

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Chirurgische Klinik A

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Dietrich Röher

Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen

Eine retrospektive Studie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Kerim Beseoglu

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. H.-M. Raab
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Gross-Weege
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Germing

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	3
II.	Abbildungsverzeichnis.....	5
III.	Tabellenverzeichnis.....	6
IV.	Abkürzungsverzeichnis.....	8
V.	Literaturverzeichnis.....	60
Einleitung.....		9
1. Material und Methoden		
1.1	Verfügbare Daten.....	11
1.2	Einschlußkriterien.....	11
1.3	Ausschlußkriterien.....	12
1.4	Verteilung der Indikationen für die Splenektomie der Gruppe 1.....	12
1.5	Ausgewertete Daten.....	13
2. Jahresverteilung der Splenektomien		
2.1	Jahresverteilung der erfaßten Splenektomien.....	15
2.2	Jährliche Anzahl der Splenektomien bei verschiedenen hämatologischen Diagnosen.....	16
3. Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen		
3.1	Altersverteilung bei Männern.....	18
3.2	Altersverteilung bei Frauen.....	19
3.3	Geschlechtsverteilung.....	21
3.4	Durchschnittliche Milzgewichte.....	22
3.5	Durchschnittliche Milzgröße.....	23
3.6	Milzgewicht und Milzgröße bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen.....	25
3.7	Postoperative Aufenthaltsdauer in der Klinik.....	26
3.7.1	Liegedauer bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen.....	27
3.8	Intra- und postoperative Komplikationen bei Splenektomie aufgrund hämatologischer Indikation.....	28
3.8.1	Komplikationen mit folgendem Exitus letalis.....	30
3.8.2	Sonstige hämatologische Diagnosen.....	30
4. Splenektomie bei Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura		
4.1	Einleitung.....	31
4.2	Die idiopathische thrombozytopenische Purpura.....	31
4.2.1	Definition.....	31
4.2.2	Behandlungsformen der ITP.....	32
4.3	Darstellung des betrachteten Kollektives der ITP-Patienten.....	33
4.4	Prä-operative medikamentöse Therapie der ITP-Patienten.....	34
4.5	Zeitraum zwischen Diagnose und Operation bei ITP-Patienten.....	35
4.6	Splenektomie bei ITP – Zwei operative Ansätze.....	37
4.6.1	Operationstechnik.....	37
4.6.2	Operationsdauer.....	38
4.6.3	Komplikationen intra- und postoperativ.....	39
4.6.4	Postoperative Aufenthaltsdauer.....	40

4.7	Langzeit-Beobachtung der splenektomierten ITP-Patienten.....	40
4.7.1	Einleitung.....	40
4.7.2	Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei den splenektomierten ITP-Patienten.....	41
4.7.3	Langzeitentwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP....	43
4.7.4	Todesfälle nach Splenektomie.....	45
4.7.5	Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Patientengruppen.....	46
5.	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	
5.1	Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen.....	49
5.2	Perioperative Komplikationen.....	52
5.3	Postoperative Liegedauer.....	53
5.4	Splenektomie als Therapie der ITP.....	54
6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	58

II. Abbildungsverzeichnis

2. Jahresverteilung der Splenektomien

Abb. 2.1	Jahresverteilung der Splenektomien für hämatologische Patienten (n=106).....	15
Abb. 2.2	Graphische Darstellung der jährlichen Splenektomien aufgeschlüsselt nach Diagnose für n=106.....	16

3. Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen

Abb. 3.1	Mittelwerte der Patientenalter bezogen auf die Grunderkrankung bei Männern (n=45) mit Darstellung der minimalen und maximalen Werte.....	18
Abb. 3.2	Mittelwerte der Patientenalter bezogen auf die Grunderkrankung bei Frauen (n=53) mit Darstellung der minimalen und maximalen Werte.....	20
Abb. 3.3	Geschlechtsverteilung auf die einzelnen Diagnosen bei Splenektomie wegen hämatologischer Erkrankung.....	21
Abb. 3.4	Darstellung des Milzdurchschnittsgewichts bezogen auf die Diagnose mit Minimum- und Maximumgewicht für n=92.....	22
Abb. 3.5	Durchschnittliche Milzgröße in cm ³ bei verschiedenen Diagnosen mit Darstellung der Minimal- und Maximalgrößen für n=93.....	24
Abb. 3.6	Durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen, aufgetragen nach Diagnose für n=97.....	26

4. Splenektomie bei Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura

Abb. 4.1	Patienten mit ITP nach Alter und Geschlecht bei Diagnose für n=47.....	33
Abb. 4.2	Medikamentöse Therapieansätze bei ITP-Patienten prä-operativ für n=46.....	34
Abb. 4.3	Dauer zwischen Diagnose und Operation nach Jahr der Diagnose in Monaten für n=47.....	36
Abb. 4.4	Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP mit Mittelwert, Minimum und Maximum für n=47.....	41
Abb. 4.5	Thrombozytenanstieg postoperativ mit Angabe des Anteils am Gesamtkollektiv (n=47) in Prozent.....	42
Abb. 4.6	Prozentualer Anteil der Patienten mit Vollremission, Teilremission und ohne Remission für n=31.....	43
Abb. 4.7	Direkt postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen für die Gruppe <i>Vollremission, Teilremission</i> und <i>keine Remission</i>	47

III. Tabellenverzeichnis

1. Material und Methoden

Tab. 1.1	Indikationsgruppen der Splenektomien der Jahre 1988 bis 1999.....	11
Tab. 1.2	Indikationen der Gruppe 1.....	12

2. Jahresverteilung der Splenektomien

Tab. 2.1	Tabellarische Auflistung der jährlichen Splenektomien aufgeschlüsselt nach Diagnose für n=106.....	16
----------	--	----

3. Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen

Tab. 3.1	Mittleres Patientenalter, Standardabweichung und Altersspanne bei Männern bei verschiedenen Diagnosen.....	19
Tab. 3.2	Mittleres Patientenalter, Standardabweichung und Altersspanne bei Frauen bei verschiedenen Diagnosen.....	20
Tab. 3.3	Tabellarische Darstellung des durchschnittlichen, minimalen und maximalen Milzgewichtes in Gramm, sowie der Standardabweichung für n=92.....	23
Tab. 3.4	Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen, minimalen und maximalen Milzgröße in cm ³ , sowie der Standardabweichung für n=93.....	24
Tab. 3.5	Tabellarische Darstellung des Milzgewichtes und der Milzgröße bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen.....	25
Tab. 3.6	Tabellarische Darstellung der mittleren, minimalen und maximalen Liegedauer in Tagen, sowie der Standardabweichung für n=97.....	27
Tab. 3.7	Liegedauer bei hämatologischen Einzelfällen.....	27
Tab. 3.8	Intra- und postoperative Komplikationen bei Splenektomie aufgrund hämatologischer Indikation für n=106.....	28
Tab. 3.9	Häufigkeit und Art der Komplikationen bei Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen.....	29

4. Splenektomie bei Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura

Tab. 4.1	Patienten mit ITP nach Geschlecht und Alter bei Diagnose für n=47.....	33
Tab. 4.2	Medikamentöse Therapieansätze bei ITP-Patienten prä-operativ für n=46.....	34
Tab. 4.3	Monate zwischen Diagnose und Operation im Mittel nach Jahren mit jährlicher Patientenzahl für n=47.....	36
Tab. 4.4	OP-Dauer in Minuten bezogen auf die OP-Technik für n=47.....	38
Tab. 4.5	Perioperative Komplikationen bei ITP-Patienten nach Operationstechnik für n=47.....	39
Tab. 4.6	Postoperative Liegedauer in Tagen bezogen auf die OP-Technik für n=47.....	40

Tab. 4.7	Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP mit Mittelwert, Minimum und Maximum für n=47.....	41
Tab. 4.8	Absoluter Anteil der Patienten mit Vollremission, Teilremission und ohne Remission für n=31.....	44
Tab. 4.9	Direkt postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen für die Gruppe <i>Vollremission, Teilremission</i> und <i>keine Remission</i>	47

IV. Abkürzungsverzeichnis

CML	Chronisch-myeloische Leukämie
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
M.	Morbus
Max	Maximum
MH	Morbus Hodgkin
Min	Minimum
Mittel	Mittelwert
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MW	Mittelwert
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OMF	Osteomyelofibrose
OMS	Osteomyelosklerose
OPSI	Engl.: Overwhelming Post-Splenectomy Infection
PV	Polycythämia vera
Sph	Sphärozytose
Stabw	Standardabweichung
Tha	Thalassämie
Thr	Thrombozyten

Einleitung

Die Milz erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben im menschlichen Organismus und ist als größtes lymphatisches Organ von hoher Bedeutung für die Entfernung von Antigenen aus dem Blut, für die Bildung von Lymphozyten, während der hepatolienalen Phase in der Fetalzeit für die Bildung von Erythrozyten, sowie für die sogenannte Blutmauserung, d. h. die Entfernung von überalterten Erythrozyten aus dem Blut. Des weiteren dient die Milz als Speicher für Thrombozyten. Etwa 30 % aller Blutplättchen werden in der Milz gelagert und können durch Adrenalinausschüttung freigesetzt werden. Im Gegensatz zu vielen Säugetieren kann die menschliche Milz nur etwa 150 – 200 ml Blut speichern und dient daher vor allem der Immunabwehr.

Die Milz hat ein Gewicht von ca. 170 g nach Ausbeutung und eine Größe von ca. 4 x 7 x 11 cm, was einem Volumen von etwa 300 cm³ entspricht. Sie liegt intraperitoneal im linken oberen Abdomen mit ihrer *Facies gastrica* dem Magen an, mit der *Facies colica* der linken Kolonflexur an und mit der *Facies renalis* der linken Niere an. Im Bereich des Milzhilus, er liegt an der Grenze zwischen der *Facies gastrica* und der *Facies renalis*, treten die versorgenden Gefäße in die Milz ein, bzw. aus. Dabei liegt die *Arteria splenica* kranial der *Vena splenica*.

Mit dem *Ligamentum gastrosplenicum* als kraniale Fortsetzung des *Omentum majus* ist die Milz an der großen Kurvatur des Magen befestigt. Das *Ligamentum splenorenale* verbindet den Milzhilus mit der dorsalen Bauchwand, dem Zwerchfell und dem Pankreasschwanz. In ihm verlaufen die *A. und V. splenica*.

Histologisch betrachtet ist die Milz von einer kollagenfaserigen Kapsel umgeben, die von außen mit Peritonealepithel umgeben ist. Von der Organkapsel aus durchsetzte grobe, unregelmäßig gestaltete Bindegewebszüge das Organ, die sogenannten *Milztrabekel*. Die Räume zwischen den Trabekeln und der Kapsel ist mit retikulärem Bindegewebe ausgefüllt, das von zahlreichen Blutgefäßen durchzogen ist. Dieses weiche retikuläre Gewebe wird als *rote Milzpulpa* bezeichnet. Um die Blutgefäße der roten Milzpulpa liegen periarterielle Lymphscheiden, die vor allem T-Lymphozyten (T-Helferzellen und T-Suppressorzellen) enthalten. Daneben werden die feinen Pulpaarterien von *Milzfollikeln* umgeben, netzartig zusammen liegenden Retikulumzellen zwischen denen vor allem B-Lymphozyten liegen. Außerdem sind die Milzkapillaren jeweils über kurze Strecken von Schweigger-Seidelschen Hülsen umgeben, welche Makrophagen und Histiozyten enthalten.

Wie oben schon angedeutet besteht die Hauptaufgabe der Milz beim Menschen in der Immunabwehr. Über den Kontakt von im Blut zirkulierenden Antigenen mit den immunkompetenten Zellen in der Milz wird eine Proliferation und Ausreifung von Abwehrzellen vermittelt. Insbesondere kapseltragende Bakterien, wie z. B. Pneumokokken können sogar direkt über die phagozytosefähigen Zellen der Milz zerstört werden, da sie sich aufgrund ihrer Größe im Trabekelwerk des Organs verfangen. In der Kindheit und Jugend trägt die Milz entscheidend zur Ausreifung des Immunsystems bei.

Bei Erkrankungen, die die zellulären Bestandteile des Blutes betreffen kann die Milz in Mitleidenschaft gezogen werden. Dies ist insbesondere bei bösartigen lymphatischen oder leukämischen Krankheiten der Fall. Hier ist die Milz entweder direkt als Aufenthaltsort von Krebszellen betroffen (z.B. Morbus Hodgkin mit primärem oder sekundärem Milzbefall, Ann Arbor-Stadium III₁) oder es kommt infolge der veränderten Zusammensetzung des Blutes und dem hohen Zellabbau in der Milz zu einer sekundären Anschwellung (Splenomegalie) der Milz (z. B. bei der chronischen lymphatischen Leukämie). Bei anderen Erkrankungen, z. B. den chronisch-myeloproliferativen Syndromen, kann es aufgrund der massiv erhöhten

Zellzahlen im Blut zu rezidivierenden Thrombembolien kommen, welche zu Milzinfarkten und konsekutiv zur Splenomegalie führen.

Auch bei Störungen im Bereich der Erythrozytenfunktion kann es zu einer Veränderung der Milz kommen. Ist die Elastizität der roten Blutkörperchen aufgrund eines erblichen Enzymdefektes eingeschränkt (z. B. Sphärozytose), so kommt es zu einem erhöhten Abbau in der Milz, welcher sekundär zu einer Milzvergrößerung führt.

Schließlich kann die Milz auch als Entstehungsort von bestimmten Antikörpern fungieren, die z. B. gegen die Thrombozyten des eigenen Organismus gerichtet sind (Idiopathische Thrombozytische Purpura).

Dieser häufigen Beteiligung der Milz an systemischen hämatologischen Erkrankungen muß in jedem Therapiekonzept Rechnung getragen werden. Eine häufig angewandte therapeutische Option ist die Entfernung der Milz, bei einigen Erkrankungen zur Entfernung der Ursache, in anderen Fällen zur Minderung der Symptome, wie Schmerzen oder anderen abdominellen Problemen. Des Weiteren wird die Milz bei einigen Erkrankungen zu diagnostischen Zwecken im Rahmen einer Staging-Untersuchung entfernt.

In dieser Arbeit soll ein Patientenkollektiv retrospektiv hinsichtlich der Auswirkung der Splenektomie untersucht werden. Alle diese Patienten unterzogen sich aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankungen einer Milzentfernung in der Chirurgischen Klinik A der Medizinischen Einrichtung der Universität Düsseldorf in den Jahren 1988 bis 2000.

Zunächst sollen die perioperativen Umstände und Verläufe gegeneinander dargestellt und bewertet werden. Im folgenden werden für eine hämatologische Erkrankung, die idiopathische thrombozytopenische Purpura, die postoperativen Langzeitverläufe erfaßt und bewertet. Am Ende dieser Arbeit werden die gewonnenen Erkenntnisse aus diesem Kollektiv mit den Erfahrungen aus anderen Kollektiven verglichen und in einer Diskussion die Splenektomie als Therapieoption der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura bewertet.

1. Material und Methoden

1.1 Verfügbare Daten

Im Zeitraum 1988 bis 1999 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf 381 Splenektomien durchgeführt.

Diese Splenektomien lassen sich in vier Gruppen bezüglich der Indikation zur Operation unterteilen.

Diese Gruppen sind:

Gruppe 1	Hämatologische Indikation	Splenektomie aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung, wie z. B. ITP oder M. Hodgkin.
Gruppe 2	Sonstige Indikation	Splenektomie wegen primär die Milz betreffender Erkrankung, wie z. B. Milzzyste oder Milzabszeß
Gruppe 3	Nebeneingriff	Splenektomie z. B. bei Tumoroperation im Bauchraum (Magen-Carcinom, Pankreas-Carcinom, etc.) oder bei intraoperativer Verletzung der Milz.
Gruppe 4	Traumatische Indikation	Entfernung der Milz aufgrund einer Schädigung (meist Ruptur) traumatischer Genese

Die Zahl aller Splenektomien der Jahre 1988 bis 1999 verteilt sich folgendermaßen auf die Indikationsgruppen.

Indikation	Absolut	Prozent
Hämatologisch	128	34
Sonstiges	33	9
Nebeneingriff	178	46
Traumatisch	42	11
Summe	381	

Tab. 1.1: Indikationsgruppen der Splenektomien der Jahre 1988 bis 1999

1.2 Einschlußkriterien

Aufgenommen in diese Arbeit wurden Patienten, wenn die Splenektomie aufgrund einer hämatologischen Erkrankung durchgeführt wurde. Dies sind die Patienten aus der **Gruppe 1**.

