Tag in allen Gruppen die Maximalwerte. In allen Gruppen fielen die IL-6-Werte schnell wieder ab. Am fünften postoperativen Tag wurden in allen Gruppen wieder Nullwerte gemessen (Abb. 32).

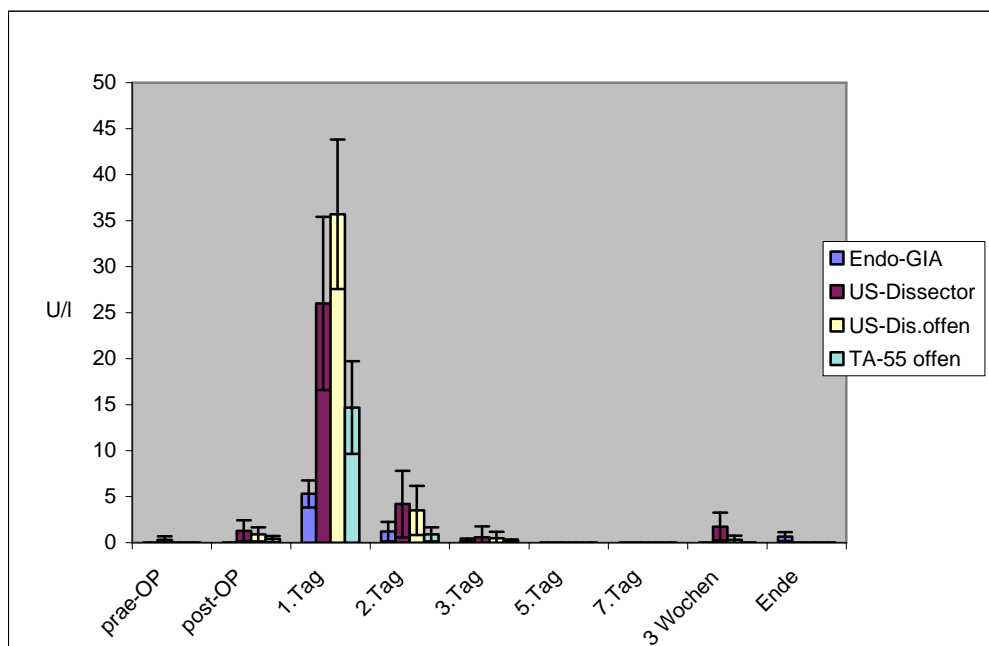


Abb. 32: perioperativer Interleukin-6-Verlauf innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen

Am ersten postoperativen Tag fielen signifikante Unterschiede auf ($p < 0,05$). Daher soll in Einzelvergleichen gezeigt werden, wo die Unterschiede im speziellen liegen.

Vergleicht man die laparoskopisch operierten gegen die offen operierten Gruppen, so sieht man, dass es zu einem Anstieg der Werte mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag kommt. Dieses Maximum ist bei der offen operierten Gruppe höher als bei der laparoskopisch operierten Gruppe. Am zweiten postoperativen Tag ist bereits in beiden Gruppen wieder ein deutlicher Rückgang der Werte zu erkennen und am dritten postoperativen Tag sind wie zu Versuchsbeginn fast wieder nicht messbare Werte erreicht (Abb. 33).

Der Unterschied der IL-6-Werte war, wenn man diese beiden Operationsformen miteinander vergleicht, am ersten postoperativen Tag signifikant unterschiedlich ($p=0,02$).

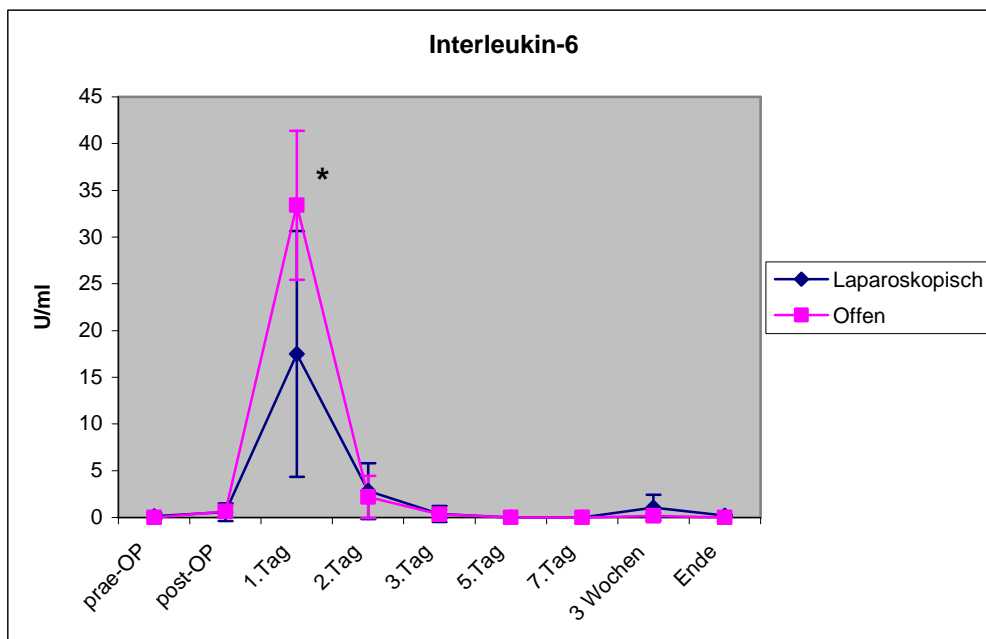


Abb. 33: IL-6 Verlauf laparoskopisch im Vergleich zu Offen. ($p = 0,02$)

Vergleicht man nun die verschiedenen Formen im Bezug auf das Absetzen des Pankreas, also Klammernahtgerät gegen Ultraschalldissektor, unabhängig von offener oder laparoskopischer Operationsform, so erkennt man auch hier einen deutlich steileren Anstieg der IL-6-Werte in der Ultraschalldissektorgruppe am ersten postoperativen Tag. In der Gruppe, in der ein Klammernahtgerät verwendet wurde (laparoskopisch - Endo-GIA[®], offen TA 55 premium[®]), war der Anstieg der IL-6-Werte deutlich geringer (Abb. 34).

Hierbei war sogar ein hochsignifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag aufgetreten ($p = 0,001$). Am zweiten postoperativen Tag war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen ($p = 0,02$).

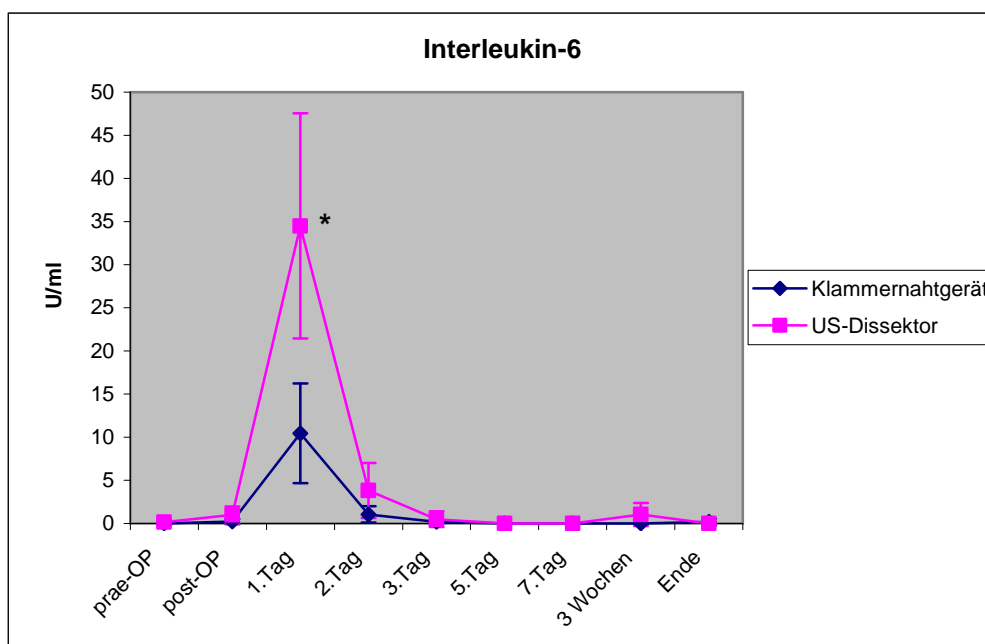


Abb. 34: IL-6 Verlauf bei US-Dissektor im Vergleich zu Klammernahtgerät. (* $p < 0,01$)

5.4.2.3. Granulozyten-Elastase / PMN-Elastase

Die Elastasewerte lagen bei allen Versuchstieren vor Operationsbeginn $< 8 \mu\text{g/l}$. Da in der Literatur keine Normwertangaben existieren, haben wir diese praeoperativen Werte als Normwerte definiert. Man kann entsprechend davon ausgehen, dass die Normalwerte beim Hausschwein etwas niedriger liegen als beim Menschen (Normalwert bis $42 \mu\text{g/l}$).

Die Werte stiegen postoperativ an. Am ersten postoperativen Tag wurde der größte Anstieg gemessen. Am folgenden Tag fielen die Elastasewerte deutlich ab. Am dritten postoperativen Tag wurden bereits wieder die Ausgangswerte erreicht (Abb. 35).

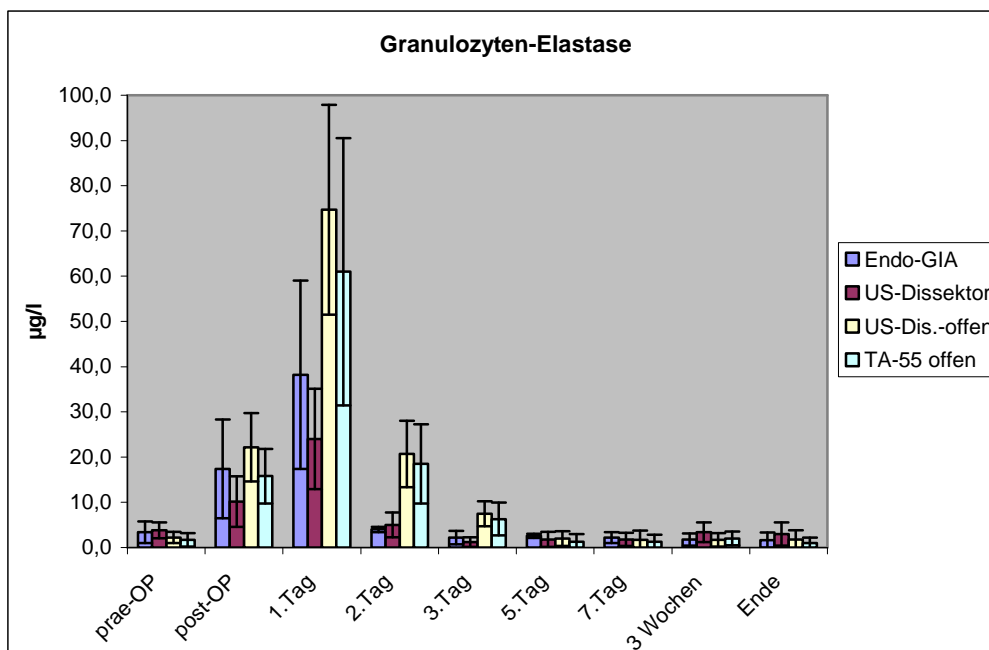


Abb. 35: perioperativer Elastase - Verlauf innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen

Vergleicht man nun diese Werte miteinander und macht eine Varianzanalyse, so erkennt man für den ersten und zweiten postoperativen Tag signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Stellt man nämlich einen Vergleich zwischen den laparoskopisch operierten Tieren (Gruppen 1 und 2) mit den offen operierten Tieren an (Gruppen 3 und 4), so fallen für den ersten und zweiten postoperativen Tag hochsignifikante Unterschiede auf (1.po-Tag: $p = 0,003$, 2.po-Tag: $p = 0,001$). Die sofort postoperativ gemessenen Granulozyten-Elastasewerte unterschieden sich noch nicht signifikant ($p = 0,1$) (Abb. 36).