1.3 Ausschlußkriterien

In diese retrospektive Studie wurden Patienten, auf die die folgenden Kriterien zutrafen, nicht aufgenommen:

- Splenektomie bei sonstiger Indikation → **Gruppe 2**
- Splenektomie als Nebeneingriff → **Gruppe 3**
- Splenektomie aufgrund Milztrauma → **Gruppe 4**
- Kinder unter 14 Jahren.
- Patienten, deren Akten zu unvollständig für eine Auswertung waren.

1.4 Verteilung der Indikationen für die Splenektomie der Gruppe 1

Die einzelnen Indikationen der Gruppe der aus hämatologischen Gründen Splenektomierten sollen in der folgenden Tabelle dargestellt werden.

Diagnose	Anzahl absolut	Prozent
ITP	47	44
M. Hodgkin	13	12
Sphärozytose	11	10
NHL	8	8
CML	6	6
OMF/OMS	6	6
Polycythämia vera	4	4
Thalassämie	3	3
Sonstiges (Hämatologische Einzelfälle)	8	8
Summe (n=)	106	

Tab. 1.2: Indikationen der Gruppe 1

Dabei wird deutlich, daß die weitaus größte Gruppe Patienten (47) aufgrund einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) splenektomiert wurde.

Erst deutlich dahinter rangiert, zahlenmäßig etwa gleich groß, die Diagnose M. Hodgkin (13), sowie die Diagnose Sphärozytose (11).

Es folgen die Diagnosen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (8), chronische myeloische Leukämie (CML) (6) und Osteomyelofibrose, bzw. -sklerose (OMF/OMS) (6). Diese drei Diagnosen sind ebenfalls zahlenmäßig etwa gleich stark.

In 4 Fällen wurde bei der Diagnose Polycythämia vera splenektomiert und in 3 Fällen wurde aufgrund einer Thalassämie splenektomiert.

Außerdem wurde in Einzelfällen (d.h. jeweils ein Patient) bei folgenden Diagnosen splenektomiert:

- chronisch-lymphatische Leukämie
- erythrozytärer Pyruvatkinasemangel
- Felty-Syndrom
- Haarzelleukämie
- Immunozytom
- myelodysplastisches Syndrom
- variables Immundefektsyndrom,
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

1.5 Ausgewertete Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv betrug nach Sortierung nach den oben genannten Kriterien 128 hämatologische Indikationen.

Von diesen 128 Akten konnten 22 nicht erfaßt werden, da sie entweder nicht auffindbar oder zu unvollständig waren.

Ein Patient wurde nicht in die Untersuchung aufgenommen, da er zum Zeitpunkt der Operation jünger als 14 Jahre alt war.

Ausgewertet wurden 106 Patientenakten, woraus folgende Daten erhoben wurden.

Allgemeine Erhebungen

- Archivnummer
- Name und Vorname, Geschlecht
- Geburtsdatum
- Adresse
- Hausarzt und ggf. zuweisende Klinik

Präoperative Daten

- Diagnose und Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Symptome
- Konservative Therapie bisher mit Angabe der verwendeten Medikamente
- Immunglobulingabe
- Gabe von Thrombozytenkonzentraten

Operationsdaten

- Präoperative Impfung
- Gabe von Thrombozytenkonzentraten präoperativ
- Datum der Operation, sowie Dauer
- Operationstechnik
- Milzgröße und –gewicht des Operationspräparates
- Intraoperative Komplikationen

Postoperativer Verlauf

- Postoperative Komplikationen
- Gabe von Blutkonserven
- Entlassungsdatum

Blutwerte: Hb, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl

- Präoperativ
- Bis zum 12. postoperativen Tag

2. Jahresverteilung der Splenektomien

2.1 Jahresverteilung der erfaßten Splenektomien

Die Verteilung der Splenektomien auf die Jahre 1988 bis 1999 zeigt sich wie folgt:

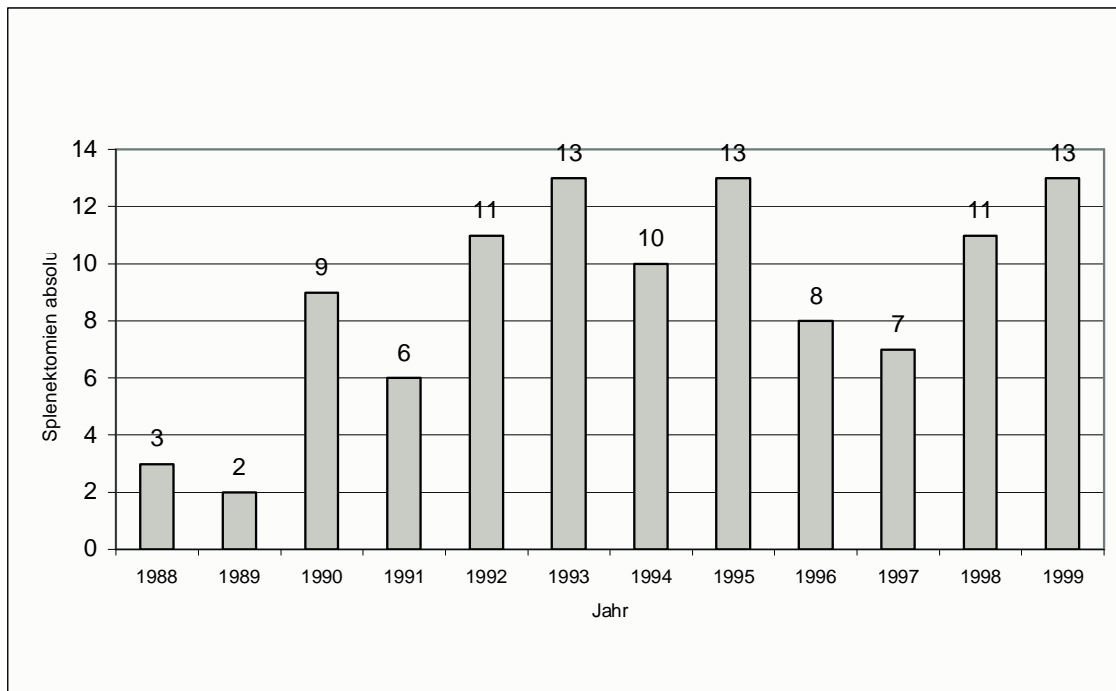


Abb. 2.1: Jahresverteilung der Splenektomien für hämatologische Patienten (n=106).

Es zeigt sich, daß in den Jahren 1988 und 1989 im Schnitt ca. 2 Splenektomien pro Jahr durchgeführt wurden. Mit Beginn der 90er Jahre schnellte die Zahl der Eingriffe nach oben und bis 1999 wurden im Schnitt ca. 10 Milzentfernungen pro Jahr durchgeführt.

2.2 Jährliche Anzahl der Splenektomien bei verschiedenen hämatologischen Diagnosen

Schlüsselt man die Gruppe der hämatologischen Splenektomien (n=106) nach den darin zusammengefaßten Diagnose auf, so erhält man das folgende Diagramm.

Es wurde hierin nicht nach Geschlecht unterschieden.

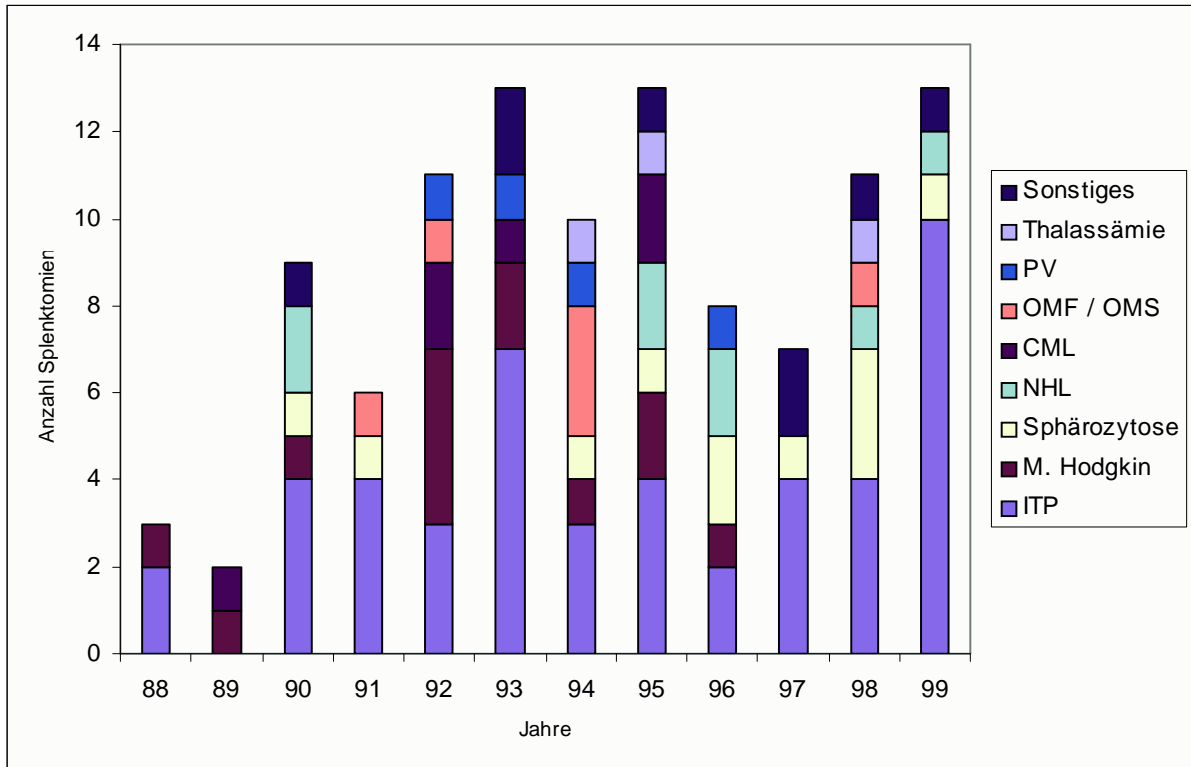


Abb. 2.2: Graphische Darstellung der jährlichen Splenektomien aufgeschlüsselt nach Diagnosen für n=106.

Die Einzelwerte sind in folgender Tabelle noch einmal übersichtlich aufgelistet.

	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
ITP	2		4	4	3	7	3	4	2	4	4	10
M. Hodgkin	1	1	1		4	2	1	2	1			
Sphärozytose			1	1			1	1	2	1	3	1
NHL			2					2	2		1	1
CML		1			2	1		2				
OMF / OMS				1	1		3				1	
PV					1	1	1		1			
Thalassämie							1	1			1	
Sonstiges			1			2		1		2	1	1

Tab. 2.1: Tabellarische Auflistung der jährlichen Splenektomien aufgeschlüsselt nach Diagnosen für n=106.

Es wird deutlich, daß ab Anfang der 90er Jahre etwa ein Drittel bis die Hälfte aller Splenektomien wegen ITP durchgeführt wurden. Jährlich waren dies im Mittel 5 Eingriffe.

Häufig war außerdem die Diagnose M. Hodgkin vertreten. Bis Mitte der 90er Jahre wurden im Jahr circa 1,4 Eingriffe wegen dieser Erkrankung durchgeführt. Seit 1996 wurden dann allerdings keine Splenektomie bei dieser Erkrankung in diesem Kollektiv durchgeführt.

Eine weitere größere Diagnosegruppe war die Sphärozytose. Besonders seit Mitte der 90er Jahre wurden im Schnitt 1,5 Splenektomien bei diesen Patienten im Jahr durchgeführt.

Die anderen Diagnosegruppen sind aufgrund ihrer geringen Größe nicht verlässlich zu beurteilen. Ihre Verteilung auf den untersuchten Zeitraum zeigt keine sichere Auffälligkeit.

3. Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen

3.1 Altersverteilung bei Männern

Der Anteil der Männer am Kollektiv der aus hämatologischen Gründen Splenektomierten beträgt $n=48$. Dies entspricht einem Männeranteil am Gesamtkollektiv (106 Fälle) von 45 %.

Davon wurden 3 Fälle ausgegliedert, da es sich um Einzelfälle handelt. Sie werden weiter unten gesondert aufgeführt.

In der folgenden Graphik wird das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten bezogen auf die Grunderkrankung für das verbleibende Kollektiv von $n=45$ dargestellt.

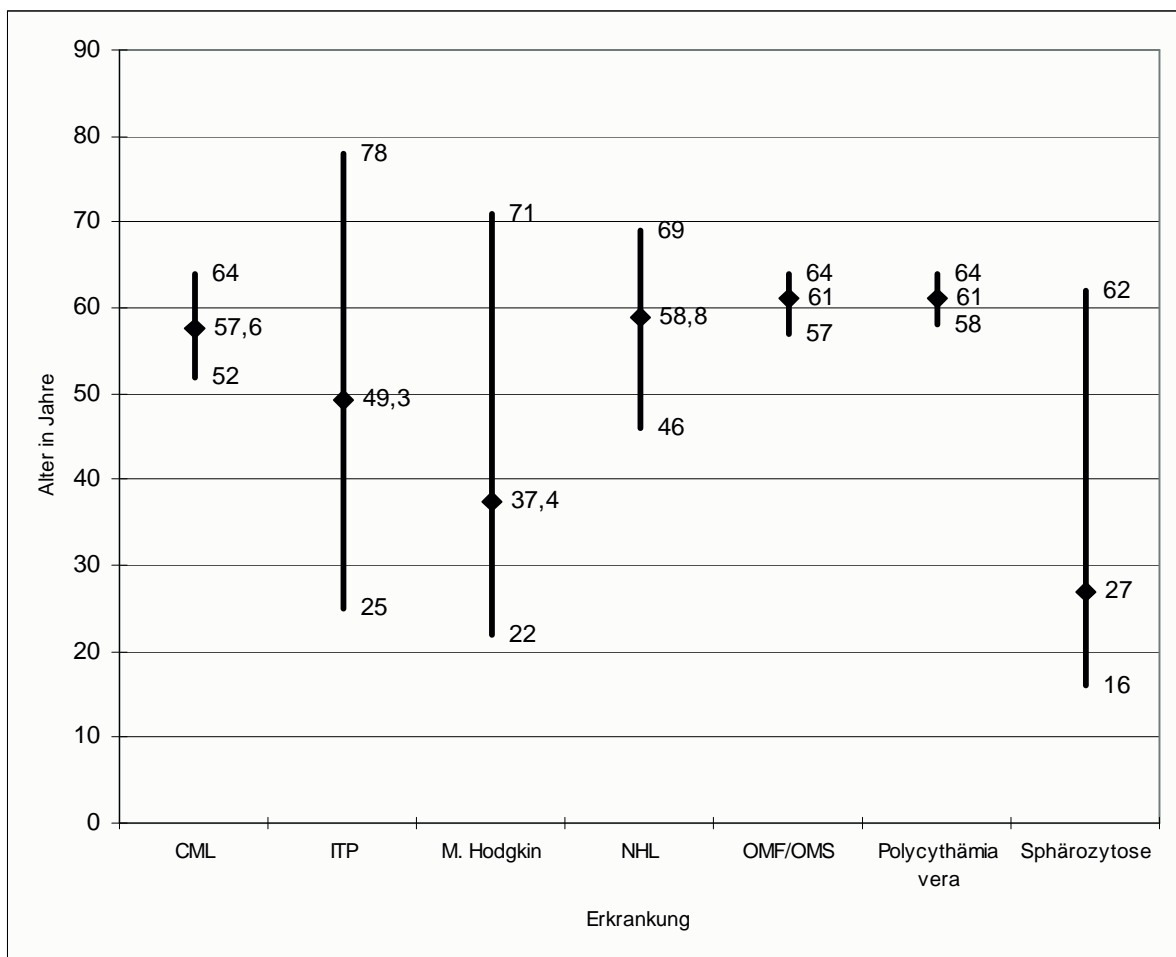


Abb. 3.1: Mittelwerte der Patientenalter bezogen auf die Grunderkrankung bei Männern ($n=45$) mit Darstellung der minimalen und maximalen Werte.

	CML	ITP	M. Hodgkin	NHL	OMF/OMS	PV	Sphärozytose
Patientenalter Mittelwert	57,6	49,3	37,4	58,8	61	61	27
Standardabweichung	6,0	16,2	17,1	11,1	2,9	4,2	16,2
Min. Alter	52	25	22	46	57	58	16
Max. Alter	64	78	71	69	64	64	62

Tab. 3.1: Mittleres Patientenalter, Standardabweichung und Altersspanne bei Männern bei verschiedenen Diagnosen.