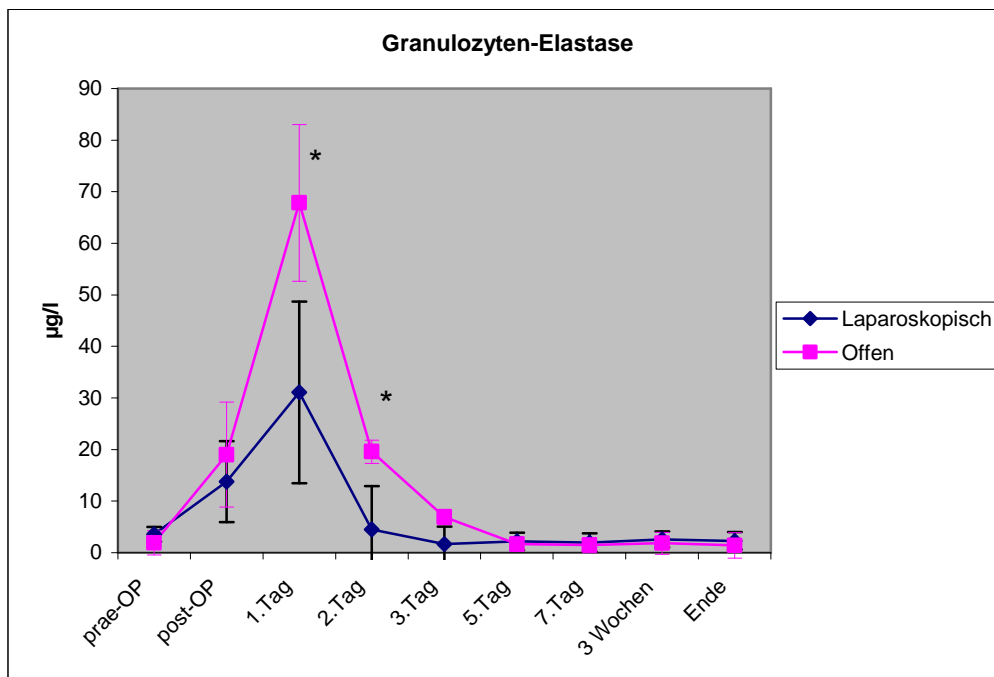


Abb. 36: Elastase - Verlauf der laparoskopisch operierten Tiere (Gruppe 1+2) gegenüber den offen operierten Tieren (Gruppe 3+4) (* $p < 0,01$)

Dahingegen fällt ein Vergleich bezüglich der Dissektionstechnik hier anders aus. Hier erkennt man einen nahezu parallelen Anstieg der Werte am ersten postoperativen Tag, sowohl bei den Gruppen, bei denen ein Klammernahtgerät verwendet wurde, als auch bei den Gruppen, bei denen ein Ultraschalldissektor verwendet wurde. Nach dem Maximalwert am ersten postoperativen Tag kam es zu einem fast gleichförmigen Rückgang der Werte, wobei auch hier bereits am dritten Tag fast wieder Ausgangswerte erreicht wurden (Abb. 37).

Es war zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied aufgetreten.

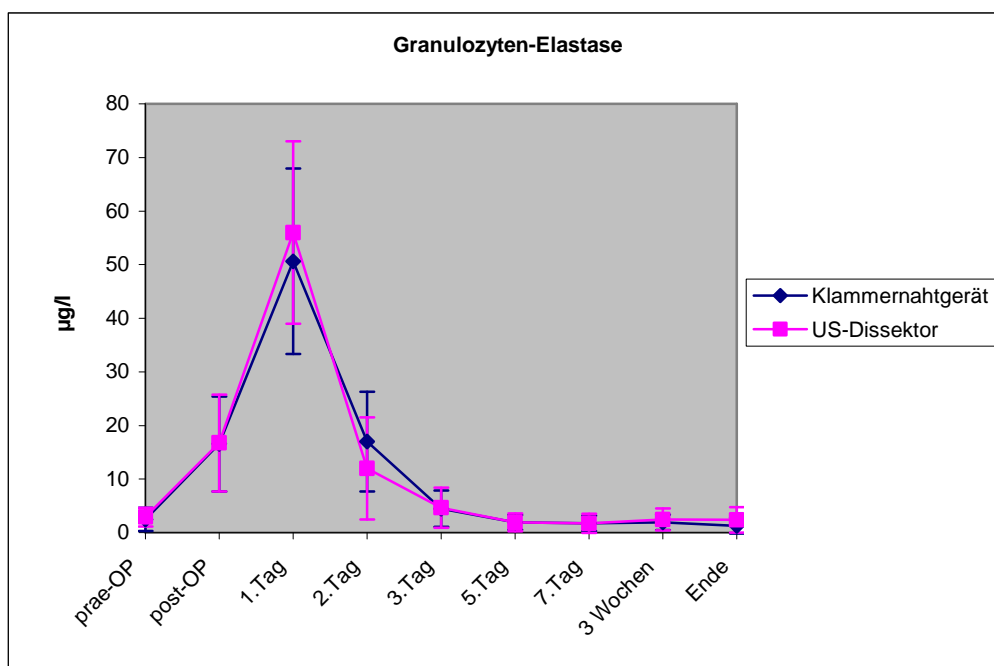


Abb. 37: Granulozyten-Elastase bei Anwendung des US-Dissektors (Gruppe 2+4) im Vergleich zur Anwendung des Klammernahtgerätes (Gruppe 1+3).

5.5. Histologische Beurteilung

Die histologische Untersuchung der Absetzungsfläche des Pankreasresektates, welche sofort nach Dissektion erfolgte, zeigte lediglich einige kleinere Einblutungen. Es konnten in keiner Gruppe Nekrosen des Drüsengewebes oder Schäden des Pankreasganges gesehen werden.

Am Versuchsende (nach 6 Wochen) sahen wir im Rahmen der Obduktion makroskopisch nur sehr vereinzelt minimale Mengen von Sekret am Restpankreas. An der Absetzungsfläche eines Tieres der laparoskopischen Endo-GIA - Gruppe sowie an einer Absetzungsfläche der offenen Ultraschalldissektor-Kontrollgruppe sahen wir eine kleine punktuelle Nekrose. Die histologische Aufarbeitung der am Ende der Versuche gewonnenen Gewebe zeigte intaktes Pankreasdrüsengewebe, sowie intakte Gänge ohne Zeichen einer Entzündung, Fibrose oder sonstiger Nekrose (Abb. 38 und 39).

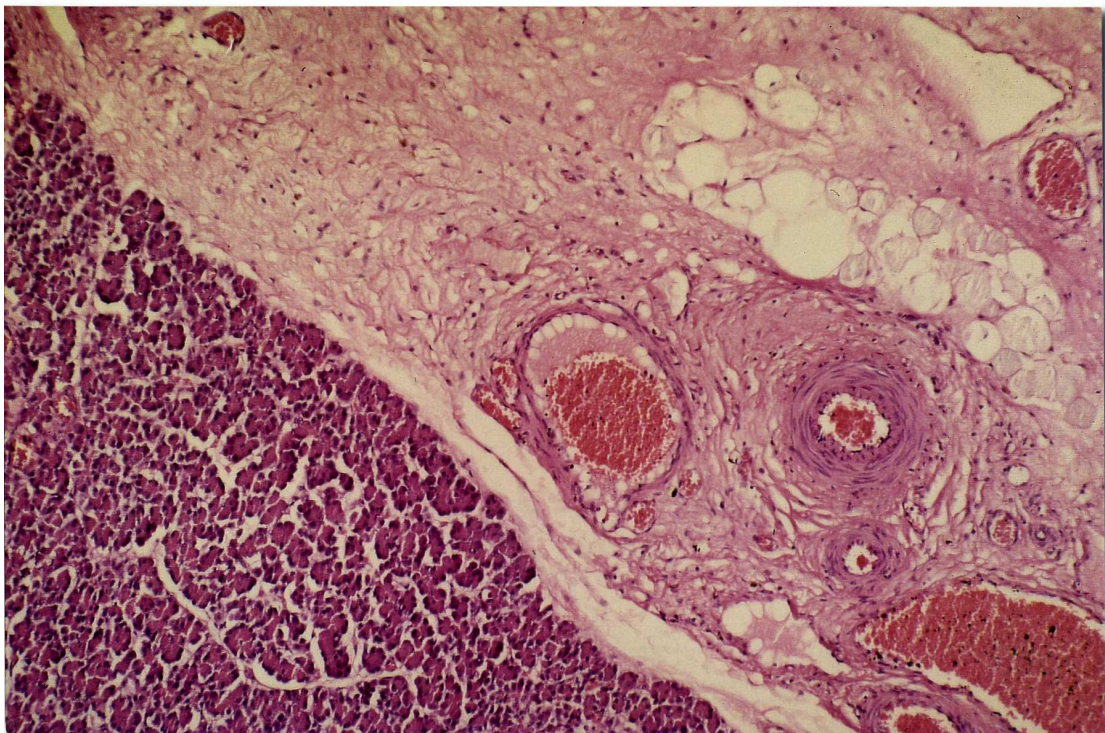


Abb. 38: Histologisches Bild einer Absetzungsfläche des Pankreasresektates nach Verwendung des Klammernahtgerätes

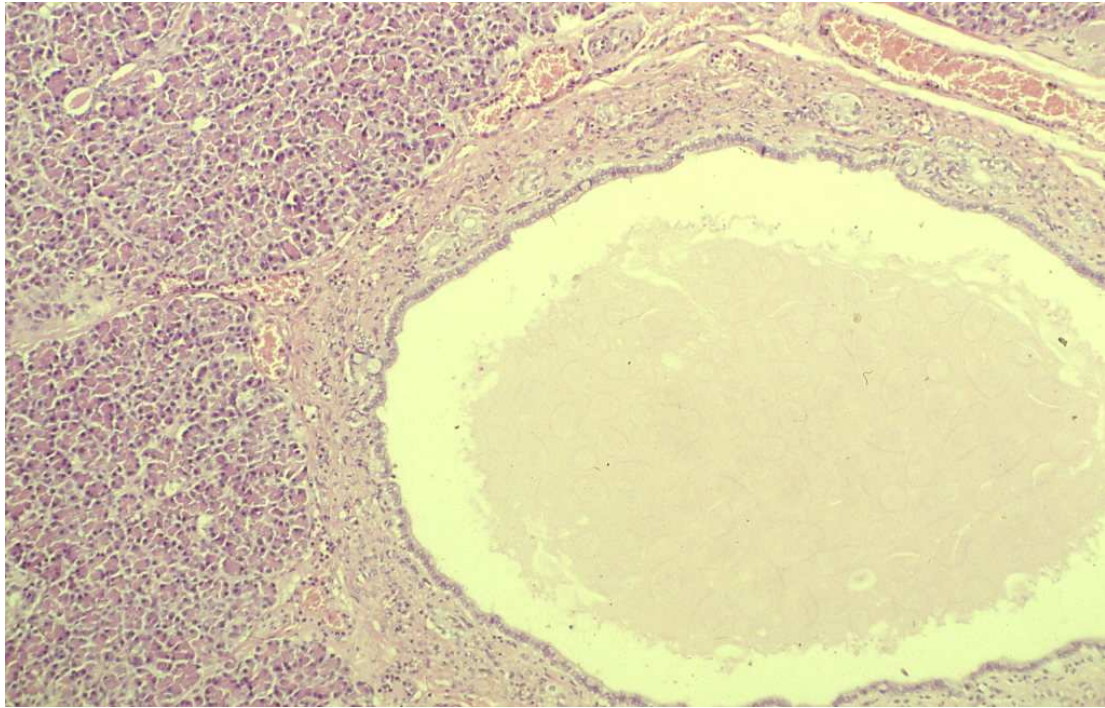


Abb. 39: Histologisches Bild des Pankreasganges und des umgebenden Drüsengewebes aus dem Stumpfbereich 6 Wochen nach Resektion mit dem Ultraschalldissektor. Man sieht intaktes Drüsengewebe ohne Zeichen von entzündlichen Veränderungen, Fibrose oder Nekrose.

6. Diskussion

6.1. Allgemeine Aspekte und Operationsdauer

Jeder elektiv - chirurgische Eingriff stellt ein definiertes Trauma dar. Im Rahmen des Einsatzes und der Verbesserung neuer Operationsmethoden, so wie sie die laparoskopische Chirurgie darstellt, wurden zahlreiche Untersuchungen zum chirurgischen Trauma veröffentlicht.

Nach der ersten Durchführung einer laparoskopischen Cholezystektomie 1985 durch Professor Erich Mühe in Böblingen (REYNOLDS 2001) hat diese Operationsform zu einer enormen Entwicklung geführt. So hat in den letzten 15 Jahren durch die Einführung laparoskopischer Operationen eine regelrechte Revolution in der Chirurgie stattgefunden, welche zehntausende erfahrener Chirurgen zu Umschulungen gezwungen hatte und auch zur Umgestaltung ihrer bekannten Operationssäle führte (SOPER et al. 1994).

Ursächlich hierfür waren die Vorteile, die die laparoskopische Operationsmethode bietet: Durch die Möglichkeit der Vermeidung einer großen abdominellen Inzision ergeben sich deutliche Vorteile für den Patienten. So kann die laparoskopische Cholezystektomie nicht nur die Länge des Krankenhausaufenthaltes reduzieren, sondern auch die Dauer der Rehabilitationszeit. Sie vermindert postoperative Schmerzen in Intensität und Dauer, führt klinisch zu einer frühzeitigen Mobilisation und spart damit nicht zuletzt Kosten (BAILEY et al. 1992; BERGGREN et al. 1994). Da im Bereich der Inzision bei Laparotomie in über 20% Hernien als häufigste Komplikation (SCHUMPELICK et al. 2006), oder sonstige Spätfolgen auftreten, die zu weiteren Operationen führen, hat der minimal - invasive Zugang auch langfristig Vorteile.

Heute hat sich die laparoskopische Chirurgie in vielen Indikationen als geeignete Alternative etablierter chirurgisch technischer Möglichkeiten im Klinikalltag bewährt, zum Teil hat sie sogar die konventionelle Chirurgie sowohl bei den elektiven als auch bei den Noteingriffen abgelöst.

Diese potentiellen Vorteile erscheinen auch auf die laparoskopische Resektion des linken Pankreassegmentes übertragbar.

Allgemein ist zur Pankreaslinksresektion zu sagen, dass sie in der offenen Form in den 60er und 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts eine häufiger durchgeführte Operation war, besonders zur Erleichterung bei Schmerzen aufgrund chronischer Pankreatitis. Dies änderte sich jedoch nach 1980 durch die Einführung der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und der Computertomographie (CT) (SAWYER et al. 1994). Seit der Zeit vor 1980 wurde die distale Pankreatektomie definiert als eine Resektion von 40 - 95% des Pankreas (FREY et al. 1976; SAWYER und FREY 1994). FREY et al. (1976) berichteten weiterhin, dass das Risiko nach einer Resektion von > 80 - 95% für Diabetes signifikant sei, und dass deshalb bei umschriebenen Prozessen die 40 - 80%ige distale Pankreatektomie dann das Verfahren der Wahl sei.

So haben wir bei unseren Versuchen sowohl für die laparoskopisch durchgeführten Operationen als auch in den offen durchgeführten Operationen eine Resektatgröße von ca. 40 - 80 % des Gesamtpankreas gewählt.

Betrachtet man die Anwendung der minimal - invasiven Chirurgie im Bereich der Bauchspeicheldrüse so ist festzuhalten, dass laparoskopische Pankreasresektionen auch heute noch selten durchgeführte Operationen sind, wobei die laparoskopische Pankreaslinksresektion ein besonders seltenes Verfahren darstellt (BÄRLEHNER et al. 2002).

Trotzdem ist die Durchführbarkeit einer laparoskopischen Pankreaslinksresektion von einigen Autoren beschrieben worden. Die Anzahl der Berichte über diese Operationsmethode ist in der chirurgischen Literatur jedoch noch sehr gering (PATTERSON et al. 2001).

Diskussionsbedürftige Punkte sind bei dieser Operationsform die Art und Häufigkeit der Komplikationen, die Verläufe der allgemeinen und immunologischen Laborparameter, die Operationsmethode, sowie die Bewertung der klinischen Anwendbarkeit und Indikation.

Als erstes soll hier auf die Operationsdauer eingegangen werden, worüber man ebenfalls nur vereinzelt Daten findet. So beschreiben SHIMIZU et al. (2004) die Pankreaslinksresektion bei 15 Patienten mit benignen Tumoren und zystischen Läsionen. Ihre angegebene mittlere OP-Dauer lag bei 249 Minuten, die Absetzung wurde mit einem Klammernahtgerät durchgeführt. Beeinflusst wurde bei ihnen die OP-Zeit durch die intraoperativ durchgeführte Sonographie, die in unserem Versuch keine Rolle spielte.

FERNANDEZ-CRUZ et al. (2004) gehen bei der Resektion zystischer Tumoren auf die Operationszeit zweier Verfahren ein. Hier beschreiben sie einmal die OP-Zeit bei 11 Patienten, bei denen die Milzgefäße erhalten wurden. Sie betrug im Mittel 222 Minuten. Bei dem anderen Vorgehen, bei der so genannten Warshaw-Technik, ohne Erhalt der Milzgefäße, die bei acht Patienten zum Einsatz kam, sei die OP-Zeit mit 160 Minuten signifikant kürzer gewesen.

GAGNER et al. (2004) wiederum beschreiben in einer retrospektiven Studie an 22 Patienten eine mittlere Operationszeit von 4,1 Stunden. Hier war miteinberechnet, dass bei zwei Patienten eine Konversion zur konventionellen OP-Technik intraoperativ vorgenommen werden musste. So erklärten sich wohl auch die großen Zeitspannen von 1,5 bis 6,6 Stunden. Außerdem wurden nicht ausschließlich Pankreaslinksresektionen, sondern auch einzelne Pankreaskopfresektionen miteinberechnet.

Bei einer 70%igen distalen Pankreatektomie mit Splenektomie, die laparoskopisch bei fünf Patienten durchgeführt wurde, berichten CUSCHIERI et al. (1996) von einer OP-Zeit von durchschnittlich 4,5 Stunden. Dabei wurde das Pankreas in allen fünf Fällen mit dem EndoGIA® bzw. dem EndoTIA® abgesetzt.

Ähnliche Operationszeiten wie CUSCHIERI von 4,5 bzw. 5 Stunden beschrieben auch TIHANYI et al. (1997) bzw. VEZAKIS et al. (1999), wobei sie milzerhaltend operierten.

Im Tiermodell beschrieben SOPER et al. (1994) die laparoskopische Pankreaslinksresektion an fünf Hausschweinen, wobei die Absetzungsfläche mit einem Klammernahtgerät versorgt wurde. Die Operationsdauer bei diesen Versuchen geben sie mit 62 - 95 Minuten an.

In unseren Versuchen lag bei 12 laparoskopisch operierten Tieren die durchschnittliche Operationsdauer bei 100 Minuten. Nimmt man nur die sechs mit dem Klammernahtgerät operierten Tiere, so erkennt man eine mit 90 Minuten ähnliche OP-Zeit wie bei SOPER et al. in ihrem Tierversuch. Die deutlich kürzeren Zeiten bei uns beziehungsweise bei SOPER et al. gegenüber den Operationen am Menschen sind einmal darauf zurückzuführen, dass die Mobilisierung des Pankreasschwanzes von den Milzgefäßen beim Menschen schwierig ist, jedoch am Schwein unproblematisch (PISTORIUS et al. 1995). Weiterhin wurden bei den am Menschen durchgeführten Operationen aufgrund der vorbestehenden Pathologie als Resektionsindikation intraoperativ weitere Untersuchungen durchgeführt. Besonders ist hier die endoskopisch durchgeführte Sonographie zu nennen. Hierdurch wurde dann natürlich auch die Größe des Resektats festgelegt, was in unserem Versuch nicht notwendig war.

Über eine unterschiedliche Operationsdauer durch unterschiedliche Versorgung der Absetzungsfläche ist in der Literatur bisher nur wenig berichtet worden.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass die mittlere OP-Zeit der laparoskopisch durchgeführten Operationen bei Verwendung des Endo-GIA® durchschnittlich 20 Minuten niedriger lag, als bei Verwendung eines Ultraschalldissektors mit Clippung des Ganges. Noch deutlicher wären diese Unterschiede wohl ausgefallen, wenn wir nicht mit den sechs Versuchen unter Einsatz des Klammernahtgeräts gestartet hätten. Während dieser ersten Versuche verkürzte sich die OP-Zeit deutlich und man kann eine deutliche Lernkurve erkennen. Die Operationsdauer ging um mehr als die Hälfte von 160 auf 65 Minuten zurück. Dieser Effekt der Lernkurve ist bei den anschließend durchgeführten Versuchen bei Verwendung des Ultraschalldissektors nicht mehr zu sehen.

Was die Operationsdauer angeht, scheint es Vorteile für das Klammernahtgerät gegenüber dem Ultraschalldissektor zu geben, wobei diese letztlich nur geringe klinische Relevanz haben dürften.

6.2. Diskussion der Komplikationen

Es war unser Ziel zu untersuchen, ob die laparoskopischen Resektionen des distalen Pankreassegmentes komplikationsreicher sind als in der offenen Technik durchgeführte Pankreaslinksresektionen. Des Weiteren wollten wir sehen, ob es Hinweise gibt, dass das Absetzen des Pankreas mit dem Klammernahtgerät weniger Komplikationen verursacht als mit dem Ultraschalldissektor.

Wenn man die Komplikationen betrachtet, die nach der laparoskopischen Pankreaslinksresektion am Menschen angegeben werden, so werden intraoperative Komplikationen immer als sehr selten angegeben und bei den meisten Autoren wird eine Mortalität sogar verneint. Nur in Einzelfällen werden Todesfälle berichtet (EDWIN et al. 2004).

Die Erfolgsrate liegt bei fast allen Autoren über 80% (GAGNER et al. 1996; IIHARA et OBER TAKAO 2003; EDWIN et al. 2004), teilweise sogar bei 100% (FERNANDEZ-CRUZ et al. 2002; MAHON et al. 2002; TAGAYA et al. 2003). Dabei ist bei den Autoren eine erfolgreiche laparoskopisch durchgeführte Operation gemeint, ohne die Notwendigkeit einer Konversion. Einige Autoren zählten jedoch zusätzlich die Enukeationen zu den Pankreaslinksresektionen. Schlechtere Werte werden von BERENDS et al. (2000) und AYAV et al. (2004) angegeben, wobei auch deren Werte über 60% liegen und in ihren Fällen auch zusätzlich laparoskopische Pankreoduodenektomien einberechnet wurden.