Das durchschnittliche Alter der Männer mit Splenektomie aus hämatologischer Indikation betrug für n=48 46 Jahre.

Die im Durchschnitt ältesten Patienten finden sich bei der Osteomyelofibrose/-sklerose und bei der Polycythämia vera mit 61 Jahren.

Nur wenig jünger sind die Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML) (57,6 Jahre) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) (58,8 Jahre).

Im mittleren Altersbereich liegen die Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) mit 49,3 Jahren und die Patienten mit M. Hodgkin mit 37,4 Jahren.

Die zum Zeitpunkt der Operation jüngsten Patienten mit 27 Jahren wurden wegen einer kongenitalen Sphärozytose operiert.

Nicht mit in diese Aufstellung aufgenommen wurden 3 Männer mit Einzelfalldiagnosen (Rubrik Sonstiges).

Diese waren einmal eine chronisch-lymphatische Leukämie im Alter von 52 Jahren, ein variables Immundefektsyndrom im Alter von 29 Jahren und ein Wiskott-Aldrich-Syndrom im Alter von 17 Jahren.

3.2 Altersverteilung bei Frauen

Der Frauenanteil am Kollektiv der aus hämatologischer Indikation Splenektomierten beträgt n=58. Die Frauen haben am Gesamtkollektiv von 106 Patienten somit einen Anteil von 55 %. Von diesem Kollektiv wurden wiederum 5 Fälle ausgeschlossen, da es sich um Einzelfälle handelt. Sie werden weiter unten aufgeführt.

Bezogen auf die einzelnen Diagnosen zeigt sich folgendes Bild für das verbleibende Kollektiv von n=53.

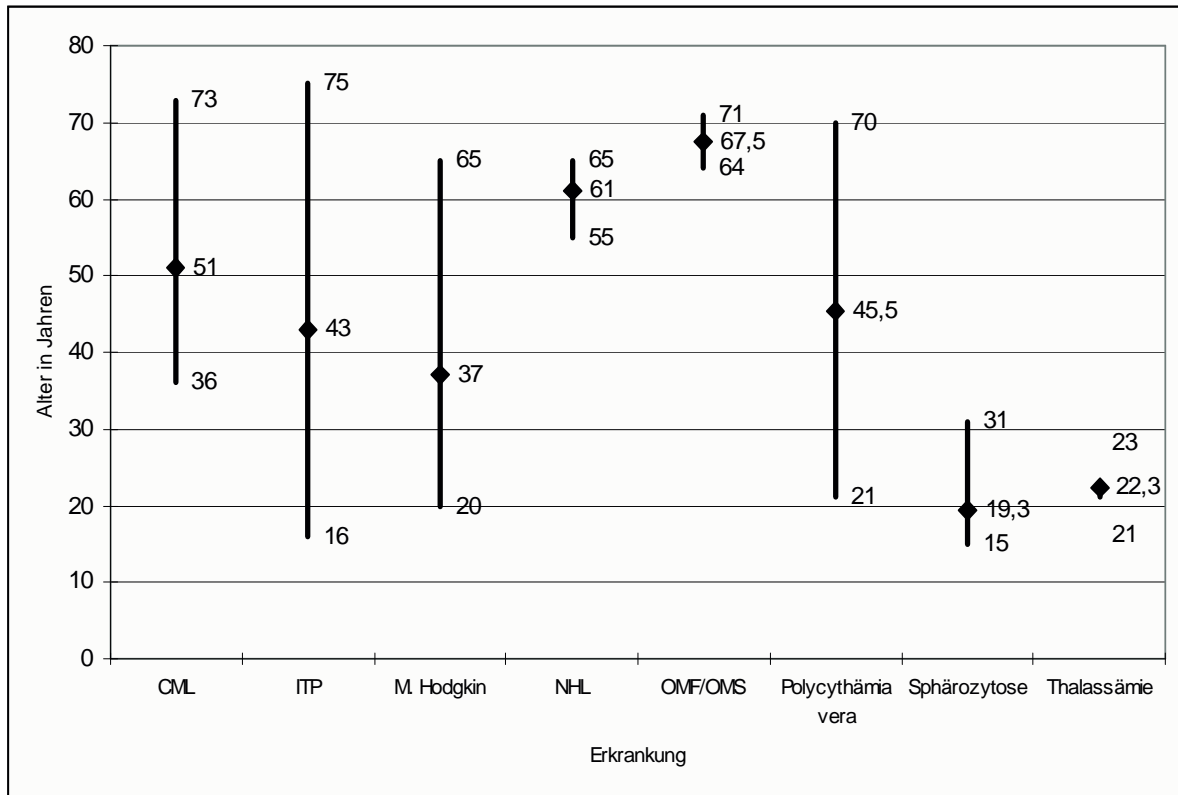


Abb. 3.2: Mittelwerte der Patientenalter bezogen auf die Grunderkrankung bei Frauen (n=53) mit Darstellung der minimalen und maximalen Werte.

	CML	ITP	M. Hodgkin	NHL	OMF OMS	PV	Sph	Tha
Patientenalter Mittelwert	51	43	37	61	67,5	45,5	19,3	22,3
Standardabweichung	19,5	17,1	17,1	4,5	4,9	34,6	7,8	1,2
Min. Alter	36	16	20	55	64	21	15	21
Max. Alter	73	75	65	65	71	70	31	23

Tab. 3.2: Mittleres Patientenalter, Standardabweichung und Altersspanne bei Frauen (n=53) bei verschiedenen Diagnosen

Das durchschnittliche Alter der Frauen mit Splenektomie aus hämatologischer Indikation betrug für n=58 44 Jahre.

Das mittlere Patientenalter bei der Osteomyelofibrose/-sklerose beträgt bei den untersuchten Frauen 67,5 Jahre. Nur geringfügig jünger sind die Patientinnen mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mit 61 Jahren.

Im mittleren Altersbereich zwischen 35 und 55 Jahren liegen die Patientinnen mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML) mit 51 Jahren, Polycythämia vera mit 45,5 Jahren, idiopathische thrombozytopenische Purpura mit 43 Jahren und M. Hodgkin mit 37 Jahren.

Die jüngsten Patienten finden sich bei der Thalassämie mit 22,3 Jahren und der kongenitalen Sphärozytose mit 19,3 Jahren.

Wie bei den Männern auch fanden Einzelfälle (Rubrik Sonstiges) bei den Frauen keinen Eingang in diese Darstellung.

Die Diagnosen und jeweiligen Patientenalter waren in diesem Fall ein erythrozytärer Pyruvatkinasemangel bei einer 25jährigen, ein Felty-Syndrom im Alter von 75 Jahren, eine Haarzelleukämie im Alter von 64 Jahren, ein Immunozytom bei einer 66jährigen und eine myelodysplastisches Syndrom bei einer 76jährigen Patientin.

3.3 Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv (n=106) bot eine leichte Überzahl von 58 Frauen (55 %) gegenüber 48 Männern (45 %).

Gegliedert nach Diagnosen ergibt sich folgendes Bild:

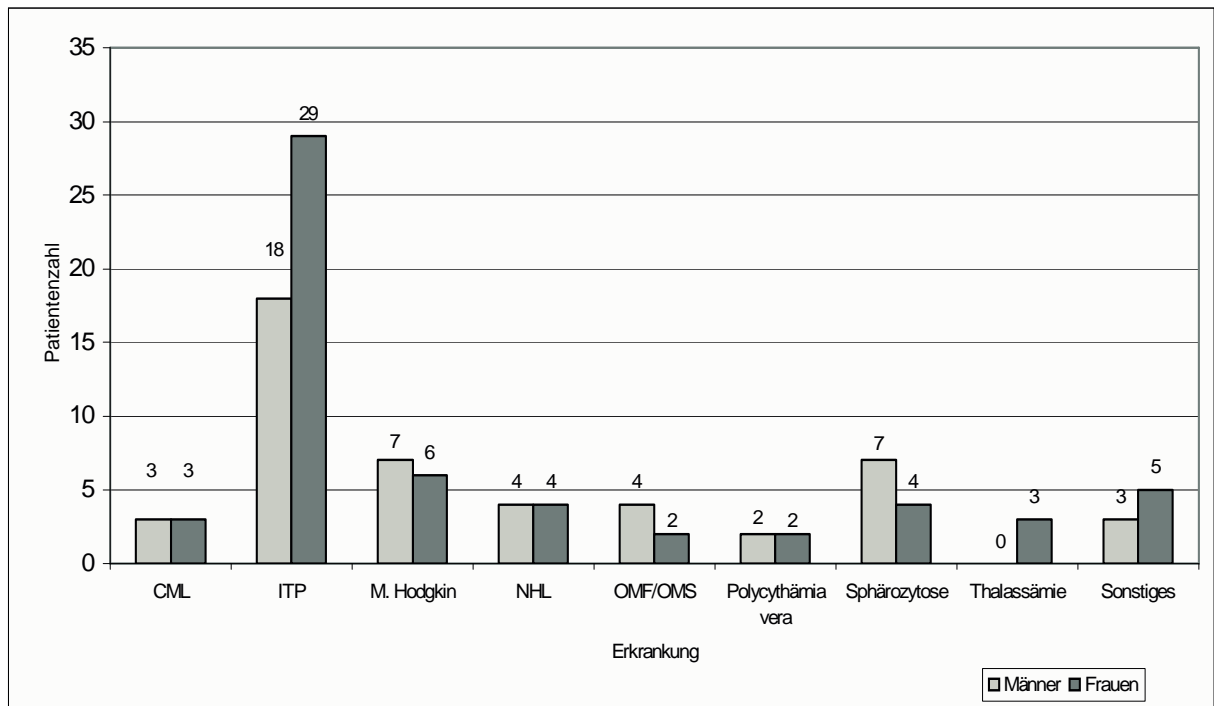


Abb. 3.3: Geschlechtsverteilung auf die einzelnen Diagnosen bei Splenektomie wegen hämatologischer Erkrankung. (n=106)

Bei den meisten der aufgeführten Erkrankungen läßt sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung aufzeigen.

Deutliche Unterschiede gibt es bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura mit einem Verhältnis von 18 Männern zu 29 Frauen (Quotient m/w=18/29=0,62).

Einen ebenfalls deutlichen Unterschied gibt es bei der Thalassämie. Alle wegen dieser Erkrankung splenektomierten Patienten waren Frauen (3 Patientinnen).

Ein umgekehrtes Bild bietet sich bei der Sphärozytose, sowie der Osteomyelofibrose, bzw. -sklerose. Hier wurden etwa doppelt soviel Männer wie Frauen operiert (Quotient OMF/OMS $m/w=4/2=2$; Quotient Sphärozytose $m/w=7/4=1,75$).

3.4 Durchschnittliche Milzgewichte

Die exstirpierten Milzen der aus hämatologischen Gründen splenektomierten Patienten wurden gewogen.

Von den 106 Patienten, die wegen einer hämatologischen Erkrankung splenektomiert wurden, gingen 92 in diese Auswertung ein ($n=92$).

Für 6 Patienten konnten keine Angaben zum Milzgewicht gefunden werden, so daß diese aus dieser Darstellung herausgenommen wurden.

Außerdem wurden die hämatologischen Einzelfälle ($n=8$) aus dieser Auswertung ausgeklammert. Sie werden weiter unten gesondert aufgeführt.

Berechnet man für jede Diagnose das durchschnittliche Milzgewicht, so erhält man folgendes Ergebnis:

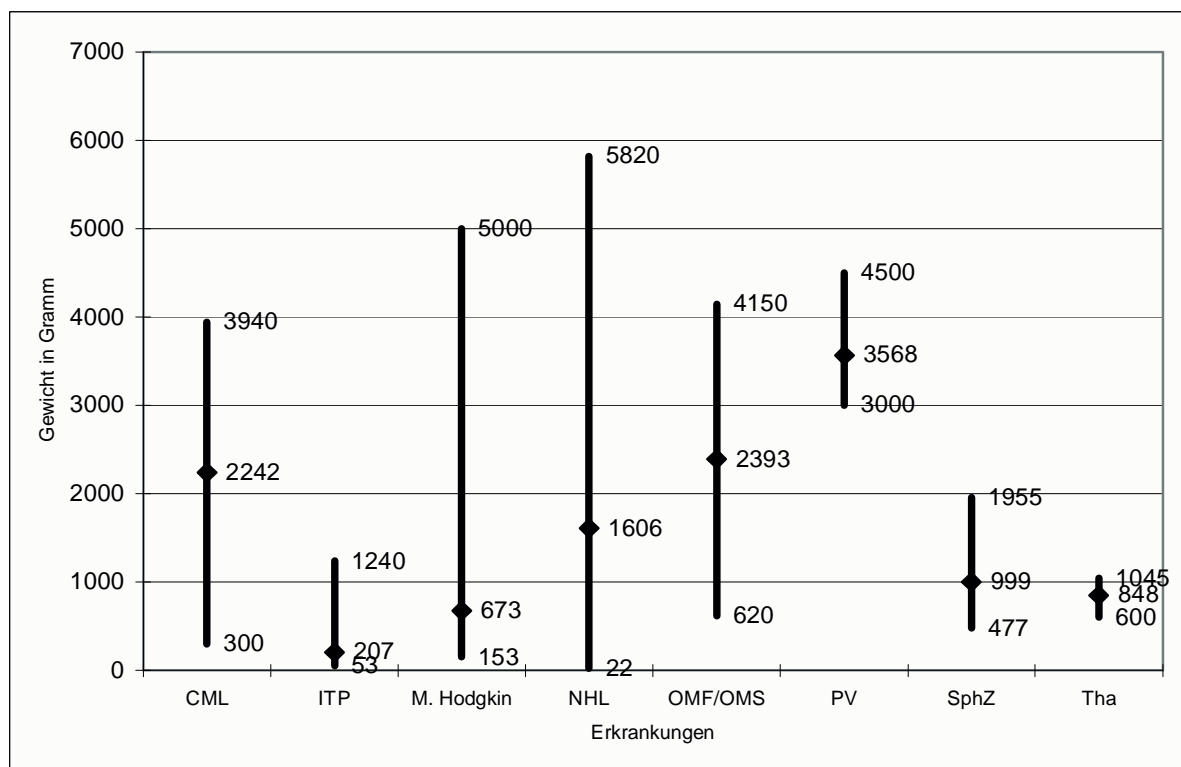


Abb. 3.4: Darstellung des Milzdurchschnittsgewichts bezogen auf die Diagnose mit Minimal- und Maximalgewicht für $n=92$.

	CML	ITP	M. Hodgkin	NHL	OMF/OMS	PV	Sph	Tha
Mittelwert	2241,7	207,3	673,3	1605,5	2392,8	3567,5	999	848,3
Minimum	300	53	153	22	620	3000	477	600
Maximum	3940	1240	500	5820	4150	4500	1955	1045
Stabw	1379,4	207,5	1317,4	1960,3	1314,8	703	478,3	227

Tab. 3.3: Tabellarische Darstellung des durchschnittlichen, minimalen und maximalen Milzgewichtes, sowie der Standardabweichung für n=92.

Zur Veranschaulichung kann der Schweregrad der Splenomegalie in drei Gewichtsklassen eingeteilt werden.

Gruppe 1 Gering bis mäßig vergrößerte Milz mit Gewichten bis 500 g.

Gruppe 2 Deutlich erhöhtes Milzgewicht mit Gewichten von 500 g bis 1000 g.

Gruppe 3 Stark erhöhtes Milzgewicht mit Gewichten über 1000 g.

Das Normalgewicht einer gesunden Milz eines Erwachsenen beträgt der Literatur zufolge etwa 150 bis 200 g¹¹¹.

Auf die **Gruppe 1** entfielen lediglich die Patienten mit idiopathischer Thrombozytopenie mit einem durchschnittlichen Milzgewicht von 207 g.

In die **Gruppe 2** konnten Patienten mit M. Hodgkin (durchschnittliches Milzgewicht 673g), kongenitaler Sphärozytose (durchschnittliches Milzgewicht 999 g) und Thalassämie (durchschnittliches Milzgewicht 848 g) eingeordnet werden.

Die meisten erfaßten Erkrankungen entfielen auf die **Gruppe 3** mit zum Teil sehr starker Splenomegalie. Besonders auffällig waren die Patienten mit Polycythämia vera mit einem durchschnittlichen Milzgewicht von 3568. Gefolgt von den Patienten mit OMF, bzw. OMS (2393 g), sowie den Patienten mit CML (2242 g). Immer noch deutlich über 1000 g Milzgewicht zeigten die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (1606 g).

Die größte im betrachteten Kollektiv gefundene Milz wog 5820 g und wurde bei einem NHL-Patienten gefunden. Die kleinste Milz wog nur 22 g und wurde ebenfalls bei einem NHL-Patienten gefunden.

3.5 Durchschnittliche Milzgröße

Von den 106 Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung wurden für diese Auswertung die hämatologische Einzelfälle (8 Patienten) nicht berücksichtigt. Sie werden wieder weiter unten gesondert betrachtet.

Außerdem konnten in 5 Patientenakten keine Angaben zur Milzgröße gefunden werden, so daß diese Patienten ebenfalls nicht in diese Auswertung eingehen..

Die Anzahl der ausgewerteten Patientenakten betrug in diesem Falle also 93 Akten (n=93).

Zur besseren Veranschaulichung wurde aus den gemessenen Größen Länge, Breite und Höhe in cm der Milzen das Volumen in cm³ berechnet.

Trägt man für jede Diagnose das so errechnete Milzvolumen graphisch auf, so erhält man folgendes Bild.

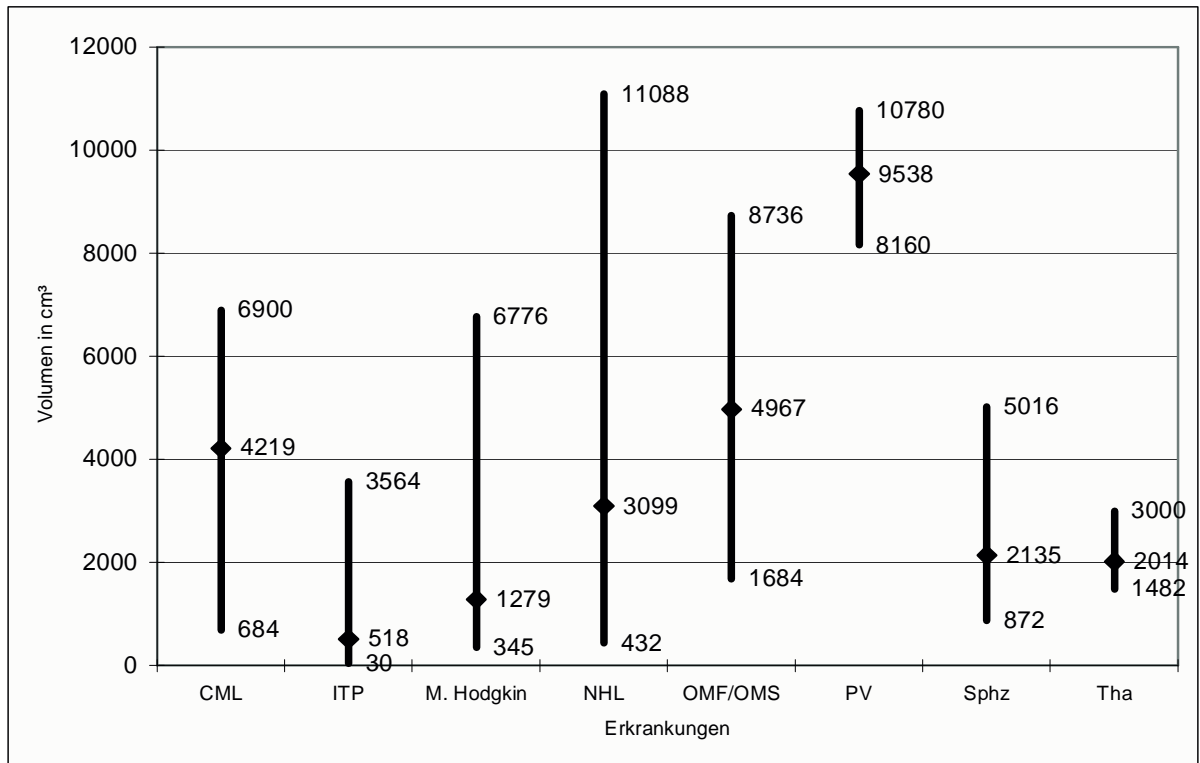


Abb. 3.5: Durchschnittliche Milzgröße in cm³ bei verschiedenen Diagnosen mit Darstellung der Minimal- und Maximalgrößen für n=93

	CML	ITP	M. Hodgkin	NHL	OMF/OMS	PV	Sph	Tha
Mittelwert	4219	518	1279	3099	4967	9538	2135	2014
Minimum	684	30	345	432	1684	8160	872	1482
Maximum	6900	3564	6776	11088	8736	10780	5016	3000
Stabw	2252	656	1851	3750	2885	1158	1485	855

Tab. 3.4: Tabellarische Darstellung der mittleren, minimalen und maximalen Milzgröße in cm³ bei den einzelnen Diagnosen, sowie der Standardabweichung für n=93.

Die gesunde Milz eines Erwachsenen hat etwa ein Volumen von 308 cm³, eine Abmessung von 11 x 7 x 4 cm vorausgesetzt ¹.

Im Folgenden sollen die Milzvolumina wieder in drei Gruppen eingeteilt werden.

Gruppe 1 mäßige Splenomegalie mit Milzvolumina bis 1500 cm³,

Gruppe 2 starke Splenomegalie mit Milzvolumina zwischen 1500 und 3500 cm³

Gruppe 3 sehr starke Splenomegalie mit Milzvolumina über 3500 cm³

In der **Gruppe 1** befinden sich danach die Patienten mit ITP (518 cm³), sowie die Patienten mit M. Hodgkin (1279 cm³). Sie zeigen nur eine mäßige Splenomegalie.

Die **Gruppe 2** enthält Patienten mit Thalassämie (2014 cm³), Sphärozytose (2135 cm³) und Non-Hodgkin-Lymphomen (3099 cm³). Hier findet sich eine starke Milzvergrößerung.

Die stärkste Splenomegalie findet sich bei Patienten mit CML (4219 cm³), sowie mit OMF, bzw. OMS (4967 cm³). Die Größten Milzen fanden sich bei der Polycythämia vera (9538 cm³). Diese Fälle wurden in der **Gruppe 3** zusammengefaßt.

Im Gesamten Kollektiv hatte die kleinste Milz ein Volumen von 30 cm³ bei einem ITP-Patienten. Die größte Milz fand sich bei einem NHL-Patienten und hatte ein Volumen von 11088 cm³.

3.6 Milzgewicht und Milzgröße bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen

Von den 106 Patienten mit hämatologischer Erkrankung konnte bei 8 Patienten eine Erkrankung diagnostiziert werden, die jeweils nur einmal im gesamten Patientenkollektiv auftrat.

Bei einem dieser 8 Patienten konnten in den Akten keine Angaben zu Milzgewicht und Milzgröße gefunden werden, so daß nur 7 Patienten ausgewertet wurden.

Dies waren im Folgenden:

Erkrankung	Milzgewicht in Gramm	Milzgröße in cm ³
Variables Immundefektsyndrom	2200	3920
Haarzelleukämie	1674	850
Immunozytom	1100	594
Myelodysplastisches Syndrom	538	891
Felty-Syndrom	488	1216
Erythrozytärer Pyruvatkinasemangel	410	3200
Wiskott-Aldrich-Syndrom	385	2100

Tab. 3.5: Tabellarische Darstellung des Milzgewichts und der Milzgröße bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen

Die größte und schwerste Milz fand sich bei einem Patienten mit variablem Immundefektsyndrom (2200 g und 3920 cm³).

Die kleinste Milz fand sich bei einem Immunozytom (594 cm³), die leichteste Milz bei einem Wiskott-Aldrich-Syndrom (385 g).

3.7 Postoperative Aufenthaltsdauer in der Klinik

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik bezeichnet den Zeitraum vom Operationstag bis zum Entlassungstag. Dabei wurde der Entlassungstag, nicht aber der Operationstag mitgezählt.

Aus dem Gesamtkollektiv der hämatologischen Patienten (n=106) wurden einige Daten hier nicht ausgewertet. Die hämatologischen Einzelfälle (n=8) werden weiter unten nur tabellarisch aufgeführt.

Außerdem konnte zu einem Patienten mit der Diagnose ITP die Aufenthaltsdauer nicht ermittelt werden.

Ausgewertet wurden also n=97 Patientenakten.

Hier konnten folgende Daten ermittelt werden:

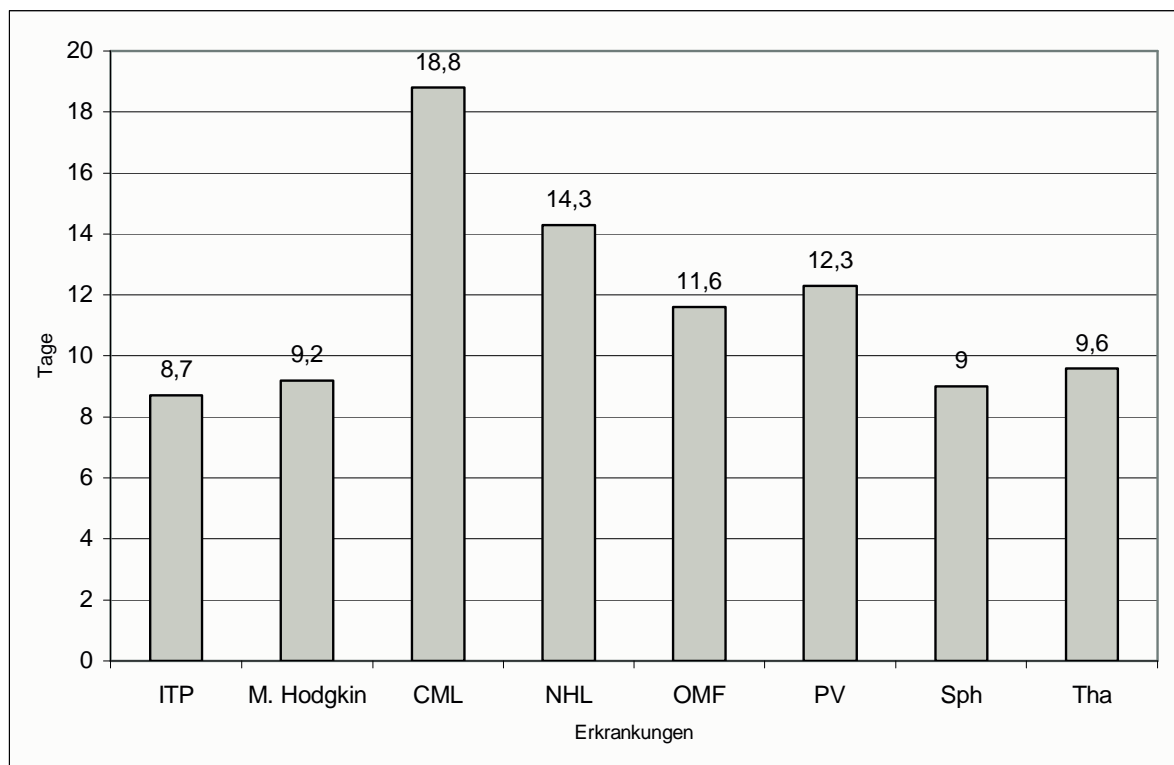


Abb. 3.6: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen, aufgetragen nach Diagnose für n=97.

	ITP	M. Hodgkin	CML	NHL	OMF	PV	Sph	Tha
Mittel	8,7	9,2	18,8	14,3	11,6	12,3	9	9,6
Stabw	5,9	2,8	14,3	6,3	3,3	3,3	1,5	1,5
Min	2	5	8	9	8	10	7	8
Max	44	14	46	29	17	17	11	11
n=	46	13	6	8	6	4	11	3

Tab. 3.6: Tabellarische Darstellung der mittleren, minimalen und maximalen Liegedauer in Tagen, sowie der Standardabweichung für n=97.

Die kürzeste durchschnittliche Liegedauer fand sich bei Patienten mit der Diagnose ITP (8,7 Tage). Gefolgt von Sphärozytose (9 Tage), M. Hodgkin (9,2 Tage) und Thalassämie (9,6 Tage).

Die längste Liegedauer fand sich bei der CML (18,8 Tage) und bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (11,6 Tage).

3.7.1 Liegedauer bei einzelnen hämatologischen Erkrankungen

Bei den 8 hämatologischen Einzelfällen fanden sich folgende postoperative Aufenthaltszeiten in der Klinik.

Diagnose	Tage
variables Immundefektsyndrom	10
Wiskott-Aldrich-Syndrom	3
myelodysplastisches Syndrom	12
CLL mit Splenomegalie	10
Erythrozytärer Pyruvatkinase-Mangel	10
Felty-Syndrom	11
Haarzelleukämie	11
Immunozytom	9

Tab. 3.7: Liegedauer bei hämatologischen Einzelfällen.

Die längste Aufenthaltsdauer trat beim myelodysplastischen Syndrom auf (12 Tage), die kürzeste fand sich beim Wiskott-Aldrich-Syndrom (3 Tage).

3.8 Intra- und postoperative Komplikationen bei Splenektomie aufgrund hämatologischer Indikation

Von den 106 operierten Patienten, deren Akten ausgewertet werden konnten, kam es in 22 Fällen zu Komplikationen (21 % der Patienten).

Diese Komplikationen traten entweder intraoperativ, postoperativ oder sowohl intra- als auch postoperativ auf. Einbezogen in diese Darstellung wurden alle Komplikationen, die vom Zeitpunkt der Operation bis zum Entlassungszeitpunkt auftraten. Dies soll in der folgenden Tabelle veranschaulicht werden.

	Absolut	Prozent
Gesamtkollektiv (n=)	106	100
Davon ohne Komplikation	84	79
Davon mit Komplikation	22	21
Nur intraoperative Komplikation	4	4
Nur postoperative Komplikation	16	15
Intra- und postoperative Komplikation	2	2

Tab. 3.8: Intra- und postoperative Komplikationen bei Splenektomie aufgrund hämatologischer Indikation für n=106

Die meisten Komplikationen traten postoperativ auf, intraoperative Komplikationen erlitten nur 4 Patienten. Bei 2 Patienten kam es sowohl intraoperativ als auch postoperativ zu Komplikationen. In einem dieser beiden Fälle führte die intraoperative Verletzung des Pankreas später zur Ausbildung eines Fistelganges. In dem anderen Fall gibt es keinen sicheren Zusammenhang zwischen intra- und postoperativer Komplikation.

In der folgenden Tabelle soll die Verteilung und Häufigkeit der Komplikationen bezogen auf die Grunderkrankung und die jeweilige Art der Komplikation bei den verschiedenen Diagnosen dargestellt werden:

Diagnose	MH	ITP	NHL	OMF OMS	CML	PV
Intraoperative Komplikationen						
Blutung intraoperativ					1	
Defibrillation		1				
Pneumothorax		2				
Verletzung eines Nachbarorgans	1		1			
Postoperative Komplikationen						
Bakteriämie und Fieber		2				
Harnwegsinfekt			1			
Ileus/Bridenileus			1			
Nachblutung aus dem Milzgebiet				2	1	2
Nahtinsuffizienz						1
Narbenabszeß		1				
Pankreasfistel		1	1			
Peritonitis			1			
Subkutaner Abszeß		1				
Subphrenischer Abszeß		2	1			
Wundheilungsstörung					1	
Exitus					1	1
Gesamtzahl Patienten						
Gesamtzahl Patienten	13	47	8	6	6	4
Patienten mit Komplikationen	1	8	3	2	3	3
Komplikationsrate	8 %	17 %	38 %	34 %	50 %	75 %
Intraoperative Komplikationsrate	8 %	6 %	13 %	-	17 %	-
Postoperative Komplikationsrate	-	11 %	25 %	34 %	34 %	75 %

Tab. 3.9: Häufigkeit und Art von Komplikationen bei der Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen

Die Gruppe der sonstigen hämatologischen Diagnosen (Vergl. Kap. 1.4) wurde aus dieser Betrachtung ausgeklammert. Sie soll weiter unten besprochen werden.

Bei zwei Diagnosegruppen, der Sphärozytose und der Thalassämie, traten weder intra- noch postoperativ Komplikationen auf. Daher fehlen diese Gruppen in der obigen Tabelle.