Betrachtet man postoperative Komplikationen im speziellen, so werden in der Literatur nur selten Verwachsungen angegeben. Dagegen sahen wir in unseren Versuchen Verwachsungen als häufigste Komplikation. Dies liegt wohl daran, dass beim Menschen postoperative Verwachsungen natürlich nur selten zu einer Reoperation führen und wir zu Versuchsende operativ die Absetzungsfläche und das Abdomen bei allen Gruppen sowohl bei den laparoskopisch operierten Tieren als auch bei den Kontrollgruppen inspizierten.

Fisteln werden dagegen bei vielen Autoren angegeben (FABRE et al. 2002; ASSALIA et GAGNER 2002), wobei die Rate nicht höher als bei offenen Resektionen ist. So beschreiben GAGNER et al. (2004) in ihrer retrospektiven Studie von 22 Patienten die Häufigkeit von Fisteln mit 17%, ähnlich wie SHIMIZU et al. (2004), die sie mit 15% angeben, oder auch bei ASSALIA et GAGNER (2004) mit 18%, welche sie auch bei ihren Untersuchungen als häufigstes Ereignis nennen. Auch wir beobachteten jeweils in

beiden laparoskopisch operierten Gruppen eine kleine Fistel, was sich jedoch nicht von den offen operierten Gruppen unterscheidet, in der wir auch eine Fistel fanden. Die etwas niedrigere Rate von Fisteln in unseren Versuchen hängt wohl damit zusammen, dass bei unseren Versuchstieren keine Drainage eingelegt wurde. Da Drainagen ein Fistelanfang darstellen können, muss hier wohl bei der Anwendung am Menschen mit einer etwas höheren Rate an Fisteln gerechnet werden.

Ebenfalls recht häufig wird peripankreatische Flüssigkeit als Komplikation angegeben (GAGNER et al. 2004; GOLETTI et al. 2003; PATTERSON et al. 2001). Peripankreatisches Sekret wurde auch von uns in zwei Fällen gesehen, wobei es sich jeweils nur um sehr geringe Mengen handelte.

Die Entwicklung von Pankreaslecks als Komplikation sahen nach laparoskopischer Pankreasschwanzresektion VEZAKIS et al. (1998), MASSON et al. (2003) und GAGNER et al. (2004). Diese Komplikation wurde in unserem Kollektiv nicht beobachtet.

Schwere Komplikationen sahen wir in unseren Versuchen nicht. Diese werden auch in der Literatur nur in Einzelfällen erwähnt. So berichten AYAV et al. (2004) von einem intraabdominellen Abszess und GAGNER et al. (2004) von einem prolongierten Ileus.

Auch von schweren Komplikationen der Milz postoperativ wird selten berichtet. So berichten FERNANDEZ-CRUZ et al. (2004) in seinem in der Warshaw-Technik operierten Kollektiv von zwei Milzinfarkten und einer schweren Milznekrose bei der eine Splenektomie durchgeführt werden musste. Ebenfalls von einem Milzinfarkt bei der Anwendung dieser Technik berichten MASSON et al. (2003).

Im Gesamten wird bei fast allen Autoren die Komplikationsrate ähnlich hoch eingeschätzt, wie bei der offenen Resektion (GENTILESCHI et al. 2001; TAGAYA et al. 2003).

Auf Unterschiede in der Versorgung der Absetzungsfläche wird in der derzeitigen aktuellen Literatur wenig eingegangen. So wird immer wieder über eine Form der Versorgung berichtet, und zwar die unter der Verwendung eines Klammernahtgerätes. Beispielsweise berichten bereits 1996 CUSCHIERI et al. sowie auch später MABRUT et al. (2003) über den komplikationsarmen laparoskopischen Einsatz eines Klammernahtgerätes. MABRUT et al. beschreiben dabei die Komplikationsrate mit unter 15%. Keine Komplikationen geben TAGAYA et al. (2003) bei Verwendung dieses Gerätes an. In dem untersuchten Kollektiv von VEZAKIS et al. (1998) kam es nach

dessen Benutzung zu zwei peripankreatischen Lecks, die konservativ behandelt werden konnten.

Über die Verwendung des aus der Leberchirurgie bekannten Ultraschalldissektors zur laparoskopischen Pankreaslinksresektion gibt es jedoch fast keine Literatur. Zwar erwähnen KURODA et al. (1995) die gute Einsetzbarkeit des Ultraschalldissektors zur Absetzung des Pankreasschwanzes in der offenen Technik, doch wird außer von unserer Arbeitsgruppe (PISTORIUS 1996) nur sehr vereinzelt von der komplikationslosen Einsetzbarkeit dieses Verfahrens in der laparoskopischen Technik gesprochen.

Betrachtet man den postoperativen Verlauf bei unseren Versuchen, so waren die beiden von uns eingesetzten Methoden zur Versorgung der Absetzungsfläche in der Komplikationsrate annähernd gleich. Wir sahen in beiden Gruppen wenig Adhäsionen, nur bei jeweils einem Tier in beiden Gruppen kleine Fisteln, und nur ganz vereinzelt peripankreatische Flüssigkeit. In beiden Gruppen wurden meist entzündungsfreie Absetzungsråder gesehen. Es gab also keinen Hinweis, dass es durch die Verwendung des Klammernahtgerätes oder des Ultraschalldissektors zur Induktion einer Pankreatitis kommt. Es zeigt sich also nach unseren Versuchsergebnissen für die Komplikationsrate im postoperativen Verlauf, dass beide Operationsmethoden je nach Erfahrung des Operateurs einsetzbar sind.

In einem Vergleich mit den offenen Gruppen stellt sich die postoperative Komplikationsrate ähnlich dar.

Man kann festhalten, dass die Pankreaslinksresektion am Schwein sowohl laparoskopisch als auch konventionell mit vergleichbar niedrigem Komplikationsrisiko durchführbar ist. Sowohl die Technik der Organdurchtrennung mit dem Klammernahtgerät als auch mit dem Ultraschalldissektor ist suffizient und risikoarm.

6.3. Diskussion der allgemeinen Laborparameter

Ziel dieser Arbeit war ein Vergleich verschiedener Operationsmethoden zur Pankreaslinksresektion. Dabei wollten wir untersuchen, ob die laparoskopische Pankreaslinksresektion gleichwertig neben der offenen Resektion angewendet werden kann, oder ob es sogar Vorteile gibt. Weiterhin sollten verschiedene Dissektionstechniken miteinander verglichen werden.

Bei der Untersuchung der allgemeinen Laborparameter sollte durch die Hämoglobin- und Hämatokrit - Messung der Volumenstatus des jeweiligen Versuchstiers bestimmt und ein relevanter auch postoperativer Blutverlust ausgeschlossen werden. Dabei war zu sehen, dass in allen Gruppen gleichförmig die Werte im Normbereich blieben. Dies deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen speziell auch für die Beobachtungen bei minimal - invasivem Vorgehen (SOPER et al. 1994; PISTORIUS et al. 1997; HANLY et al. 2004).

Bei Analyse der Leukozytenzahl ist für die laparoskopische Pankreaslinksresektion meist nur ein geringer Anstieg der Werte postoperativ beschrieben. Vergleiche zwischen laparoskopischen und offenen Operationen sind besonders für die Cholezystektomie beschrieben. Dabei beobachteten einige wenige Gruppen einen gleichförmigen postoperativen Verlauf der Leukozytenwerte. Die meisten Gruppen wie beispielsweise REDMOND et al. (1994), sowie WALKER et al. (1999) fanden signifikant niedrigere Werte bei der laparoskopischen Cholezystektomie. Ähnlich beschreiben auch ORDEMANN et al. (2001) bei ihrem Vergleich zwischen laparoskopischen und offenen kolorektalen Resektionen niedrigere Leukozytenwerte beim minimal - invasiven Vorgehen.

Dies deckt sich mit unseren Untersuchungen. So konnten wir auch bei der Pankreasresektion sehen, dass die Leukozytenwerte bei den laparoskopisch operierten Tieren im postoperativen Verlauf eine Woche lang signifikant niedriger lagen verglichen mit der offenen Operationsmethode. Betrachtet man die Werte in Hinsicht auf die Dissektionstechnik, fallen keine signifikanten Unterschiede auf.

Analysen der Creatinkinase (CK) nach laparoskopischen Operationen sind selten durchgeführt worden. HOLUB et al. (1999) berichten bei ihrem Vergleich zwischen laparoskopisch und abdominal - offen durchgeführten Hysterektomien von signifikant

niedrigeren CK-Aktivitäten nach laparoskopischen Eingriffen. Ähnliche Ergebnisse bei Cholezystektomien werden auch von SAFIOLEAS et al. (2006) beschrieben.

Auch bei unseren Untersuchungen kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen. So stiegen bei den offen operierten Tieren die Werte postoperativ signifikant deutlicher an als bei den laparoskopisch operierten Tieren, was als Hinweis für eine stärkere Gewebeschädigung, und damit wohl auch für einen größeren perioperativen Stress zu werten ist.

Interessant ist hier der Vergleich zwischen den verschiedenen Dissektionsformen. Danach sind die postoperativen CK-Level am ersten Tag in der Gruppe, in der das Klammernahtgerät benutzt wurde signifikant niedriger. Über das Verhalten der Creatinkinase bei verschiedenen Dissektionsformen gibt es bisher keine Literaturangaben. Wir gehen davon aus, dass die höheren CK-Werte bei der Anwendung des Ultraschalldissektors durch dessen Wirkung und damit Schädigung der umliegenden Gewebe des Pankreas entstehen.

Weiterhin ist eine Erhöhung der Creatinkinase auch bei akuter Pankreatitis durch retroperitoneale Muskel- und Gewebnekrose aufgrund von Pankreasexsudat beschrieben (LANKISCH et al. 2000). Eventuell sind die niedrigeren CK-Level bei der Benutzung des Klammernahtgerätes auch Ausdruck dafür, dass weniger an Pankreasexsudat postoperativ entsteht. Hier sollten aber weitere Untersuchungen eine Bestätigung dieser Ergebnisse liefern.

Bei Untersuchung der Amylase und Lipase werden nach Operation in der Literatur keine bzw. bei der Lipase nur geringe postoperative Anstiege nach laparoskopischer Pankreaslinksresektion beschrieben (SOPER et al. 1994). Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen (PISTORIUS et al. 1997). Wir konnten bei allen Gruppen bei der Amylase einen leichten postoperativen und bei der Lipase einen deutlicheren Anstieg der Werte erkennen, die aber schnell im postoperativen Verlauf wieder zurückgingen. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Operationszugangswegen oder hinsichtlich der Organdissektion zeigten sich nicht.

Bei der Durchsicht der Literatur in Bezug auf die Glukose nach laparoskopischen Pankreasresektionen berichten FERNANDEZ-CRUZ et al. (2002) bei ihrem untersuchten Kollektiv von Werten, die im postoperativen Verlauf im Normbereich lagen. Ähnlich äußerten sich bereits SOPER et al. (1994) und später auch HANLY et al. (2004) in ihren Untersuchungen eines tierexperimentellen Kollektivs.

Auch bei unseren Untersuchungen konnten wir keine über den Normbereich erhöhten Glukosewerte beobachten (PISTORIUS et al. 1996). Hochnormale Werte direkt postoperativ führen wir auf die Glukoseinfusionen perioperativ zurück.

Analysiert man also unsere Untersuchungsergebnisse für Hämoglobin, Amylase und Lipase, sowie für die Glukose, so kann man keine Nachteile für das laparoskopische Vorgehen gegenüber der offenen Operationsform sehen. Außerdem sind beide Dissektionsformen gleichwertig gegeneinander anzusehen.