Bei allen anderen Diagnosegruppen kam es zu Komplikationen in zum Teil deutlich unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung.

So kam es nur bei einem der M. Hodgkin Patienten zu Komplikationen. Dies entspräche etwa 8 % aller erfaßten Patienten mit dieser Erkrankung. Diese eine Komplikation trat intraoperativ auf, führte aber zu keiner Folgekomplikation oder zu gravierenderen intraoperativen Schwierigkeiten. Postoperativ traten keine Probleme auf. Mit dieser geringen Komplikationsrate war das Kollektiv der M. Hodgkin-Patienten die komplikationsloseste Gruppe des Gesamtkollektives.

Bei den wegen ITP operierten Patienten lag die Komplikationsrate bei 17 %. Insgesamt 8 Patienten waren hier von Komplikationen betroffen, 6 % intraoperativ und 11 % postoperativ. In diesem Kollektiv dominierten die entzündlichen postoperativen Komplikationen wie Fieber und Abszesse im Bereich des Operationsgebietes mit etwa 60 % aller aufgetretenen Komplikationen.

Deutlich höher stellte sich die Komplikationsrate bei der Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom dar. Sie lag bei mehr als einem Drittel aller operierten Patienten dieser Diagnosegruppe. Auch in diesem Kollektiv traten vor allem Infektionen wie Harnwegsinfekt oder subphrenischer Abszeß auf. Auffällig ist, daß es hier auch zu schwereren Komplikationen wie Peritonitis oder Darmverschluß kam. Todesfälle gab es allerdings nicht.

Stark erhöhte Komplikationsraten zeigten sich bei den myeloproliferativen Syndromen CML, OMF/OMS und PV. Hier waren ein Drittel bis drei Viertel aller Patienten von Komplikationen betroffen. Auf diese beiden Diagnosegruppen entfielen auch die zwei Todesfälle aus dem Kollektiv der hämatologischen Patienten. Die überragende Komplikation war die Nachblutung aus dem Milzgebiet. Eine nicht mehr beherrschbare Blutung war auch die Todesursache in beiden Todesfällen.

3.8.1 Komplikationen mit folgendem Exitus letalis

Zwei Patienten verstarben wenige Tage nach der Splenektomie an den Folgen einer postoperativen Komplikation. Dabei handelte es sich in beiden Fällen um eine Nachblutung im Bereich der Milzloge.

Diese Blutung trat in beiden Fällen wenige Tage nach der Operation auf und führten zu einem nicht mehr beherrschbaren Blutverlust in die Bauchhöhle.

Im Einzelnen handelte es sich um einen 73 jährigen Patienten mit CML, sowie um einen 64 jährigen Patienten mit Polycythämia vera.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=106) bedeutet das eine Mortalitätsrate von ca. 2 %. Von den 22 Patienten, bei denen Komplikationen auftraten verstarb beinahe einer von Zehn an einer Komplikationen.

3.8.2 Sonstige hämatologische Diagnosen

In diesem Kollektiv aus 8 Patienten traten bei 2 Patienten postoperative Komplikationen auf. Bei einem 75 jährigen Patienten mit Felty-Syndrom kam es zu Fieber und Herzrhythmusstörungen im Sinne einer Tachyarrhythmie.

Ein 76 jähriger Patient mit myelodysplastischem Syndrom erlitt einen Arteria-cerebri-media-Infarkt.

Keiner der Patienten verstarb an seinen Komplikationen.

4. Splenektomie bei Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura

4.1 Einleitung

Im vorhergehenden Kapitel (siehe Kap. 1.4) wurde deutlich, daß ein großer Teil der aus hämatologischen Gründen durchgeführten Splenektomien wegen einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura erfolgt. Eine Vielzahl von Veröffentlichungen beschäftigen sich mit Diagnose und Behandlung der ITP unter den verschiedensten Gesichtspunkten. Obwohl über die Jahrzehnte viele Richtlinien und Studienergebnisse publiziert wurden sind die einzelnen Therapieverfahren nach wie vor Gegenstand von Diskussionen.

In dieser Arbeit wurde über einen Zeitraum von mehreren Jahren Patienten mit ITP nach Splenektomie verfolgt und bezüglich objektiver, aber auch subjektiver Krankheitszeichen untersucht, bzw. befragt.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen im Folgenden dargestellt und diskutiert werden.

4.2 Die idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2.1 Definition

Unter dem Begriff Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP) versteht man eine erworbene Destruktion von Thrombozyten durch Auto-Antikörper. Sie gehört zu den Häufigsten erworbenen Autoimmunerkrankungen des Menschen und wurde schon im Jahre 1735 durch WERLHOF erstmals beschrieben¹⁹. Von allen hämorrhagischen Diathesen machen die Thrombozytopenien etwa 80 bis 90 % aus, wovon die Größte Gruppe mit 8 % die ITP ist^{20, 22}.

Die ITP bevorzugt das weibliche Geschlecht – das Verhältnis Frauen zu Männer liegt bei etwa 3 zu 1 – und tritt meist im dritten Lebensjahrzehnt auf^{18, 22, 23, 24}. Seltener ist die Form der akuten Thrombozytopenie beim Kind, meist in Folge respiratorischer oder gastrointestinaler Virusinfekte. Sie tritt akut auf und bildet sich spontan innerhalb von 6 Monaten zurück. Ein Geschlechtsbevorzugung ist beim Kind nicht nachweisbar^{20, 23}. Beim Erwachsenen ist der Verlauf meist einschleichend, später chronisch mit einer Persistenz von mehr als 6 Monaten, bzw. mit Rezidiven. In dieser Arbeit wird nicht auf die akute, d. h. kindliche Form der ITP eingegangen. Im Folgenden wird daher nur noch von der chronischen ITP des Erwachsenen gesprochen.

Kennzeichnend ist eine isolierte Thrombozytopenie ohne erkennbare Ursache im Sinne einer Ausschlußdiagnose²⁰. Die Plättchenüberlebenszeit ist verkürzt, oft auf nur noch wenige Stunden, durch einen vermehrten peripheren Abbau der Plättchen. Dieser Abbau geschieht in den retikulo-endothelialen Organen, hauptsächlich der Milz und seltener der Leber⁷. Die mit Antikörpern beladenen Thrombozyten verfangen sich in diesen Organen und werden von ortständigen Zellen des Immunsystems zerstört^{20, 23}. Der Nachweis von Auto-Antikörpern vom IgG-Typ auf der Oberfläche der Blutplättchen gelingt in 80 % der Fälle, wiewohl die Rolle dieser Antikörper noch weitgehend ungeklärt ist und auch ihre diagnostische oder prognostische Aussage umstritten ist. Das Fehlen von Antikörpern im Blut schließt eine ITP keinesfalls aus. Schließlich findet sich im Knochenmark eine reaktiv gesteigerte Megakaryozytopoese. Die Milz spielt bei der ITP eine herausragende Rolle. Sie ist zugleich Bildungsort der Auto-Antikörper, sowie Hauptabbauort der Thrombozyten.

Klinisch finden sich Blutungserscheinungen, wie Petechien, Epistaxis oder Menorrhagien bei funktionstüchtigen Thrombozyten meist erst unterhalb von 20.000 bis 30.000 Plättchen pro Mikroliter. Selbst bei niedrigen Thrombozytenzahlen sind Blutungskomplikationen aber eher selten. Veränderungen der Milz im Sinne einer Splenomegalie gehören nicht zum Bild der ITP sondern sprechen sogar eher gegen diese Erkrankung.

Wie schon oben gesagt handelt es sich bei der Diagnose der ITP um eine Ausschlußdiagnose. Dabei ist die Differenzierung von der Vielzahl der anderen Thrombozytopenien mitunter sehr schwierig, da es keine typischen Symptome der ITP gibt. Auch ist bis dato kein sicheres Diagnoseverfahren etabliert welches eine sichere Klassifizierung erlauben würde.

Die Diagnose idiopathische thrombozytopenische Purpura setzt sich also aus vielen Aspekten zusammen und kann erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum ins Auge gefaßt werden wenn die Erkrankung persistiert oder Rezidive auftreten.

4.2.2 Behandlungsformen der ITP

Der Zeitpunkt des Beginns und die Art der Therapie der chronischen ITP ist nach wie vor umstritten. Die Einweisung in ein Krankenhaus und die Aufnahme einer medikamentösen Behandlung ist maßgeblich vom klinischen Bild und den individuellen Risikofaktoren des Patienten abhängig. Grundsätzlich sollte abwartend Verfahren werden und eine Therapie erst begonnen werden, wenn die klinischen Situation ohne Intervention schwierig zu beherrschen wird.

Grundsätzlich gibt es zwei Wege, die ITP therapeutisch anzugehen. Zum einen kann eine medikamentöse Suppression des Immunsystems versucht werden. Der Ansatzpunkt hierbei ist die Bildung der Auto-Antikörper zu verhindern und dadurch die Zerstörung der Thrombozyten einzudämmen. Gängige Medikamente hierzu sind Glucocorticoide, Azathioprin, Vinca-Alkaloide wie z. B. Vincristin und Cyclophosphamid. Dabei sind die Glucocorticoide als initiales Therapeutikum unverzichtbar. Daneben gibt es weitere Medikamente, die mit sehr unterschiedlichem Erfolg eingesetzt werden, die vorgenannten Substanzen gehören aber zu den Gebräuchlichsten^{7, 20, 25}.

Die zweite Säule der ITP-Therapie besteht in der Verhinderung des Thrombozytenabbaus in den retikulo-endothelialen Organen. Eine Möglichkeit hierzu besteht in der Gabe von intravenösen Immunglobulinen, die vermutlich die Auto-Antikörper im Blut abfangen und gleichzeitig die Makrophagen der abbauenden Organe blockieren^{7, 20, 26}.

Die einzige nicht-medikamentöse Therapieform der ITP besteht in der Splenektomie. Durch die Entfernung der Milz wird sowohl der Hauptabbauort der Thrombozyten, als auch der Hauptbildungsort der Auto-Antikörper entfernt. Dadurch erreicht man sehr hohe Remissionsraten bei relativ geringer Belastung des Patienten. Selbstverständlich ist dieser sehr invasive Eingriff als initiale Therapie indiskutabel, tritt aber nach Versagen der medikamentösen Therapie als effektive Maßnahme in den Vordergrund^{7, 20, 25, 27, 28}.

Die Splenektomie als Therapie der ITP soll im Weiteren Gegenstand einer genaueren Betrachtung sein.

4.3 Darstellung des betrachteten Kollektives der ITP-Patienten

Von den 133 erfaßten Patienten, die wegen einer hämatologischen Grunderkrankung splenektomiert wurden, sind 47 ITP-Patienten (siehe Kap. 1.4). Der Anteil der Männer an diesem Kollektiv beträgt 18 (38 %) Patienten, der der Frauen 29 (62 %) Patientinnen (Quotient $m/w=18/29=0,62$). Es zeigt sich also ein Verhältnis von Frauen zu Männern von etwa 2 zu 1.

Das durchschnittliche Alter der Männer bei Diagnose betrug 47,6 Jahre, der jüngste Patient im Kollektiv war 25 Jahre alt, der Älteste 69. Die Frauen waren im Schnitt sieben Jahre jünger, ihr durchschnittliches Alter lag bei 40,3 Jahren. Die jüngste Frau war erst 15 Jahre alt, während die Älteste 71 Jahre alt war (siehe Kap 3).

Detailliert graphisch aufgetragen zeigt sich folgendes Bild.

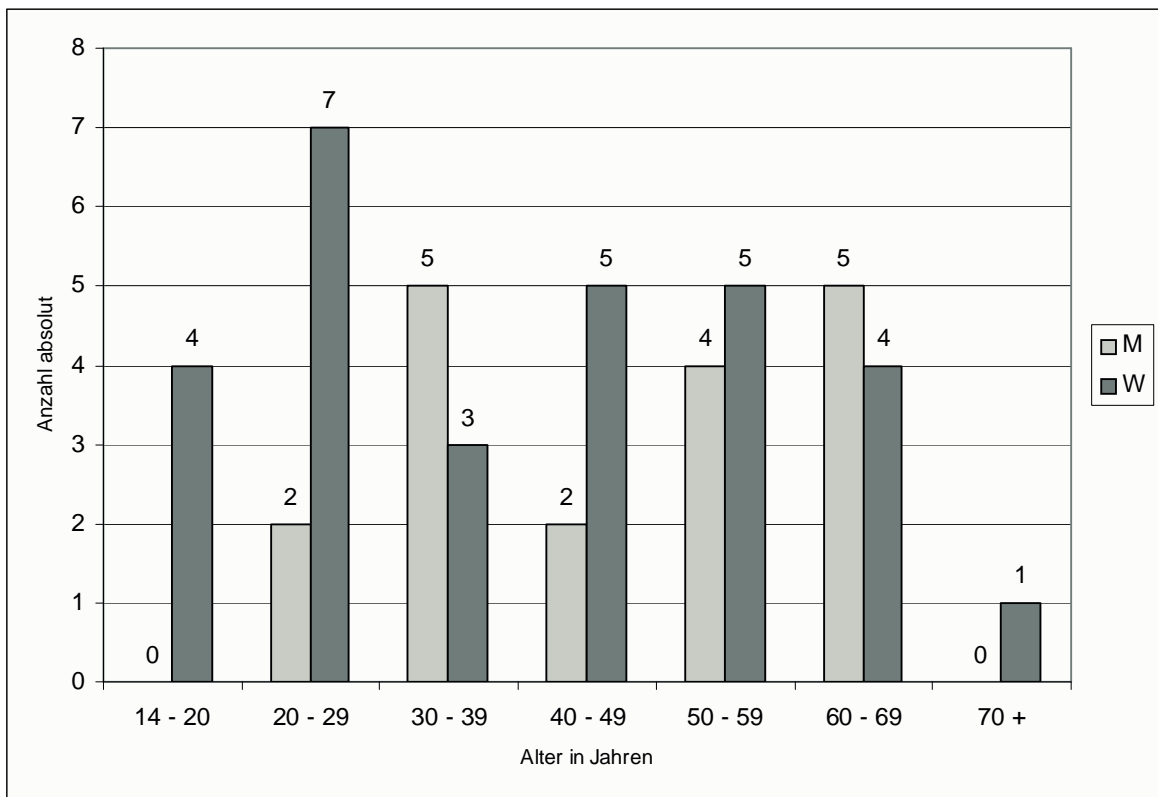


Abb. 4.1: Patienten mit ITP nach Alter bei Diagnose und Geschlecht für n=47.

Alter	14 - 20	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 +	
M	0	2	5	2	4	5	0	n=18
W	4	7	3	5	5	4	1	n=29

Tab. 4.1: Patienten mit ITP nach Alter bei Diagnose und Geschlecht für n=47.

Bei den männlichen Patienten zeigen sich zwei Altersgipfel, einer im dritten Lebensjahrzehnt und einer im fünften Lebensjahrzehnt. Kein Patient ist bei Diagnose über 70 Jahre oder unter 20 Jahre alt gewesen.

Bei den weiblichen Patienten findet sich ein Altersgipfel im zweiten Lebensjahrzehnt und eine relativ konstante Verteilung bei den Altersgruppen von 40 bis 70 Jahren. Anders als im männlichen Kollektiv gab es eine sehr junge Patientin unter 20 Jahren, sowie auch eine Patientin, die älter als 70 Jahre alt war.

4.4 Prä-operative medikamentöse Therapie der ITP-Patienten

Bevor bei den Patienten eine Splenektomie vorgenommen wurde, durchliefen sie konservative, d. h. medikamentöse Therapieansätze mit verschiedenen Substanzen.

Zum Einsatz kamen dabei vor allem Glucocorticoide und Immunglobuline, aber auch Azathioprin, Vinca-Alkaloide, Interferon und Cyclophosphamid.

Graphisch stellt sich dies folgendermaßen dar.