Betrachtet man hingegen die Leukozytenwerte und Creatinkinasewerte, so sehen wir nach unseren Versuchsergebnissen Vorteile für ein minimal - invasives Vorgehen bei der Pankreaslinksresektion. Weiterhin haben wir nach unseren Ergebnissen für die Creatinkinase Hinweise dafür, dass die Dissektion unter Verwendung des Endo-Staplers der weniger traumatisierende Eingriff ist. Eine genauere Erklärung hierfür können nur weitere Untersuchungen liefern.

6.4. Diskussion der immunologischen Laborparameter

Nachdem in der Literatur laparoskopischen Operationen regelhaft nur eine geringe Beeinflussung des Immunsystems nachgesagt wird, war unser Ziel zu prüfen, ob die laparoskopische Operationsform gleichwertig neben der offenen Form bei der Pankreaslinksresektion angewendet werden kann, oder ob es sogar Hinweise dafür gibt, dass die laparoskopische Operationsform Vorteile hat. Neben den augenscheinlichen, klinischen Vorteilen haben wir auch nach objektiven Faktoren zur Erfassung des chirurgischen Traumas gesucht. Nach DECKER et al. (1997) kommt es bei einem chirurgischen Trauma zur Ausschüttung von Cytokinen und zur Aktivierung einer Akut-Phase-Reaktion. Durch BAIGRIE et al. (1992) weiß man, dass es Unterschiede in der Cytokin-Ausschüttung bei größeren und kleineren chirurgischen Eingriffen gibt. Durch diese Berichte animiert, versuchten wir bei unseren Experimenten durch Analyse bestimmter Cytokine eine Aussage über das chirurgische Trauma bei laparoskopischen im Vergleich zu laparotomierten Pankreaslinksresektionen zu machen. Gleichzeitig sollte durch Beobachtung der Werte auch kontrolliert werden, ob es auch Unterschiede bei den verschiedenen Formen der Absetzung des Resektates gibt.

Angesichts der Vielzahl bisher bekannter Cytokine waren für uns chirurgische Aspekte relevant. Während eines chirurgischen Traumas werden komplexe immunmodulatorische Reaktionen, so genannte Akut-Phase-Reaktionen initiiert. Bei dieser generalisierten, nicht spezifischen Immunantwort induziert eine Vielzahl von Cytokinen die Synthese von Akut-Phase-Proteinen, vor allem des C-reaktiven Proteins (HEINRICH et al. 1990). BAIGRIE et al. beschrieben 1992 die Rolle des proinflammatorischen Cytokins Interleukin-6 (IL-6) bei größeren und kleineren chirurgischen Eingriffen, wobei dieses Cytokin mit Ausdehnung und Größe der Operation korreliert. Die PMN-Elastase (= Polymorphonuclear-Elastase) ist ein Glykoprotein aus der Gruppe der Serinproteasen, welches von polymorphkernigen Granulozyten produziert wird. ERTEL et al. (1994) beschrieben die Rolle der PMN-Elastase in der Sepsis, und laut NUYTINCK et al. (1986) spielt die PMN-Elastase eine wichtige Rolle beim Abbau von zerstörtem Gewebe, also auch bei Nekrosen.

Daher haben wir uns bei unserer Studie zur Bestimmung von IL-6, CRP und der Granulozytenelastase zur Evaluierung des chirurgischen Traumas entschieden.

Dabei ist das C-reaktive Protein das klassische Akut-Phase-Protein auf eine entzündliche Reaktion oder auf ein Trauma (YOUNG et al. 1991). Laut OHZATO et al. (1992) wird das CRP zeitlich verzögert dem Interleukin-6 exprimiert und beschreibt nicht so genau das Ausmaß der Akut-Phase-Reaktion. Jedoch besitzt das CRP im alltäglichen klinischen Gebrauch einen nicht zu vernachlässigbaren Stellenwert in Detektion und Verlaufsbeschreibung einer Akut-Phase-Reaktion (KUSHNER et FELDMANN 1978). Außerdem ist das CRP, besonders was unsere Untersuchungen betrifft, der wichtigste und besonders zuverlässige Marker zur Entdeckung einer schweren akuten Pankreatitis (PAPACHRISTOU et WHITCOMB 2005; RAU et al. 2006). Bei vielen Operationen, wie beispielsweise der Cholezystektomie, wurde CRP als ein Indikator zur Evaluierung des chirurgischen Traumas herangezogen. So ist bei vielen dieser Untersuchungen der CRP-Anstieg bei laparoskopischen Operationen als weniger deutlich beschrieben worden als bei offenen, beispielsweise bei der Cholezystektomie (JAKEWAYS et al. 1994; KRISTIANSSON et al. 1999) oder bei Coloneingriffen (KESSLER 2000; SCHWENK et al. 2000).

Bei unseren Untersuchungen konnten wir sehen, dass es einen deutlichen Anstieg postoperativ gibt, wobei das CRP bei allen Gruppen am zweiten postoperativen Tag sein Maximum erreicht und dann bis zum Versuchsende wieder Normalwerte erreicht. Dass die größten CRP-Werte am zweiten Tag erreicht werden, deckt sich mit den Untersuchungen anderer Autoren bei chirurgischen Eingriffen, beispielsweise OHZATO et al. (1992) oder auch KRISTIANSSON et al. (1999). Dies bestätigt, dass das IL-6 bei einer Akut-Phase-Reaktion früher aktiviert wird und das CRP dadurch initiiert wird.

Betrachtet man bei unseren Ergebnissen den zeitlichen Verlauf des CRP-Anstiegs mit dem Leukozytenanstieg, so sieht man, dass der Leukozytenanstieg früher, bereits schon am ersten postoperativen Tag ist, so wie es auch WALKER et al. (1999) und DIVITA et al. (2001) bei der laparoskopischen Cholezystektomie beschrieben. Der CRP-Anstieg dagegen zeigt sich im Vergleich bei unseren Versuchen erst am zweiten postoperativen Tag, ähnlich wie es DIVITA et al. (2001) bei der Cholezystektomie und HILDEBRANDT et al. (2003) bei laparoskopischen Coloneingriffen beschrieben haben.

In unseren Versuchen zeigte sich beim Vergleich der in der laparoskopischen Technik operierten Tiere mit den in der offenen Technik operierten Tieren am zweiten Tag ein signifikanter Unterschied. Unsere Untersuchungen zeigen dabei, dass es anscheinend, ähnlich wie bei den in der Literatur häufig gezeigten reduzierten Anstiegen des CRP bei laparoskopischen Cholezystektomien, auch bei Pankreasoperationen geringere CRP-Anstiege gibt.

Im Unterschied dazu konnten wir bei der Auswertung der CRP-Werte für die Gruppen, in denen der Ultraschalldissektor verwendet wurde, gegenüber den Gruppen, in denen ein Klammernahtgerät verwendet wurde, keinen signifikanten Unterschied sehen.

Noch eindeutiger verhielt es sich bei den Untersuchungen des Interleukin-6. IL-6 wird in B- und T-Zellen, sowie in Monozyten und Gewebszellen gebildet (BORDEN et CHIN 1994). Nach GEIGER et al. (1994) ist es der wesentliche Mediator der akuten Entzündungsreaktion. Im Gegensatz zum CRP werden die maximalen Spiegel bereits innerhalb der ersten 24h erreicht, was auch wir beobachten konnten (OHZATO et al. 1992, JAKEWAYS et al. 1994).

Beim Schwein sind keine Referenzwerte bekannt, jedoch sind wir davon ausgegangen, dass ähnlich wie beim Menschen, bei dem IL-6 bei gesunden Personen nicht nachweisbar ist (VOLK et al. 1998/1999), auch beim Schwein jeder Anstieg der IL-6 Werte zwar nicht allein interpretierbar ist, aber auf eine Entzündungsreaktion hindeutet. Bei Vergleichen zwischen laparoskopisch und offen durchgeführten Operationen werden meist niedrigere Konzentrationen von Interleukin-6 nachgewiesen (JACOBI et al. 2002). So berichten ZIEREN et al. (2000) bei Patienten, bei denen eine laparoskopische Fundoplicatio durchgeführt wurde, von niedrigeren IL-6-Spiegel im Vergleich zu Patienten, bei denen der offene Zugang angewandt wurde. SCHWENK et al. (2000) fanden bei laparoskopisch durchgeführten kolorektalen Resektionen niedrigere IL-6-Spiegel und viele Autoren, beispielsweise JAKEWAYS et al. (1994), BELLON et al. (1997) oder KRISTIANSOON et al. (1999) berichten bei laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomien von weniger ausgeprägten IL-6-Anstiegen postoperativ.

Diese Ergebnisse bei diesen laparoskopischen Operationsmethoden konnten wir auch bei unseren Experimenten am Pankreas sehen. So zeigte sich bei allen Gruppen ein deutlicher IL-6-Anstieg am ersten postoperativen Tag, jedoch fiel bei den offen operierten Tieren der IL-6-Anstieg signifikant deutlicher aus.

Einen ähnlichen IL-6-Verlauf erhielten wir bei der Untersuchung der Dissektionstechnik, bei der die Werte für die mit Klammernahtgerät operierten Versuchstiere signifikant niedriger blieben als die mit Ultraschalldissektor operierten Tiere.

Die humane Leukozytenelastase ist eine Serinprotease, welche von polymorphkernigen Granulozyten produziert wird. ERTEL et al. (1994) beschrieben die Funktion der PMN-Elastase in der Sepsis. So erfolgt bei einer entzündlichen Reaktion durch die erhöhte

Phagozytoseaktivität eine gesteigerte Freisetzung der PMN-Elastase. Nach DUSWALD et al. (1985) ist der PMN-Elastase aufgrund der schnellen Reaktion der Granulozyten auf ein Trauma, bzw. bei einer Entzündung, eine Schlüsselrolle in der Akut-Phase-Reaktion zuzuordnen. Dabei wird heute immer wieder die wichtige Rolle in der Detektion der Pankreatitis hervorgehoben. So bezeichneten beispielsweise DOMINGUEZ-MUNOS et al. (2006) die PMN-Elastase als sehr genauen Wert zur Entdeckung der frühen akuten Pankreatitis. Und TANAKA et al. beschrieben 1991 die Rolle im Hinblick auf die Gewebetraumatisierung. Daher erschien uns die Granulozyten-Elastase als sinnvoller Laborparameter für unsere Untersuchungen.

Wir können in der vorliegenden Studie zeigen, dass in allen Gruppen die Werte für die PMN-Elastase postoperativ deutlich ansteigen. Der deutliche Anstieg am ersten postoperativen Tag war in allen Gruppen dann gefolgt von einem fast ebenso schnellen Abfall der Werte, so dass am dritten postoperativen Tag wieder Ausgangswerte beobachtet werden konnten. Die Werte zeigen also eine Gewebetraumatisierung an, aber der schnelle Rückgang zeigt, dass keine Pankreatitis vorlag. Bei einem Vergleich der laparoskopisch operierten Gruppen mit den offen operierten Gruppen fiel dann auf, dass die Werte bei den laparotomierten Tieren am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant höher waren. In Anlehnung an HILDEBRANDT et al. (1999), die dieses bei Coloneingriffen beobachteten, sahen wir also auch am Pankreas Hinweise dafür, dass die höheren Elastasewerte nach Laparotomie Ausdruck einer Immunantwort auf ein größeres Trauma durch ausgedehntere Gewebeverletzung darstellen.

Im Vergleich dazu konnten wir bei der Gegenüberstellung der Klammernahtgerätgruppen gegen die Gruppen, bei denen der Ultraschalldissektor verwendet wurde, keinen Unterschied sehen. Hiernach ergibt sich also kein Hinweis für eine größere Traumatisierung durch eines der beiden Absetzungsverfahren.

Nach der Analyse der untersuchten immunologischen Parameter zeigen sich nach unseren Experimenten auch bei laparoskopischen Pankreasresektionen immunologische Vorteile im Vergleich zum offenen Operationsverfahren, ähnlich wie bei den häufiger in der Literatur beschriebenen Cholezystektomien oder anderen laparoskopischen Operationsformen.

Was die Dissektionstechnik angeht, kann man nach unseren Untersuchungen keine eindeutige Aussage machen. Also können die verschiedenen Methoden der Organdurchtrennung, nicht zuletzt aufgrund ausbleibender Komplikationen, nach immunologischen Gesichtspunkten gleichwertig nebeneinander angewendet werden.

6.5. Diskussion der Operationsmethode und der Machbarkeit

Die laparoskopische Pankreaslinksresektion ist in den letzten 12 Jahren durch mehrere Fallbeschreibungen in Technik und klinischem Verlauf dokumentiert worden. Dabei ist die am häufigsten durchgeführte Methode der parenchymatösen Transsektion des Pankreas die Verwendung des Endostaplers. Die Ultraschalldurchtrennung wird nur sehr vereinzelt beschrieben. HESSE et al. (2006) sprechen von einem Verhältnis von 97% zu 3%.

Im Gegensatz zu unserer Vorgehensweise am Schwein, bei der wir zur Erhaltung der Milz die Milzgefäße geschont haben, bevorzugt der Großteil der Autoren beim Mensch die Durchtrennung der distalen Milzgefäße bei Erhalt der Vasa gastricae brevis, der so genannten Warshaw-Methode. Nach unseren Versuchen ist der Erhalt der Milzgefäße am Schwein unproblematisch und auch gut durchführbar. Da die Mobilisierung der Gefäße vom Pankreas beim Menschen schwieriger ist, ist die von uns durchgeführte Methode am Mensch eher als geeignete Alternative bei eindeutiger Anatomie bzw. gegebenenfalls bei Kindern zum Milzerhalt durchführbar. Eventuell sollte dabei die von KIMURA et al. (1996) für die offene Technik beschriebene Methode zur Erhaltung der Milzgefäße verwendet werden. Danach soll die Vene vom Pankreaskorpus zur Milz zu freipräpariert werden und die Arterie in die entgegengesetzte Richtung.

Ob Milzgefäße erhaltend, oder Erhaltung der Milz an den Vasa gastricae brevis, hat WARSHAW (1997) wie folgt empfohlen: „Wenn es das Ziel ist, die Milz zu erhalten, dann ist es dem Chirurgen erlaubt, verschiedene taktische Möglichkeiten nach dem ihm vorliegenden Operationsfeld anzupassen.“

Da also am Schwein die laparoskopische Mobilisierung des linken Pankreassegmentes unter Erhaltung der Milz und der Milzgefäße unproblematisch erscheint, stellte sich uns mehr die Frage nach der optimalen Durchtrennung des Organs mit suffizienter Versorgung der Absetzungsfläche. Wir konnten in unseren Versuchen am Schwein demonstrieren, dass die distale Pankreatektomie sowohl mit einem Endostapler als auch mit dem Ultraschalldissektor erfolgreich durchführbar ist.

Die Frage nach der optimalen Absetzungsmethode scheint derzeit in der Literatur bei der laparoskopischen Resektion noch ungelöst.

In der offenen Chirurgie kann nach Durchtrennung des Organs der Pankreasgang isoliert z.B. mit Durchstechungsligatur versorgt werden. Dies ist laparoskopisch technisch schwierig. Eine von uns an sechs Versuchstieren durchgeführte

Absetzungsform war die Verwendung eines Endostaplers. Die Anwendung mechanischer Klammernahtgeräte ist in der offenen Chirurgie zum Verschluss der Pankreasresektionsfläche 1979 erstmals (ANDERSON et al. 1980) und danach wiederholt beschrieben worden (FITZGIBBONS et al. 1982; FUCHS et al. 1982; LANSING et al. 1983; RIEGER et al. 1993).

1994 wurde die erste laparoskopische Pankreasoperation durch GAGNER und POMP beschrieben (GAGNER 1994). Sie verwendeten zur Dissektion einen Endostapler.

In den folgenden Jahren sind zuerst in kleineren tierexperimentellen Studien (SOPER et al. 1995) sowie in Beschreibung von Einzelfällen oder kleineren Gruppen von Fällen die erfolgreiche laparoskopische Pankreaslinksresektion berichtet worden (SUSSMANN et al. 1996; VEZAKIS et al. 1999; BÄRLEHNER et al. 2001; HAN et al. 2005). Teilweise, wie beispielsweise bei SUSSMANN et al. (1996) und HAN et al. (2005) konnte auch erfolgreich milzerhaltend operiert werden. Hier kam jeweils ein Klammernahtgerät zum Einsatz, wobei jeweils alle Autoren die sichere und einfache Anwendung betonten. In der größten Untersuchung von laparoskopischen Pankreasresektionen beschreiben MABRUT et al. (2005) in über 90% des beobachteten Kollektivs die sichere und einfache Anwendung des Staplers bei niedriger Komplikationsrate.

Die Verwendung des Ultraschalldissektor, der auch in der offenen Pankreaschirurgie bei der distalen Pankreasresektion zum Einsatz kommt (KURODA et al. 1995), wird aber auch immer wieder in Fallbeschreibungen oder kleineren Kollektiven als sichere Methode der laparoskopischen Pankreaslinksresektion angesehen. So beschreiben neben unserer Arbeit (PISTORIUS et al. 1997) auch TIHANYI et al. (1997) die einfache und sichere Anwendung dieses Verfahrens. Ähnlich berichten TAKADA et al. (2004), dass dieses Dissektionsverfahren bei der laparoskopischen Pankreaslinksresektion mit Erhalt der Milz ein vernünftiges und sicheres Verfahren darstellt, wobei sie es besonders bei ödematösen Veränderungen des Parenchyms empfehlen.

Nach unseren Untersuchungen konnten wir am Tiermodell zwei erfolgreiche Dissektionsverfahren demonstrieren. Sowohl für die Durchtrennung des Pankreas mit einem Endostapler, als auch mit einem Ultraschalldissektor ist unserer Meinung nach die Machbarkeit gegeben. Etwas einfacher und schneller in der Durchführung der Dissektion scheint der Endostapler. Doch sollte bei gleicher Sicherheit in der Durchführung die Erfahrung des Chirurgen den Ausschlag geben.

Weitere Analysen, gegebenenfalls große prospektive Studien, sollten die Machbarkeit, den Sinn der laparoskopischen Pankreaslinksresektion, sowie deren optimale Operationsmethode bei selektierten Patienten belegen.

6.6. Diskussion der klinischen Anwendbarkeit

1993 wurde durch GAGNER und POMP zum ersten Mal das laparoskopische Operationsverfahren am Pankreas angewendet (GAGNER et POMP 1994). Dabei wurde erfolgreich eine pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie bei einer 30jährigen Frau mit chronischer Pankreatitis durchgeführt. Laparoskopische Operationen am Pankreas sind seither in den letzten Jahren wenn auch insgesamt selten, so doch immer häufiger zur Anwendung gekommen. Dabei werden heute die Zystogastrostomie, die Enukektion von Insulinomen und das Débridement von Pankreasnekrosen in den Händen erfahrener Laparoskopiker als sinnvolle Indikation gesehen (WEINER et BLANCO-ENGERT 2001).

Bei der Durchführbarkeit laparoskopischer Whipple-Operationen wird von den meisten Autoren gegenüber dem offenen Verfahren laut MORI et al. (2005) kein Benefit gesehen und hat daher bis heute keine breite Anwendung gefunden (HESSE 2006). CUSCHIERI hat in einer neueren Stellungnahme (2006) von einem zweifelhaften Benefit bei dieser Intervention gesprochen. Und auch CROCE et al. (2005) bemerken, dass es bei dieser Intervention deutliche Kontroversen gibt und mahnen zur Vorsicht bei dieser Operationsform. Es wird also bei der laparoskopischen Pankreatoduodenektomie im allgemeinen Zurückhaltung empfohlen.

Was die laparoskopische Pankreaslinksresektion betrifft, so steht sie auch gut 10 Jahre nach der Erstbeschreibung noch am Anfang des klinischen Einsatzes. Dabei ist durch mehrere Fallbeschreibungen (u.a. CUSHIERI et al. 1996; VEZAKIS et al. 1999; FERNANDEZ-CRUZ et al. 2002; AMMORI et al. 2005; AYAV et al. 2005; GIOVARNADI et al. 2005) die Operationsmethode in der Technik und im klinischen Verlauf belegt. Und auch in einer Multicenterstudie (MABRUT et al. 2005) ist die distale Pankreatektomie mit Milzerhalt an 69 Fällen beschrieben.

In unseren Versuchen konnten wir sehen, dass die distale Pankreatektomie im Tiermodell sicher laparoskopisch durchführbar ist und daher Anwendung finden sollte. Der Erhalt der Milz ist gut möglich, wobei sowohl, wie in unseren Versuchen, die Milzgefäße erhalten bleiben können, oder aber der Erhalt der Milz durch die Vasa gastricae breves erreicht werden kann. Für die klinische Anwendbarkeit bleibt festzuhalten, dass die Operationszeit und die Komplikationen mit der Anzahl der Operationen sich deutlich verringerten. Die Operationsform sollte also von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden.

Bei der Frage nach der Indikation zur laparoskopischen Pankreaslinksresektion, orientiert sich diese an den Indikationen zur laparoskopischen Operation anderer Organe, d.h. dass meist nur benigne Erkrankungen behandelt werden. So halten FERNANDEZ-CRUZ et al. (2005) fest, dass laparoskopische Pankreaslinksresektionen Patienten mit entzündlichen Pankreaserkrankungen angeboten werden sollten, ebenso wie bei gutartigen exokrinen und endokrinen Erkrankungen.

Die Rolle der distalen Pankreatektomie bei Malignomen wird dagegen wesentlich zurückhaltender gesehen. Die meisten Autoren sehen ein Malignom als Ausschlussindikation für die Durchführung einer minimal - invasiven Pankreaschirurgie an (SALKY et EDYE 1996). So wird auch bei einer unerwartet intraoperativ festgestellten Malignität zur Konversion geraten (HESSE 2006; MABRUT et al. 2005). Einige Autoren sehen eingeschränkte Indikationen. So empfehlen FERNANDEZ-CRUZ et al. (2005) bei kleineren begrenzten Malignomen, sowie bei lokalisierten muzinös zystischen Karzinomen die laparoskopische Pankreaslinksresektion, berichten aber auch, dass der laparoskopische Zugang bei nachgewiesenen großen Malignomen ungeeignet ist. Von dieser Meinung gibt es nur ganz seltene Abweichungen. So vertreten BÄRLEHNER et al. (2001) die Meinung, dass sie sich einer generellen Ablehnung der laparoskopischen Pankreatektomie bei Malignomen nicht anschließen können und empfehlen die Durchführung auch bei ausgewählten malignen Fällen.

Unserer Meinung nach erscheint die klinische Anwendbarkeit sicher und sinnvoll bei den oben erwähnten benignen Indikationen. Sie sollte aber nur durchgeführt werden in Instituten mit Erfahrung mit Pankreaschirurgie und laparoskopischer Chirurgie. Die Anwendung sollte auch deshalb vorangetrieben werden, um Patienten die Vorteile der minimal - invasiven Chirurgie, nämlich geringerer Blutverlust, weniger Gewebzerstörung, verringerte postoperative Komplikationen und damit insgesamt ein besseres Outcome bei kürzerer Klinikverweildauer, nicht vorzuenthalten.