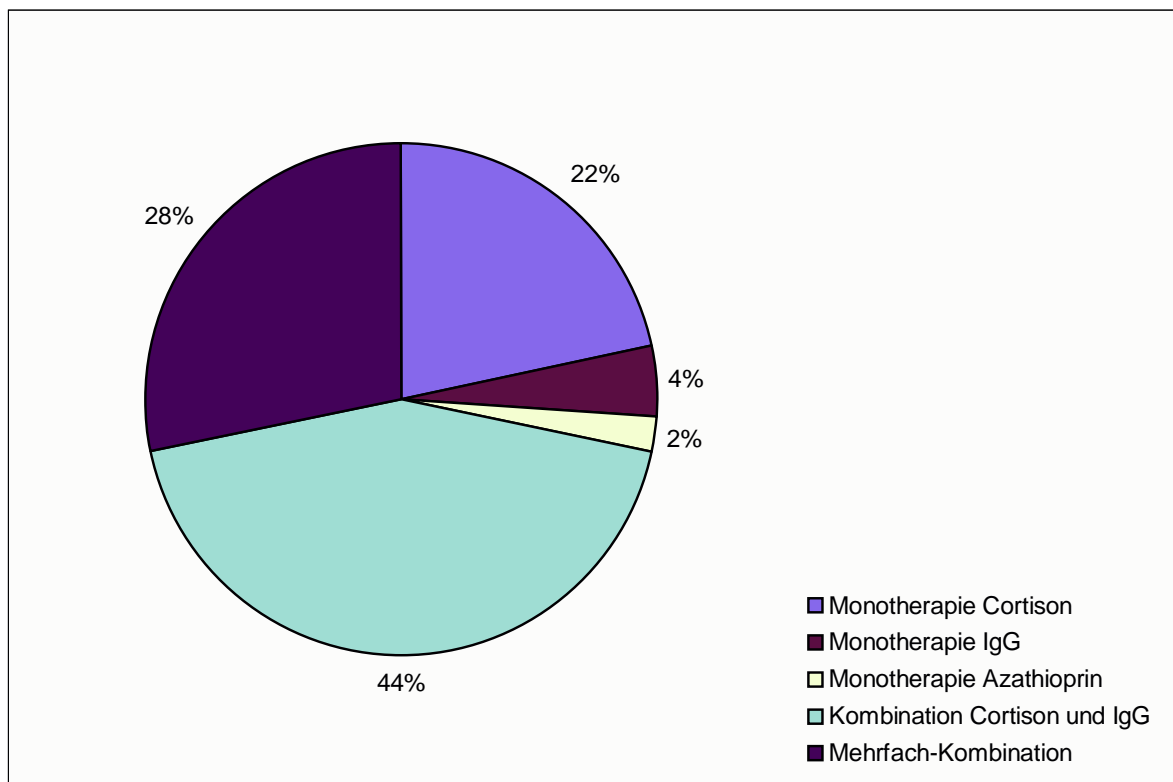


Abb. 4.2: Medikamentöse Therapieansätze bei ITP-Patienten prä-operativ für n=46.

	Monotherapie Cortison	Monotherapie IgG	Monotherapie Azathioprin	Kombination Cortison und IgG	Mehrfach-Kombination
Anzahl Patienten	10	2	1	20	13

Tab. 4.2: Medikamentöse Therapieansätze bei ITP-Patienten prä-operativ für n=46.

Die dominierenden Medikamente in der Therapie der ITP sind Glucocorticoide und Immunglobuline. Als Monotherapie wurden die Glucocorticoide bei etwa einem Viertel der

Patienten eingesetzt, in Kombination mit Immunglobulinen wurden sie bei fast der Hälfte des Kollektives angewandt. Eine Monotherapie mit Immunglobulinen wurde nur in 2 % der Fälle versucht. Über zwei Drittel des Kollektives wurden also mit Glucocorticoiden, Immunglobulinen oder einer Kombination aus beiden behandelt.

Unter dem Begriff Mehrfach-Kombination ist eine Kombination aus Glucocorticoiden und/oder Immunglobulinen in Verbindung mit einer oder mehrerer der folgenden Substanzen zu verstehen: Azathioprin, Interferon, Vinca-Alkaloide, Cyclophosphamid. Aus dieser Gruppe erhielten zwei Patienten neben Cortison und Immunglobulinen zwei verschiedene weitere Präparate, die anderen elf Patienten erhielten nur eines der oben genannten Präparate.

Auch in diesen Therapieansätzen spielen Glucocorticoide und Immunglobuline eine tragende Rolle.

Lediglich ein Patient wurde ausschließlich mit Azathioprin behandelt. Bei einem Patienten konnten keine Angabe zu einer medikamentösen Therapie gefunden werden, so daß dieser in diesem Abschnitt ausgeklammert wird.

4.5 Zeitraum zwischen Diagnose und Operation bei ITP-Patienten

Zwischen Diagnose der ITP und Splenektomie lag ein interindividuell unterschiedlich langer Zeitraum. Im Durchschnitt vergingen etwa 5 ½ Jahre (64,9 Monate) bis es zur Entfernung der Milz kam. In dieser Zeit wurden die Patienten konservativ, d. h. medikamentös behandelt, wie oben bereits dargestellt (siehe Kap. 6.4).

Die maximale Zeit zwischen Diagnose und Operation lag bei 23 Jahren (276 Monaten) bei einem männlichen Patienten, bei dem die ITP 1970 diagnostiziert wurde. Der kürzeste Zeitraum betrug nur 2 Monate bei einer weiblichen Patientin, die 1999 diagnostiziert wurde.

Bereits in diesen beiden Patienten zeigt sich eine Auffälligkeit, die sich auch bei Betrachtung des gesamten Kollektives wiederfindet. Je weiter der Zeitpunkt der Diagnose zurückliegt, desto länger dauerte es, bis der Entschluß zu einer Splenektomie gefaßt wurde. In der folgenden Graphik wird der Zeitpunkt, d. h. das Jahr der Diagnose auf der horizontalen Achse aufgetragen und mit der Zeitdauer bis zur Operation – Aufgetragen auf der vertikalen Achse – in Verbindung gesetzt.

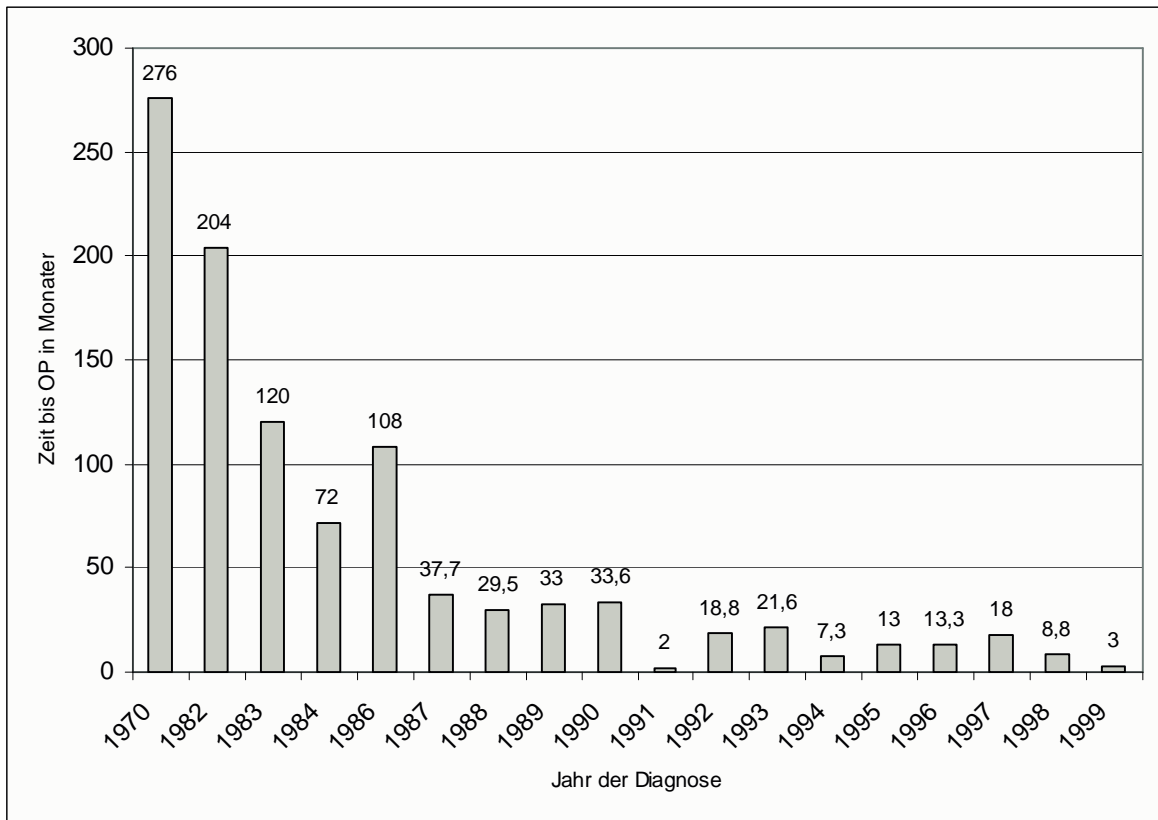


Abb. 4.3: Dauer zwischen Diagnose und Operation nach Jahr der Diagnose in Monaten für n=47.

Jahr	1970	1982	1983	1984	1986	1987	1988	1989	1990
Monate im Mittel	276	204	120	72	108	37,7	29,5	33	33,6
Patientenzahl	1	1	1	1	1	3	2	2	7

Jahr	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Monate im Mittel	2	18,8	21,6	7,3	13	13,3	18	8,8	3
Patientenzahl	1	4	5	3	1	4	2	6	2

Tab 4.3: Monate zwischen Diagnose und Operation im Mittel nach Jahren mit jährlicher Patientenzahl für n=47.

Die ausgewerteten Daten zeigen eine deutliche Veränderung in der Zeitspanne zwischen Diagnosezeitpunkt und schließlich durchgeführter Operation innerhalb des beobachteten Zeitraums. Je weiter die Diagnose ITP zurückliegt, desto länger wurde mit der Splenektomie gewartet.

In den 80er Jahren lag die durchschnittliche Zeit bis zur Splenektomie bei etwa 7 ¼ Jahren (86,3 Monate) um sich in den 90er Jahren auf etwas über 1 Jahr (13,9 Monate) zu verkürzen.

Der Patient, dessen ITP 1970 diagnostiziert wurde fällt etwas aus der Betrachtung heraus, da der zeitliche Abstand zum Hauptfeld mit 12 Jahren sehr groß ist. Trotzdem ist er als Vergleichswert mit in diese Graphik aufgenommen worden.

Generell wird aber deutlich, daß die Splenektomie als Therapieoption im betrachteten Zeitraum immer schneller gewählt wird und weniger Zeit auf einen konservativen Behandlungsversuch verwandt wird.

4.6 Splenektomie bei ITP – Zwei operative Ansätze

4.6.1 Operationstechnik

Zur Entfernung der Milz stehen heute grundsätzlich zwei Methoden zur Wahl. Zum einen die konventionelle Laparotomie mit großer Eröffnung des Peritoneums, zum anderen die minimal-invasive Laparoskopie, die sich vor allem seit Mitte der 90er Jahre für einige viszeralkirurgische Eingriffe anbietet. Auch die Splenektomie ist laparoskopisch durchführbar.

In diesem Kollektiv von 47 ITP-Patienten, das zwischen den Jahren 1988 und 1999 splenektomiert wurde, wurde die überwiegende Zahl der Patienten (31 [66%]) konventionell laparotomiert. Erst 1997 wurden die ersten Patienten laparoskopisch operiert. Dabei zeigte sich, daß nicht in jedem Fall ein endoskopischer Eingriff zum Erfolg führt. In 3 (6%) Fällen mußte intraoperativ von einer Laparoskopie auf einen großen Bauchschnitt gewechselt werden, da die Situation mit dem laparoskopischen Instrumentarium nicht adäquat zu beherrschen war. Insgesamt wurden aber 13 (28%) Patienten erfolgreich laparoskopisch splenektomiert.

Die Gründe für den intraoperativen Wechsel der Operationstechnik bei den 3 Patienten sollen im Folgenden noch einmal detailliert dargestellt werden.

In einem Fall war der Bergungsbeutel, mit dem die abgesetzte Milz entfernt werden sollte defekt. Es gelang nicht die Milz zu bergen, so daß die Bauchhöhle eröffnet wurde.

Im zweiten Fall waren die Verhältnisse intraperitoneal bei einem sehr adipösen Patienten schwierig mit den relativ kurzen Instrumenten zu erreichen. Als auch noch eine stärkere Blutung aus dem unteren Milzpol auftrat, wurde die Entscheidung zum Wechsel getroffen.

Im dritten Fall fanden sich starke Verwachsungen der Milz mit den Nachbarorganen, die sich laparoskopisch nur schwer lösen ließen. Zudem war die Milz größer als präoperativ sonographisch gemessen, so daß der Umstieg auf eine Laparotomie sinnvoll schien.

Lediglich in diesem Fall kam es postoperativ zu Komplikationen im Sinne eines Narbenabszesses, der unter computertomographischer Kontrolle punktiert werden konnte und nach oraler Antibiose schnell ausheilte.

In den beiden anderen Fällen kam es postoperativ nicht zu Komplikationen.

Trotz dieser Probleme, die bei der Laparoskopie auftreten können ist dieses operative Verfahren ein schonender Weg zur Entfernung der Milz, welches den intraoperativen Blutverlust mindert, weniger postoperative Schmerzen bereitet und bessere Verhältnisse zur Wundheilung schafft. Allerdings ist diese Art Eingriff schwerer durchzuführen, da sich die Bedienung der Instrumente von dem herkömmlichen chirurgischen Instrumentarium stark unterscheidet. Außerdem limitieren die Verhältnisse des Situs die Anwendbarkeit dieser Methode.

4.6.2 Operationsdauer

Die Dauer der Operation läßt auf den operativen Aufwand schließen. In der folgenden Tabelle ist die Operationsdauer laut OP-Protokoll für die beiden oben aufgeführten Techniken, sowie für die Fälle mit intraoperativem Wechsel dargestellt.

	Konventionelle Laparotomie	Laparoskopie	Intraoperativer Wechsel
OP-Dauer in Minuten	81,1	109,6	125
Anzahl Patienten	31 (66%)	13 (28%)	3 (6%)

Tab. 4.4: OP-Dauer in Minuten bezogen auf die OP-Technik für n=47.

Bei den Laparoskopien dauerte die Splenektomie im Schnitt 30 Minuten länger, als bei den konventionellen Laparotomien. Über zwei Stunden dauerte es von der Laparoskopie auf eine Laparotomie umzusteigen, wobei hier bei dem Versuch den Eingriff doch laparoskopisch zu ende zu führen sicherlich einige Zeit gezögert wurde, bis die Entscheidung zur Änderung des operativen Verfahrens gefällt wurde.

Allerdings ist die Dauer des endoskopischen Eingriffs stark von der Erfahrung des Operationsteams abhängig. Bei den ersten vier laparoskopischen Operationen benötigten die Operateure noch im Schnitt 133 Minuten, mit wachsender Erfahrung verkürzte sich die Operationsdauer aber auf etwa 88 Minuten bei den letzten vier erfaßten Eingriffen.

Die offene Splenektomie ist zur Zeit noch ein schnell durchzuführender Eingriff. Operateure mit Erfahrung im Bereich der laparoskopischen Splenektomie können aber annähernd gleich schnell die Milz entfernen. Der Zeitvorteil der konventionellen Laparotomie ist zum Ende des beobachteten Zeitraumes nur noch unwesentlich.

4.6.3 Komplikationen intra- und postoperativ

Im Folgenden sollen die Komplikationen bei der Entfernung der Milz bei an ITP Erkrankten dargestellt werden. Die Darstellung erfolgt bezogen auf die Operationstechnik.

	Konventionelle Laparotomie	Laparoskopie	Intraoperativer Wechsel
Intraoperativ			
Defibrillation	1		
Pneumothorax	1	1	
Postoperativ			
Akutes Abdomen	1		
Fieber und Bakteriämie	1		
Narbenabszeß			1
Pankreasfistel	1		
Subkutaner Abszeß	1		
subphrenischer Abszeß	2		
Patienten n=47	31	13	3
Patienten mit Komplikationen	5	1	1
Komplikationsrate	23%	8%	34%

Tab. 4.5: Perioperative Komplikationen bei ITP-Patienten nach Operationstechnik für n=47.

Die Komplikationsrate bei offener Laparotomie liegt fast 3 mal höher als bei laparoskopischem Eingriff. Auffällig ist weiterhin, daß bei den laparoskopisch operierten Patienten keine postoperativen Komplikationen auftraten. Lediglich ein Patient wurde intraoperativ durch das Instrumentarium an der Lunge verletzt, was zu einem Pneumothorax auf der linken Seite führte. Dieser wurde noch intraoperativ versorgt und führte nicht zu postoperativen Problemen. Das Auftreten eines Pneumothorax ist aber keinesfalls ein Problem des laparoskopischen Instrumentariums sondern kann auch bei konventionellen Eingriffen auftreten.

Bei den offenen Splenektomien traten postoperativ eine größere Zahl Komplikationen auf. Vor allem standen infektiöse Probleme im Vordergrund (Vgl. auch Kap. 4.2).

Einer der Patienten, bei denen von laparoskopisch auf konventionelle OP-Technik gewechselt werden mußte erlitt postoperativ einen Abszeß im Bereich der Operationsnarbe, der aber ohne Revision ausheilte (vgl. Kap 5.6.1).

4.6.4 postoperative Aufenthaltsdauer

Die folgende Tabelle zeigt die Liegedauer der ITP-Patienten, bezogen auf die jeweilige Operationstechnik.

	Konventionelle Laparotomie	Laparoskopie	Intraoperativer Wechsel
Liegedauer in Tagen	10,1	5,1	9
Anzahl Patienten	31 (66%)	13 (28%)	3 (6%)

Tab. 4.6: Post-operative Liegedauer in Tagen bezogen auf die OP-Technik für n=47.

Der Vorteil des schonenderen laparoskopischen Eingriffs wird bei Betrachtung der postoperativen Liegedauer der Patienten deutlich. Gegenüber den konventionell operierten Patienten lagen die endoskopisch Operierten nach der Splenektomie nur etwa halb so lang im Krankenhaus. Sowohl die konventionell Laparotomierten als auch die nach einem endoskopischen Versuch Laparotomierten blieben für etwa 10 Tage nach dem Eingriff im Krankenhaus.

4.7 Langzeit-Beobachtung der splenektomierten ITP-Patienten

4.7.1 Einleitung

Im Folgenden soll die Entwicklung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura bei den in unserer Klinik splenektomierten Patienten dargestellt werden. Als ein wichtiger Parameter der Schwere der ITP kann die Zahl der Thrombozyten im Blut der Patienten angesehen werden, ist doch ein Mangel dieser Blutbestandteile durch erhöhten und akzelerierten Abbau ein typisches Merkmal dieser Erkrankung. Sowohl zur unmittelbaren Erfolgskontrolle nach der Splenektomie, als auch zur Langzeit-Beobachtung des Krankheitsgeschehens ist diese Untersuchung zuverlässig geeignet. Über die Höhe des Thrombozytenwertes postoperativ kann ein Ansprechen der ITP auf die Splenektomie abgeschätzt werden. Ein Erfolg äußert sich in einem postoperativen, dauerhaften Anstieg der Thrombozytenzahlen.

Im Allgemeinen wird der Normbereich für die Thrombozytenzahl bei Gesunden mit 150.000 bis 400.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut angegeben^{18, 40}. Für die Darstellung des Erfolges einer Milzentfernung bei ITP hat sich eine Einteilung entsprechend der Höhe der postoperativ erreichten Thrombozytenzahlen in der Literatur etabliert. Dabei werden die Thrombozytenzahlen in drei Gruppen eingeteilt, die sich in der Betrachtung der Entwicklung der Blutwerte als praktikabel erwiesen^{8, 10, 27, 38, 46}.

Um von einer Vollremission, d. h. von einer vollständigen Besserung der Erkrankung sprechen zu können, sollten die Blutplättchen auf über 150.000 / μ l Blut steigen und damit innerhalb des Normbereichs für Thrombozyten im Blut liegen. Bewegen sich die Zahlen unter 150.000 / μ l, aber immer noch über 50.000 / μ l, so spricht man von einer Teilremission. Gegebenenfalls ist in diesen Fällen eine Medikation zur Stabilisierung des Zustandes notwendig. Bleiben die Thrombozytenzahlen unter 50.000 / μ l oder sinken sie öfter unter

diesen Wert ab, so liegt keine Remission vor. Die ITP hat in diesen Fällen auf die Splenektomie nicht angesprochen. Meist ist die Gabe von Medikamenten notwendig. Typische Symptome, wie Petechien, Einblutungen, etc. treten häufig, aber nicht zwingend auf.

4.7.2 Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei den splenektomierten ITP-Patienten

Innerhalb der ersten 2 Wochen postoperativ zeigen sich bereits die Auswirkungen der Splenektomie. In der Regel steigen die Thrombozytenzahlen bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutlich an. Dabei können sie durchaus stark über den Normbereich hinaus ansteigen.

Aus unserem Kollektiv wurden alle 47 operierten Patienten unmittelbar postoperativ bis zum 8. bis 10. postoperativen Tag auf ihre Thrombozytenzahlen untersucht. Als Referenzwert ist außerdem die präoperativ bestimmte Zahl der Blutplättchen angegeben. Die Entwicklung der Blutwerte soll in der folgenden Graphik veranschaulicht werden.

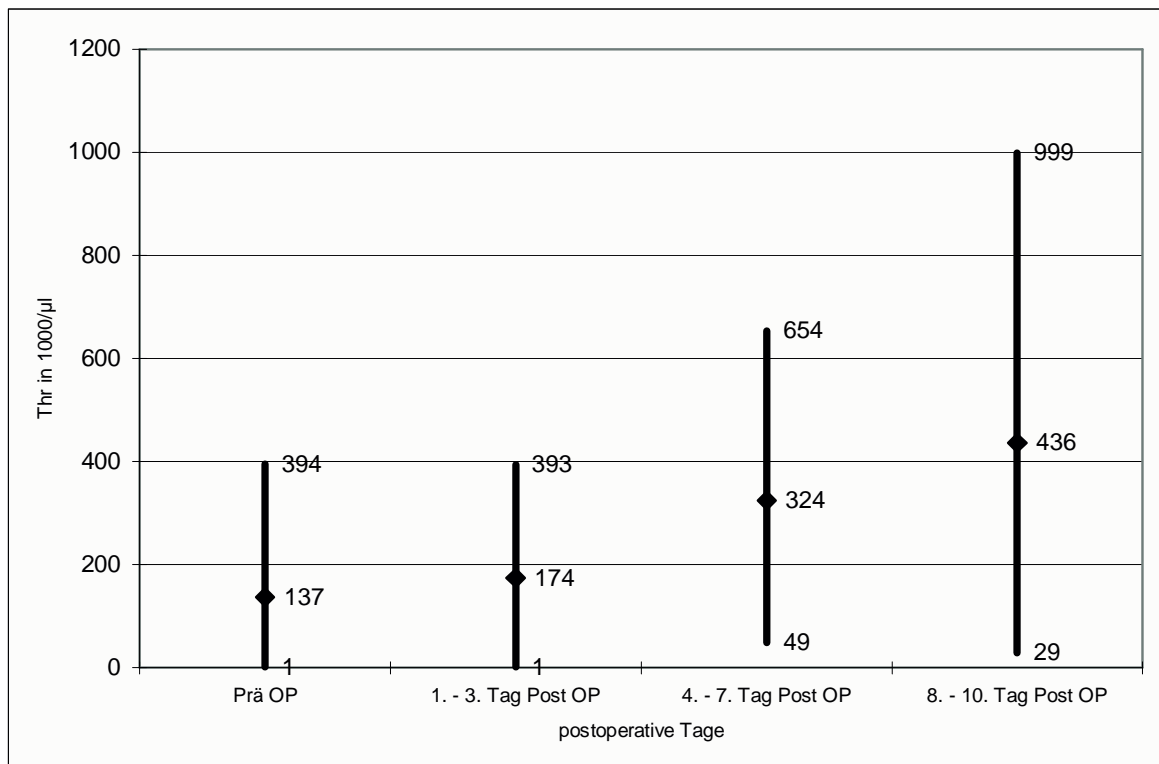


Abb. 4.4: Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP mit Mittelwert, Minimum und Maximum für n=47.

	Prä OP	1. - 3. Tag Post OP	4. - 7. Tag Post OP	8. - 10. Tag Post OP
MW	137	174	324	436
Min	1	1	49	29
Max	394	393	654	999

Tab. 4.7: Unmittelbar postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP mit Mittelwert, Minimum und Maximum für n=47.

Im Mittel zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Thrombozytenzahlen nach der Operation. Bereits ab dem 4. postoperativen Tag verdoppelt sich der Wert und liegt im hochnormalen Bereich. Um den Zeitpunkt der Entlassung der Patienten liegt die Zahl der Blutplättchen oberhalb des Normbereichs, in manchen Fällen erreicht er Werte von bis zu 1 Million Thrombozyten pro Mikroliter Blut.

In einigen wenigen Fällen ist kaum ein Anstieg der Werte zu erkennen. Hier bleibt die Thrombozytenzahl auch am 10. postoperativen Tag deutlich unterhalb des Normbereichs.

Die folgende Graphik soll den Anteil der Patienten veranschaulichen, die mit ihren Thrombozytenzahlen postoperativ anstiegen, sowie eine Einteilung nach Höhe des Anstiegs vornehmen. Die Angaben beziehen sich auf die Blutwerte des 8. Bis 10. postoperativen Tages.

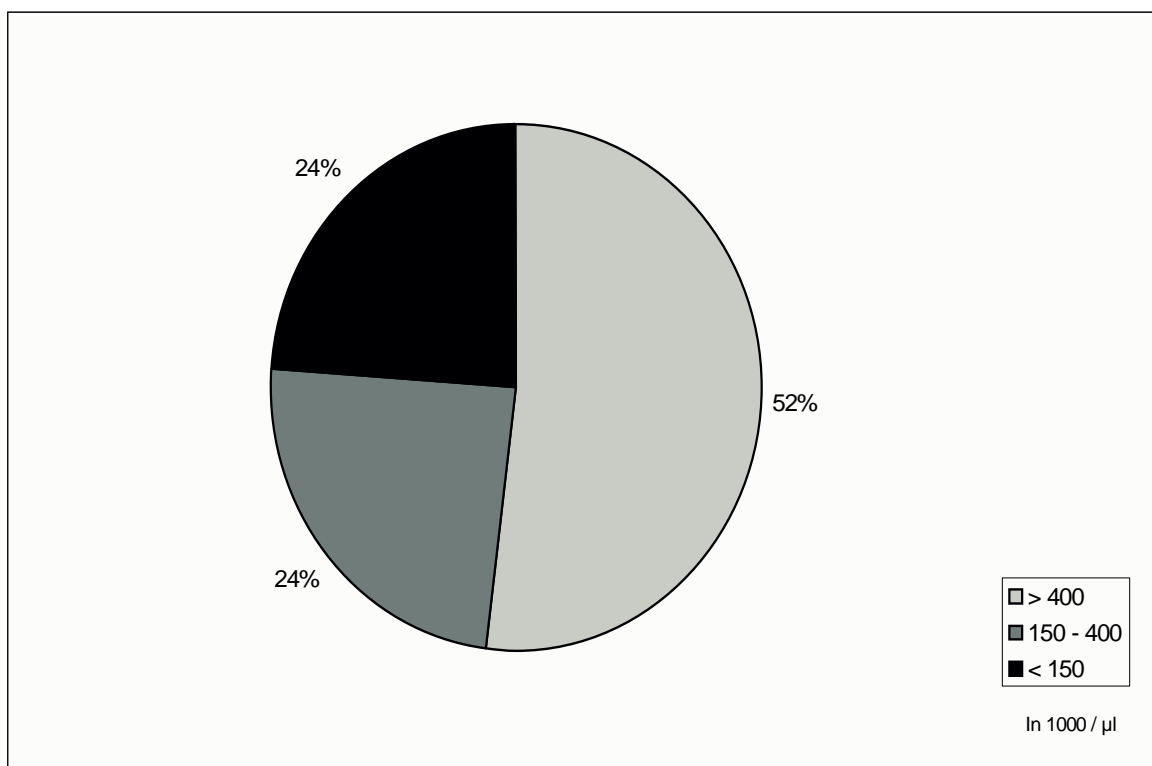


Abb. 4.5: Thrombozytenanstieg am 8. Bis 10. Tag postoperativ mit Angabe des Anteils am Gesamtkollektiv (n=47) in Prozent.

Spätestens etwa 10 Tage nach der Splenektomie ist bei über 50 % der Patienten die Thrombozytenzahl über den Normbereich hinaus angestiegen. Bei einem weiteren Viertel

liegen die Blutwerte im Normbereich zwischen 150.000 und 400.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut. Beim letzten Viertel der Patienten ist eine reaktive Thrombozytose nach Splenektomie nicht zu erkennen. In einigen wenigen Fällen (4 %) blieben die Blutplättchen bei unter 50.000 / μ l Blut.

Innerhalb von weniger als 14 Tagen postoperativ erreichten über 75 % der Patienten eine Thrombozytenzahl im Normbereich oder im hoch normalen Bereich. Im Normbereich lagen präoperativ nur 32 % der Patienten, 56 % Prozent hatten Thrombozytenzahlen von unter 150.000 / μ l Blut und 12 % lagen bei unter 50.000 Blutplättchen / μ l Blut.

4.7.3 Langzeitentwicklung der Thrombozytenzahlen nach Splenektomie bei ITP

Von den 47 operierten ITP-Patienten konnte bei 33 von ihnen über zum Teile mehrere Jahre der Verlauf ihrer Erkrankung weiterverfolgt werden. Dies geschah zum einen durch Auswertung von Akten meist der betreuenden hämatologischen Ambulanzen, in denen sich die Patienten mehr oder weniger häufig vorstellten, zum anderen wurden die Hausärzte der Patienten angeschrieben und nach dem Verlauf der Erkrankung bei ihren Patienten befragt.

Der letzte in dieser Studie erfaßte Patient wurde am 27.9.1999 splenektomiert. Bis zum Dezember des Jahres 2000 wurde die Entwicklung des Krankheitsgeschehens bei dem hier untersuchten Kollektiv verfolgt.

Das Kollektiv von 33 Personen setzt sich aus 23 (69,7 %) Frauen und 10 (30,3 %) Männern zusammen. Alle Patienten konnten über mindestens ein Jahr bezüglich ihres objektiven (Thrombozytenzahlen, Symptome, Medikamenteneinnahme) und subjektiven (Wohlbefinden, Leidensdruck) Krankheitsverlaufs beobachtet werden. Die längste postoperative Verlaufsbeobachtung erstreckt sich über 9 Jahre. Innerhalb des erfaßten Zeitraums verstarben 2 Patienten an den Folgen einer fulminant verlaufenden Sepsis. Eine detaillierte Schilderung dieser Fälle erfolgt weiter unten. Hier sollen also zunächst 31 Patienten näher betrachtet werden.

In der folgenden Graphik ist der prozentuale Anteil der Voll- und Teilremission, sowie der Therapieversager am untersuchten Kollektiv dargestellt.

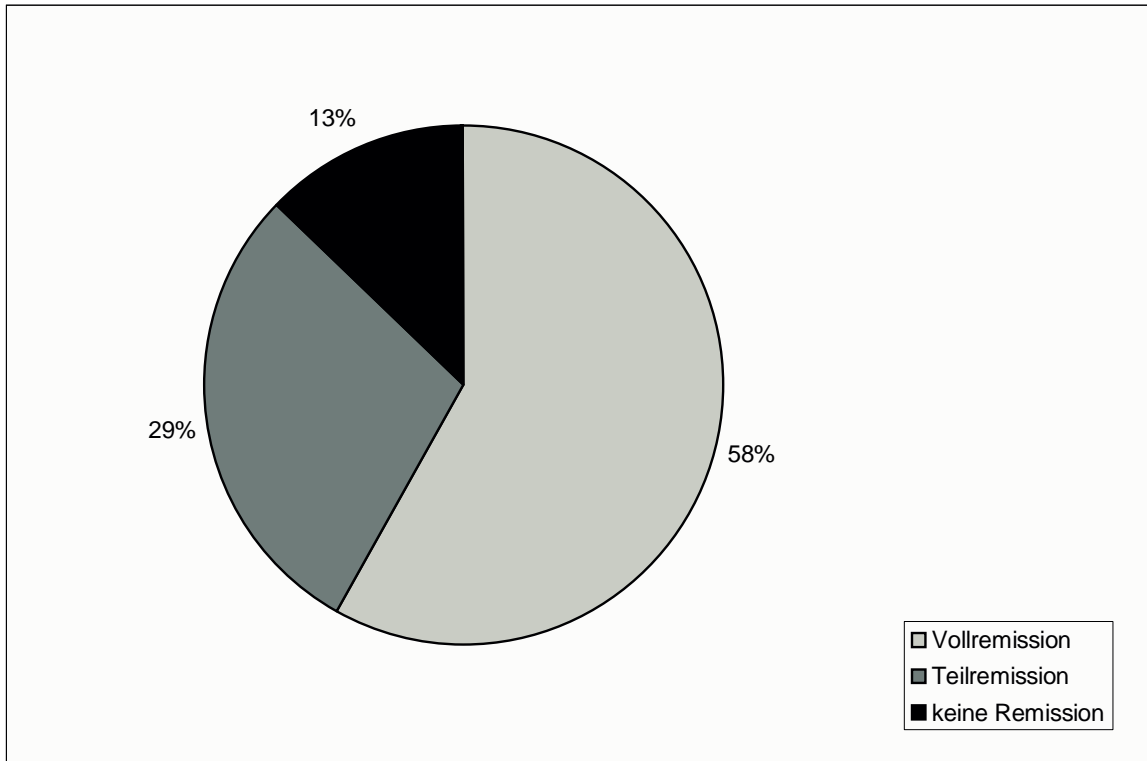


Abb. 4.6: Prozentualer Anteil der Patienten mit Vollremission, Teilremission und ohne Remission für n=31.