Wir hoffen, dass mit weiterer technischer Verfeinerung der laparoskopischen Chirurgie pankreasassoziierte Komplikationen wesentlich reduziert werden können und dass die laparoskopische Pankreaslinksresektion, bei ausgesuchten Patienten, das Verfahren der Wahl bei entzündlichen Pankreaserkrankungen und bei benignen Pankreastumoren wird.

Der Anfang der operativen Behandlung mit minimal - invasiver Chirurgie des so genannten "chirurgiefeindlichsten Organs" ist jedenfalls gemacht.

7. Literaturverzeichnis

1. Ammori BJ (2003) Pancreatic surgery in the laparoscopic era. *J Pancreas* **4**(6): 187-197
2. Ammori BJ, El Dhuwaib Y, Ballester P, Augustine T (2005) Laparoscopic distal pancreatectomy for neuroendocrine tumors of the pancreas. *Hepatogastroenterology* **52**: 620-624
3. Anderson DK, Bolman RM, Moylan JA jr. (1980) Management of penetrating pancreatic injuries: subtotal pancreatectomy using the Autosuture stapler. *J Trauma* **20**: 347-349
4. Assalia A, Gagner M (2004) Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg.* **28**(12): 1239-1247
5. Ayav A, Bresler L, Brunaud L, Boissel P (2004) Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. *Langenbecks Arch Surg.* **390**(2):134-140
6. Bärlehner E, Anders S., Schwetling R (2002) Laparoscopic resection of the pancreas; technique an indication. *Dig Surg,* **19**: 507-510
7. Bärlehner E, Anders S, Schwetling R (2001) Die laparoskopische Pankreaslinksresektion an Tumoren. Erste klinische Erfahrungen. *Zentralbl Chir* **126**: 482-485
8. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ, (1992), Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* **79**: 757-760
9. Bailey RW, Zucker KA, Flowers JL, Graham SM, Scovill WA, Imbembo AL (1992), Laparoscopic general surgery: current status and future prospects. *Md Med J.* **41**(7): 605-607
10. Berends FJ, Cuesta MA, Kazermier G et al. (2000) Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* **128**: 386-391
11. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D (1994) Laparoscopic versus open cholecystectomy; hospitalization, sick leave, analgesia and trauma response. *Br J Surg,* **81**: 1362-1365

12. Bellón JM, Manzano L, Bernados L, Honduvilla NG, Larrad A, Bujan J, Ivarez Mon M (1997) Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res.* **29**: 27-34
13. Borden EC, Chin P (1994) Interleukin-6: A cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. *J Lab Clin Med.* **123**: 824-829
14. Brundt LM, Quasebarth MA, Dunnegan DL, Soper NJ (2001) Outcomes analysis of laparoscopic cholecystectomy in extremely elderly. *Surg Endosc.* **15**(7): 700-705
15. Croce E, Olmi S, Bertolini A, Magnone S (2005) Laparoscopic surgery of pancreatic cancer: state of the art. *Hepatogastroenterology* **52**(66): 1889-1894
16. Cuschieri A (2006) Laparoscopic surgery in Europe. Where are we going? *Cirurgia Espanola* **9**(1):10-21
17. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, van Spreeuwel J (1996) Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg.* **223**(3): 280-285
18. Decker D, Lindemann C, Low A, Bindlingmaier F, Hirner A, von Ruecker A (1997) Veränderung der Zytokinkonzentration (IL-6, IL-8, IL-1 RA) und der zellulären Expression von Membranmolekülen (CD25, CD30, HLA-DR) nach operativem Trauma. *Zentralbl Chir.* **122**: 157-164
19. Di Vita G, Sciume C, Milano S, Patti R, Lauria GL, Di Bella G, Caruso R, Leo P, Cillari E (2001) Inflammatory response in open and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* **72**(6): 669-674
20. Dominguez-Munoz JE, Villanueva A, Larino J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J, Iglesias-Garcia J (2006) Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **18**(1): 79-83
21. Dubois F, Berthelot G, Levard H (1991) Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience. *Surg Laparoscop Endosc.* **1**: 52-57

22. Duswald KH, Jochum M, Schramm W, Fritz H (1985) Released granulocyte elastase: an indicator of pathobiochemical alterations in septicaemia after abdominal surgery. *Surgery* **98**: 1334-1340
23. Edwin B, Mala T, Mathisen O, Gladhaug I, Buanes T, Lunde OC, Soreide O, Bergan A, Fosse E (2004) Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome. *Surg Endosc* **18**(3): 407-411
24. Ertel W, Jarrar D, Jochum M, Thiele Y, Kenney J, Feist E, Schildberg FW (1994) Enhanced release of elastase is not concomitant with increased secretion of granulocyte-activating cytokines in whole blood from patients with sepsis. *Arch Surg.* **129**: 90-98
25. Fabre JM, Dulucq JL, Vacher C, Lemoine MC, Wintringer P, Nocca D, Burgel JS Domergue J (2002) Is laparoscopic left pancreatic resection justified? *Surg Endosc.* **16**(9):1358-1361
26. Fernandez-Cruz L, Cesar-Borges G, Lopez-Boado MA, Orduña D, Navarro S (2005) Minimally invasive surgery of the pancreas in progress. *Langenbecks Arch Surg.* **390**: 342-354
27. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Astudillo E, Pantoja JP, Uzcategui E, Navarro S (2002) Laparoscopic pancreatic surgery in patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc.* **16**(6):996-1003.
28. Fernandez-Cruz L, Herrera M, Saenz A, Pantoja JP, Astudillo E, Sierra M, (2001) Laparoscopic pancreatic surgery in patients with neuroendocrine tumors; indications and limits. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* **15**(2): 161-175
29. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warschaw AL (1995) Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg.* **130**(3): 295-299
30. Fitzgibbons RJ Jr, Gardner GC (2001) Laparoscopic surgery and the common bile duct. *World J Surg.* **25**(10): 1317-1324
31. Fitzgibbons TJ, Yellin AE, Maruyama MM, Donovan AJ (1982) Management of the transected pancreas following distal pancreatectomy. *Surg Gynecol Obstet* **154**: 225-31
32. Frey C, Child C, Fry W (1976) Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg.* **184**(4): 403-414

33. Gagner M, Inabnet WB, Biertho L, Salky B (2004) Laparoscopic pancreatectomy A series of 22 patients, *Ann Chir.* **129**(1): 2-7; discussion 8-10
34. Gagner M, Pomp A, Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc.* 1994. **8**: 408-410
35. Gagner M, Pomp A, Herrera MF (1996) Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* **120**: 1051-1054
36. Gentileschi P, Gagner M. (2001) Laparoscopic pancreatic resection. *Chir Ital.* **53**(3): 279-289
37. Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC (1988) Induction of rat acute-phase proteins by interleukin-6 in vivo. *Eur J Immunol.* **18**: 717-721
38. Giovannadi RO, Giovannadi HJ, Fontana CA, Kuhn F, Kalil AN (2005) Laparoscopic distal pancreatectomy for insulinoma with preservation for the spleen. *Hepatogastroenterology.* **52**: 261-263
39. Goletti O, Celona G, Monzani F, Caraccio N, Zocco G, Lippolis PV, Battini A, Seccia M, Cavina E (2003) Laparoscopic treatment of pancreatic insulinoma. *Surg Endosc.* **17**(9): 1499
40. Han HS, Min SK, Lee HK, Kim SW, Park YH (2005) Laparoscopic distal pancreatectomy with preservation of the spleen and splenic vessels for benign pancreas neoplasm. *Surg Endosc.* **19**(10): 1367-1369
41. Hanly EJ, Medoza-Sagaon M, Hardacre JM, Murata K, Bunton TE, Herremansuquet K, Poulouse BK, Salamini MA (2004) New Tools for laparoscopic division of the pancreas. A comparative animal study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* **14**: 53-60
42. Harvey MH, Cahill J, Wastell C (1992) Laparoscopic general surgery. *Br J Hosp Med.* **47**(9): 655-662
43. Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* **265**: 621-636
44. Hesse U (2006) Die laparoskopische Pankreasresektion. *Zentralbl Chir* **131**: 162-166

45. Hildebrandt U, Kessler K, Pistorius G, Lindemann W, Ecker KW, Feifel G, Menger MD (1999) Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopic assisted and open resections in Crohn`s disease. *Dis Colon Rectum*. **42**: 1480-1486
46. Hildebrandt U, Kessler K, Pluscyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD (2003) Comparison of surgical stress between laparoscopic an open colonic resections. *Surg Endosc*. **17**(1): 242-246
47. Holub Z, Jabor A, Fischlova D, Palasek V, Shomani A. (1999) Evaluation of perioperativ stress after laparoscopic and abdominal hysterectomy in premalignant and malignant disease of the uterine cervix and corpus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. **26**(1): 12-5
48. Hu C, Cheang A, Retnam L, Yap EH (2003) A simple technique for blood collection in the pig. *Lab Anim*. **27**: 364-367
49. Iihara M, Obara Takao (2003) Recent advances in minimally invasive pancreatic surgery. *Asian J Surg*. **26**(2): 86-91
50. Jacobi CA, Wenger F, Opitz I, Müller JM (2002) Immunologic changes during minimally invasive surgery. *Dig Surg*. 2002 **19**: 459-463
51. Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJD, Shenkin A, Green CJ, Carli F (1994) Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. **81**: 127-131
52. Jaikumar S, Kim DH, Kam AC (2002) History of minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery*. **51**(5Suppl): S1-14
53. Kaneko H, Takagi S, Shiba T (2002) The current state of laparoscopic surgery for abdominal parenchymatous organs. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. **103**(10): 746-751
54. Kano N, Kusanagi H, Yamada S, Kasama K, Ota A (2002) Laparoscopic pancreatic surgery: its indications and techniques: from the viewpoint of limiting the indications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. **9**(5): 555-558

55. Kessler KM (2000) Evaluierung des Operationstraumas bei laparoskopisch assistierten Kolonresektionen. Medizinische Dissertation Universität des Saarlandes.
56. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundquist, KG, Thorne A (1999) Diminished interleukin-6 and C-reaktive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* **43**: 325-327
57. Kuroda Y, Tanioka Y, Suzuki Y, Ku Y, Saitoh Y (1995) Distal pancreatectomy using the ultrasonic dissector. *J Am Coll Surg.* **180**(6): 737-738
58. Kushner I, Feldman G (1978) Control of the acute phase response. *J Exp Immunol* **100**: 452-456
59. Lansing PB, Browder IW, Harkness SO, Kitahama A (1983) Staple closure of the pancreas. *Am Surg.* **49**: 214-217
60. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ (1999) Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* **229**(5): 693-698
61. Mabrut JY, Boulez J, Peix JL, Gigot JF, Gouillat C, De La Roche E, Adham M, Ducerf C, Baulieux J. (2003) Laparoscopic pancreatic resections. *Ann Chir.* **128**(7):425-32
62. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, Bassi C et altera (2005) Laparoscopic pancreatic resection: Results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery.* **137**: 597-605
63. Mahon D, Allen E, Rhodes M (2002) Laparoscopic distal pancreatectomy. Three cases of insulinoma. *Surg Endosc.* **16**(4): 700-702
64. Masson B, Sa-Cunha A, Laurent C, Rault A, Collet D (2003) Laparoscopic pancreatectomy: report of 22 cases. *Ann Cir.* **128**(7): 452-256
65. Mori T, Abe N, Suiyama M, Atomi Y (2002) Laparoscopic hepatobiliary and pancreatic surgery: an overview. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* **9**(6): 710-722
66. Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y (2005) Laparoscopic pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* **12**(6): 451-455

67. Nuytinck JKS, Goris RJA, Redl H, Schlag G, Van Munster PJJ (1986) Posttraumatic complications and inflammatory mediators. *Arch Surg.* **121**: 886-890
68. Olinger A, Hildebrandt U, Vollmar B, Feifel G, Mutschler W, Menger MD (1999). Laparoscopic-transperitoneal and lumboscopic-retroperitoneal surgery of the spine. Developments from animal experiments for use in clinical practice. *Zentralbl Chir.* **124**(4):311-317
69. Olinger A, Hildebrandt U, Pistorius G, Lindemann W, Menger MD (1996) Laparoscopic 2-level fusion of the lumbar spine with Bagby and Kuslich implants. *Chirurg.* **67**(4): 348-350
70. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H. (1992) Interleukin-6 as a new indikator of inflammatory status: Detection of serum leveles of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery.* **111**: 201-209
71. Ordemann J, Jakobi C, Schwenk W, Stösslein R, Müller JM (2001) Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - Results of a prospective and randomized trial. *Surg Endosc.* **15**: 600-608
72. Papachristou GI, Whitcomb DC (2005) Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* **25**(1): 17-37
73. Pistorius G (1991) Methodische und operationstechnische Voraussetzungen der Pancreastransplantation im Tierexperiment. Medizinische Dissertation Universität des Saarlandes.
74. Pistorius GA, Schüder G, Hildebrandt U, Lellig C, Reitnauer K, Menger MD (1997) Laparoscopic distal pancreatectomy in pig using ultrasonic dissector device. *Min Invas Ther Allied Technol.* **6**: 128-131
75. Pistorius GA, Schüder G, Hildebrandt U, Plusczyk T (1995) Experimenteller Ansatz zur laparoskopischen Pankreaslinksresektion unter Erhalt der Milz. *Zentralbl Chir.* **120**: 405-408
76. Pistorius GA, Schüder G, Lellig C, Hildebrandt U, Reitnauer K (1996) Laparoskopische Pankreaslinksresektion am Schwein mit Ultraschalldissektor. *Acta Chir Austriaca.* **28** (Supplement 127): 25-26

77. Rau B, Schilling MK, Beger HG (2004) Laboratory markers in severe acute pancreatitis. *Dig Dis.* **22**: 247-257
78. Redmond HP, Watson WG, Houghton T, Condrón C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D (1994) Immune function in patients undergoing open vs. laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* **129**: 1240-1246
79. Reiner M, Pertsemilides D (2001) Laparoscopic pancreatic resection: single-institution experience of 19 patients. *J Am Coll Surg.* **193**(3): 281-287
80. Reynolds W Jr. (2001) The first laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparoendosc Surg.* **5**(1): 89-94
81. Rieger R, Wayand W (1993) Pancreoduodenectomy with stapling device. *Br J Surg.* **80**: 1183
82. Salky BA, Edey M (1996) Laparoscopic pancreatectomy, *Surg Clin North Am.* **76**: 539-545
83. Sawyer R, Frey C (1994) Is there still a role for distal pancreatectomy in surgery for chronic pancreatitis? *Am J Surg.* **168**: 6-9
84. Schumpelick V, Junge K, Klinge U, Conze J (2006) Narbenhernie - Pathogenese, Klinik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt.* **39**: A2553-A2558
85. Schwenk W, Jacob C, Mansmann U, Böhm B, Müller, JM (2000) Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - Results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg.* **385**: 2-9
86. Shimizu S, Tanaka M, Konomi H, Mizumoto K, Yamaguchi K (2004) Laparoscopic pancreatic surgery: current indications and surgical results. *Surg Endosc.* **18**(3): 402-406
87. Safioleas M, Stamatakis MK, Mouzopoulos GJ, Manti C, Iannescu R, Skandalakis P, Kostakis A (2006) Changes of CPK and CPK-MB levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Chirurgia (Bucur).* **101**(4): 401-405
88. Soper NJ, Brunt M, Kerbl K (1994) Laparoscopic general surgery. *New Engl J Med.* **330**: 409-419

89. Soper NJ, Brunt LM, Dunnegan DL, Meininger TA (1994). Laparoscopic distal pancreatectomy in a porcine model. *Surg Endosc.* **8**(1): 57-61; discussion 60-61
90. Sussmann LA, Christie A, Whittle DE. (1996) Laparoscopic excision of pancreas including insulinoma. *Aust NZ J Surg* **36**: 414-16
91. Tabeling R, Gregory P, Kamphues J (1999) Studies on nutrient digestibilities (pre-caecak and total) in pancreatic duct ligated pigs and the effects of enzyme substitution. *J Anim Physiol Anim Nutr.* **82**: 251-263
92. Tagaya N, Kasama K, Suzuki N, Taketsuka S, Horie K, Furihata M, Kubota K (2003) Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature. *Surg Endosc.* **17**(2): 201-206
93. Takada M, Ichihara T, Toyama H, Suzuki Y, Kuroda Y (2004) Retroperitoneoscopic laparoscopic distal pancreatectomy with spleen salvage. *Hepatogastroenterology.* **52**(58): 925-927
94. Tanaka H, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T (1991) Role of granulocyte elastase in tissue injury in patients with septic shock complicated by multi-organ failure. *Ann Surg.* **213**: 81-85
95. Tihanyi TF, Morvay K, Nehez L, Winternitz T, Rusz Z, Flautner LE (1997) Laparoscopic distal resection of the pancreas with the preservation of the spleen, *Acta Chir Hung.* **36**(1-4): 359-361
96. Vezakis A, Davides D, Larvin M, McMahon MJ. (1999) Laparoscopic surgery combined with preservation of the spleen for distal pancreatic tumors. *Surg Endosc.* **13**(1): 26-29
97. Volk HD, Keyssler G, Burmester GR (1998) Cytokines and cytokine receptors. In: Thomas L, ed: *Clinical laboratory diagnostics use and assement of clinical laboratory results.* Frankfurt/Main: TH-Books-Verlag. 764-773
98. Volk HD, Reinke P, Döcke WD (1999) Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? when to assess? *Eur J Surg.* **584**: 70-72
99. Walker CBJ, Bruce DM, Heyes SD, Gough DB, Binnie NR, Erimin O (1999) Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subjects following minimal access surgery. *Am J Surg.* **177**: 48-54

100. Warshaw AL (1988) Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. Arch Surg. **123**(5): 550-553
101. Warshaw A (1997) Letter to the editor. Techniques of preserving the spleen with distal pancreatectomy. Surgery. **121**: 974
102. Watanabe Y, Sato M, Kikkawa H, Shiozaki T, Yoshida M, Yamamoto Y, Kawachi K. (2002) Spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy for cystic adenoma. Hepatogastroenterology. **49**(43):148-52
103. Weiner R, Blanco-Engert R (2001) Laparoskopische Eingriffe am Pankreas - Sinn oder Unsinn ? Chirurgische Allgemeine Zeitung. 301-5
104. Ueno T, Oka M, Nishihara K, Yamamoto K, Nakamura M, Yahara N, Adachi T (1999) Laparoscopic distal pancreatectomy with preservation of the spleen. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. **9**(4): 290-293
105. Young B, Gleeson M, Cripps AW (1991) C - reactive protein: A critical review. Pathology. **23**: 118-124
106. Zanella AJ, Mendl MT (1992) A fast and simple technique for jugular catheterization in adult sows. Lab anim. **26**: 211-213
107. Zieren J, Jacobi CA, Wenger FA, Volk HD, Müller JM (2000) Fundoplication a model for immunologic aspects of laparoscopic and conventional surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tec A. **10**: 35-40

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Georg Pistorius (ehemals Klinik für allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikum des Saarlandes) für die Bereitstellung des Themas, für die jederzeit bereitwillige Unterstützung, Betreuung und Hilfestellung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für die freundliche Zusammenarbeit. Sein anhaltendes Vertrauen und stetige Ermunterung haben auch nach schwieriger Zeit letztlich im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. med. Menger danke ich für die aktive Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit. Außerdem danke ich seinen Mitarbeitern des Institutes für klinisch-experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes für die vielseitige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und Betreuung der Tiere. Speziell möchte ich mich hier für die labortechnische Unterstützung bedanken, insbesondere bei Frau Beate Wolf für die Interleukin-6-ELISA-Auswertung.

Frau Dr. med. Karin Reitnauer (ehemals Institut für allgemeine und spezielle Pathologie der Universität des Saarlandes) danke ich für die histologische Aufarbeitung der Absetzungsfläche der Resektate.

Schließlich möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich stets ermuntert haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

Meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung und ihr Vertrauen das Studium der Medizin und diese Arbeit ermöglicht haben, möchte ich ganz besonders danken.

Meine Ehefrau Claudia hat mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ihre moralische Unterstützung und ihre positive Einstellung trugen im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit bei. Deshalb gilt ihr mein größter Dank.

9. Lebenslauf

Name: Lellig, Christian
Geburtsdatum und -ort: 13. Juli 1970 in Merzig
Vater: Klaus Lellig
Mutter: Dorothea Lellig, geb. Anton
Staatsangehörigkeit: deutsch
Anschrift: Ockfener Straße 34, 54439 Saarburg
Verheiratet mit: Lellig, Claudia geb. Hallebach (*04.09.1977)
seit 13.07.2001
Kind: Lellig, Florian (*02.10.2005)

Ausbildung:

1990	Abitur
ab 1991	Studium der Humanmedizin Universität des Saarlandes / Homburg
1993	Ärztliche Vorprüfung
1994	1. Staatsexamen
1998	2. Staatsexamen
1999	3. Staatsexamen
2005	Anerkennung als Facharzt für Allgemeinmedizin durch die Bezirksärztekammer Trier

Praktisches Jahr 1998-1999:

1. Terial: Anästhesie	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2. Terial: Chirurgie	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
3. Terial: Innere Medizin	Knappschafts-Krankenhaus Sulzbach/Saar

Berufsweg:

Ab 15. August 1999	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier
Ab 1. März 2003	Gemeinschaftspraxis Maruhn, Waldrach
Ab 1. Oktober 2004	Praxis Dr. Theiß, Saarburg
Ab 1. April 2005	Gemeinschaftspraxis Dr. Wagner, Saarburg
Seit 1. Januar 2006	Niedergelassener Arzt in allgemeinärztlicher Praxis in Saarburg

10. Publikationen

Die Daten und Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden Zeitschriften veröffentlicht:

1. Pistorius, Georg; Schüder, Gerhard; Hildebrandt, Ulrich; Lellig Christian; Reitnauer, Karin; Menger, Michael D. (1997) Laparoscopic distal pancreatectomy in pig using ultrasonic dissector device; Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies. **6**: 128-131
2. Pistorius, Georg; Schüder, Gerhard; Lellig, Christian; Hildebrandt, Ulrich; Reitnauer, Karin (1996) Laparoskopische Pankreaslinksresektion am Schwein mit Ultraschalldissektor. Acta chirurgica Austriaca. **28** (Supplement 127): 25-26
3. Pistorius, Georg; Schüder, Gerhard; Hildebrandt, Ulrich; Lellig, Christian; Plusczyk, Thorsten. (1995) Sufficient division of pancreas in laparoscopic resection in the pig: linear stapler. Surgical Endoscopy **5**: 596
4. Pistorius, Georg; Schüder, Gerhard; Hildebrandt, Ulrich; Lellig, Christian; Reitnauer, Karin (1995) Laparoskopische Pankreaslinksresektion unter Erhalt der Milz. Langenbecks Archiv für Chirurgie. 7-11

Außerdem wurden Daten dieser Arbeit auf dem dritten europäischen Chirurgen-Kongress der European Association For Endoscopic Surgery (EAES) am 15. Juni 1995 in Luxemburg vorgestellt. Titel: Sufficient division of pancreas in laparoscopic resection in the pig: linear stapler. Autoren: Pistorius, Georg; Schüder, Gerhard; Hildebrandt, Ulrich; Lellig, Christian; Plusczyk, Thorsten.