Operationstechnik	Vollremission	Teilremission	Keine Remission	N=
Laparoskopie	5	3	1	9
Konventionell	13	6	3	23
Gesamt	18	9	4	31

Tab. 4.8: Absoluter Anteil der Patienten mit Vollremission, Teilremission und ohne Remission für n=31.

Bei 18 (58 %) dieser Patienten (4 Männer, 14 Frauen, Verhältnis 1 : 3,5) kann von einer vollständigen Remission gesprochen werden (Gruppe *Vollremission*). Im Schnitt wurden diese Patienten fast fünf Jahre (57 Monate) lang bezüglich der Entwicklung ihrer Erkrankung beobachtet. Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei 10 Monaten, der Längste bei 10 Jahren (120 Monate).

Fünf der 13 Patienten waren laparoskopisch splenektomiert worden, was einem Anteil von etwa 38 % entspricht.

Die Patienten lagen innerhalb des Beobachtungszeitraums mit ihren Blutwerten immer im Normbereich, d. h. oberhalb von 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut. Die Gabe von Medikamenten zur Stabilisierung oder Erhöhung der Thrombozytenzahlen war nach Ausschleichen der Medikation bei den Patienten die präoperativ noch Medikamente erhielten, zu keinem Zeitpunkt mehr erforderlich. Es traten keine Symptome wie Blutungsneigung, Hämatome oder Petechien auf und alle 18 Befragten waren in gutem Allgemeinzustand.

Weiterhin traten keine Komplikationen im längeren Verlauf nach Operation auf. Insbesondere schwere Infektionen wurden nicht beobachtet. Auftretende leichte Infektionen konnten schnell und problemlos mit entsprechender Antibiose behandelt werden.

Subjektiv fühlten sich alle Patienten gut bis sehr gut, voll belastbar und würden sich selber als von ihrer Krankheit geheilt bezeichnen.

Neun Patienten (29 %) haben allenfalls teilweise von der Milzentfernung profitiert (Gruppe *Teilremission*). In dieser Gruppe waren 3 Männer und 6 Frauen (Verhältnis 1 : 2). Der Beobachtungszeitraum umfaßte im Mittel etwas mehr als 3 Jahre (38 Monate), im Minimum 7 Monate, im Maximum circa 7 Jahre (83 Monate). Sechs Patienten wurden konventionell operiert, drei Patienten laparoskopisch (33 %)

Das nur teilweise Ansprechen auf die Splenektomie äußerte sich in unterschiedlichen Ausprägungen. Bei fünf Patienten blieben die Thrombozytenzahlen unter 150.000 / μ l Blut, ohne aber unter 50.000 / μ l Blut abzusinken. Es traten keine Symptome oder Komplikationen auf. Außerdem war der Zustand auf niedrigerem Niveau stabil, so daß auch keine Medikation erforderlich war. Lediglich aufgrund der niedrigeren Blutplättchenzahlen erfolgte die Einordnung in die Gruppe *Teilremission*.

Bei einem weiteren Patienten war zur Stabilisierung der Thrombozytenzahlen 26 Monate nach Splenektomie eine Gabe von Glucocorticoiden notwendig. Nach 45 Monaten kam es zu einem Rezidiv der ITP. Blutungssymptome traten aber nicht auf. Subjektiv fühlte der Patient sich gut.

Auch bei einem anderen Patienten trat ein Rezidiv auf, welches sich 17 Monate nach Splenektomie durch Petechien äußerte. Daraufhin wurde eine medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva, Glucocorticoiden und intermittierend Immunglobulinen eingeleitet, welche über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren fortgeführt wurde. Nach Ausschleichen der Medikamente lagen die Thrombozytenzahlen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Normbereich.

In einem Fall konnten zwar durch die Milzentfernung die Blutwerte verbessert werden, der Patient war postoperativ allerdings in reduziertem Allgemeinzustand, wenig belastbar und fühlte subjektiv keinen Gewinn durch die Operation.

Eine Patientin wurde 12 Monate nach Splenektomie schwanger, worunter sie ein Rezidiv der ITP erlitt. Die Thrombozytenzahlen waren deutlich erniedrigt und es traten petechiale Blutungen auf. Nach komplikationsloser Geburt des Kindes stiegen die Plättchenzahlen ohne medikamentöse Unterstützung wieder auf normales Niveau und blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes so.

Vier Patienten, zwei Männer und zwei Frauen, konnten überhaupt nicht von der Splenektomie profitieren (Gruppe *keine Remission*). Der Beobachtungszeitraum lag je nach Patient zwischen 30 und 65 Monaten, im Mittel bei mehr als 4 Jahren (52 Monate). Ein Patient (25 %) wurde laparoskopisch Splenektomiert.

Schon in den direkt postoperativ gemessenen Thrombozytenzahlen zeigte sich kaum ein Anstieg der Werte. Nur eine Patientin zeigte bei stark erniedrigten Thrombozytenzahlen keine Blutungssymptome. Daher wurde sie auch nur engmaschig überwacht und benötigte keine Medikation. Bei den drei anderen Patienten traten Petechien bei Thrombozytenzahlen unter 50.000 / μ l Blut auf so daß sie dauerhaft oder intermittierend mit Glucocorticoiden, Immunsuppressiva oder Immunglobulinen behandelt werden mußten. Trotz der Medikamente änderten sich die Thrombozytenzahlen gar nicht oder nicht dauerhaft.

4.7.4 Todesfälle nach Splenektomie

Zwei der 33 Patienten (6 %), die nach Splenektomie für längere Zeit hinsichtlich ihrer Erkrankung beobachtet wurden, verstarben an einer Pneumonie, bzw. Pneumokokken-Sepsis. Es handelt sich um einen weiblichen (Patient 1) und einen männlichen (Patient 2) Patienten. Beide Patienten waren mit 75 und 70 Jahren die Ältesten Menschen des gesamten Kollektives.

Patient 1 verstarb 33 Monate nach Splenektomie. Postoperativ lagen seine Thrombozytenzahlen immer unter 50.000 / μl Blut, waren aber auf sehr niedrigem Niveau stabil. Bei fehlender oder allenfalls diskreter Symptomatik wurde zunächst auf eine medikamentöse Therapie verzichtet. Etwa 29 Monate postoperativ traten Petechien und okkultes Blut im Stuhl auf, woraufhin die Gabe von Glucocorticoiden, Immunsuppressiva und intermittierend Immunglobulinen begonnen wurde. Die Thrombozytenzahlen stabilisierten sich jedoch nicht und es traten Infektionszeichen auf, was zur Medikation mit Antibiotika führte. Patient 1 verstarb an einer fulminant verlaufenden Sepsis. Patient 1 war präoperativ sowohl gegen Hämophilus Influenza als auch gegen Pneumokokken geimpft worden.

Patient 2 überlebt die Splenektomie 38 Monate. Auch hier lagen die Thrombozytenzahlen immer unter 50.000 / μl Blut. Blutungssymptome traten aber zu keinem Zeitpunkt auf. Bei ausreichendem Allgemeinzustand wurde zunächst auf eine Medikation verzichtet. Lediglich 27 Monate nach Operation wurde für einen Monat Glucocorticoide aus heute nicht mehr nachvollziehbaren Gründen gegeben. Etwa 37 Monate nach Milzentfernung sanken die Thrombozyten auf unter 10.000 / μl Blut ab, so daß mit Glucocorticoiden und Immunsuppressiva intervenierend eingegriffen wurde. Die Blutwerte besserten sich jedoch nicht, sondern es kam zusätzlich zu einem respiratorischen Infekt, der schnell generalisierte und zur Sepsis führte, an der Patient 2 trotz Antibiose verstarb. Patient 2 war weder gegen Hämophilus noch gegen Pneumokokken geimpft worden.

4.7.5 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Patientengruppen

Fast 60 % der Patienten des untersuchten Kollektives konnten durch die Splenektomie von ihrer Erkrankung weitestgehend befreit werden. Trotzdem gibt es eine nicht kleine Gruppe von Patienten, bei denen die Milzentfernung nur teilweise oder gar nicht zu einer Besserung der klinischen Befunde und der subjektiven Lebensqualität führte. Obwohl die Entfernung der Milz zwar technisch relativ gut beherrschbar ist und nur selten zu intra- oder postoperativen Komplikationen führt, besteht doch immer die Gefahr einer generalisierten septischen Infektion, ausgelöst durch insbesondere Pneumokokken. Diese als *overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)* bekannte Komplikation ist nach wie vor mit einer hohen Letalität behaftet und war auch die Todesursache der in diesem Kollektiv aufgetretenen Todesfälle.

Es wäre also wünschenswert, Faktoren benennen zu können, mit denen sich vor Splenektomie die Wahrscheinlichkeit einer Besserung der ITP durch die Milzentfernung abschätzen ließe. Die vergleichende Betrachtung der drei Gruppen (wie unter 5.7.3 beschrieben) kann hierzu Hinweise geben.

Bezüglich des Alters der Patienten unterscheiden sich die Gruppen nur unwesentlich. Die Gruppe *Vollremission* hat ein durchschnittliches Alter von 43,2 Jahren, fast gleich alt sind die Patienten der Gruppen *Teilremission* und *keine Remission* mit 46,2, bzw. 46,8 Jahren.

Das Geschlechtsverhältnis in alle drei Gruppen liegt zwischen 1 zu 1 und 3,5 : 1, wobei in der Gruppe *Vollremission* die Frauen stärker vertreten sind (W : M = 3,5 : 1). Bei den Patienten, die nicht von der Splenektomie profitierten ist das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen (W : M = 1 : 1).

Der Zeitraum vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt der Operation ist in allen drei Gruppen sehr unterschiedlich. Bei den Teilremissionen dauerte es ca. sechs Jahre (61,7 Monate) bis nach Diagnosestellung die Splenektomie erfolgte, bei den Vollremissionen nur etwa halb so lang (29,6 Monate). Weniger als ein Jahr (9,5 Monate) betrug die Spanne zwischen Diagnose und Splenektomie bei der Gruppe *keine Remission*.

Auch bei der präoperativen medikamentösen Therapie sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festzustellen. Etwa 75 bis 90 % der Patienten aller Gruppen wurden vor Splenektomie zunächst mit Glucocorticoiden behandelt. In zum Teil weit über 40 % der Fälle wurden intermittierend Immunglobuline dazu verabreicht. Immunsuppressiva und Chemotherapeutika kamen ebenfalls in allen drei Gruppen bei einigen Patienten (zwischen 5 und 25 % der Patienten) zum Einsatz.

Bei einem Viertel bis einem Drittel aller Patienten der drei Gruppen wurde die Milzentfernung laparoskopisch vorgenommen. Innerhalb jeder Gruppe war dies für den Langzeitverlauf postoperativ weder von Vor- noch Nachteil.

Auffällig ist einzig die Korrelation der Höhe der direkt postoperativ erreichten Thrombozytenzahlen mit dem Langzeitverlauf der ITP. In der Gruppe *Vollremission* zeigt sich ein starker und früh einsetzender Anstieg der Blutplättchen bis deutlich über die obere Grenze des Normbereiches bis zum 8. bis 10. Postoperativen Tag. Auch die Thrombozytenzahlen der Gruppe *Teilremission* steigen bis über den Normbereich an, allerdings nicht so stark wie in der Gruppe *Vollremission*. Im Gegensatz dazu wird in der Gruppe *keine Remission* postoperativ kein Anstieg der Plättchen im Blut erreicht. Bis zum 10. postoperativen Tag bleibt die Thrombozytenzahl im Mittel deutlich unter dem Normbereich.

Die Folgende Graphik soll dies noch einmal veranschaulichen.

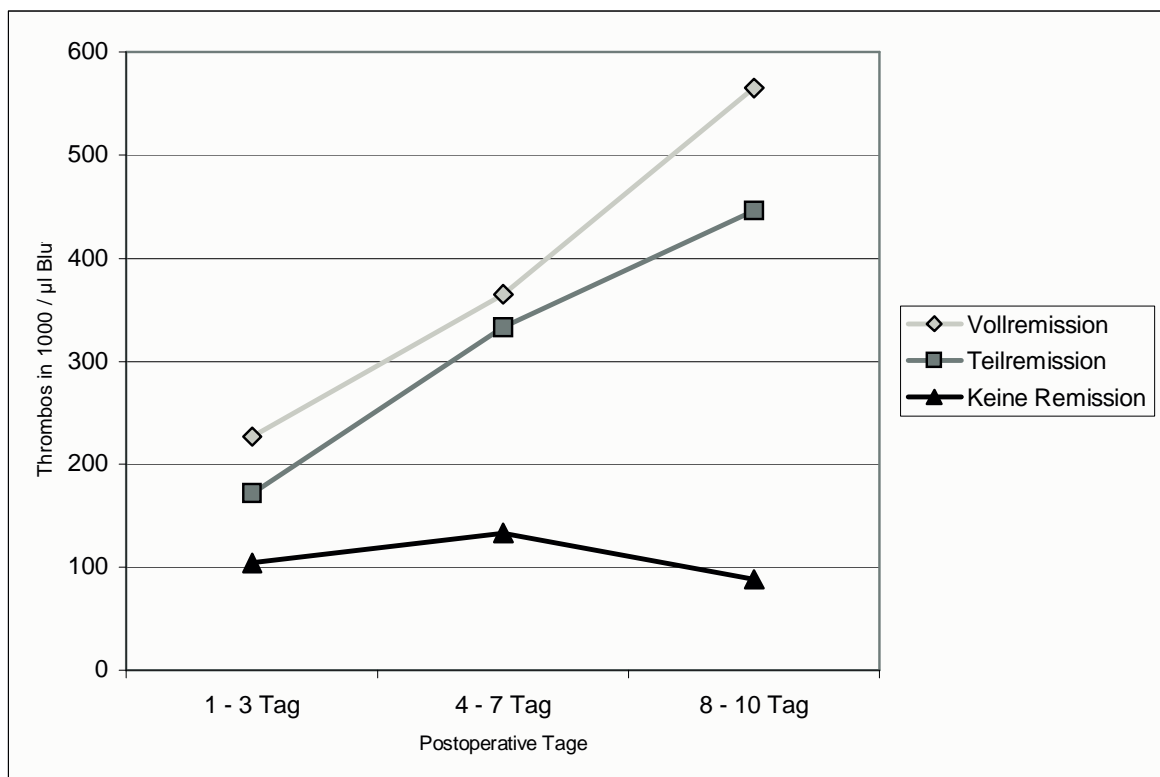


Abb. 4.7: Direkt postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen für die Gruppen *Vollremission*, *Teilremission* und *keine Remission*.

	1 - 3 Tag	4 - 7 Tag	8 - 10 Tag
Vollremission	227	365	565
Teilremission	172	333	446
Keine Remission	104	133	88

Tab. 4.9: Direkt postoperative Entwicklung der Thrombozytenzahlen für die Gruppen *Vollremission*, *Teilremission* und *keine Remission*.

Offenbar läßt sich am Grad des Anstiegs der Thrombozytenzahl unmittelbar postoperativ die langfristige Entwicklung abschätzen. Je höher die Blutplättchen bis zum 8. bis 10. Tag steigen, desto wahrscheinlicher ist eine langfristige Remission der ITP. Dabei sollten die Werte deutlich über den Normbereich hinaus ansteigen. Bleiben die Werte hingegen unter dem Normbereich ist eine Besserung der Krankheit offenbar nicht zu erreichen.

5. Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

5.1 Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen

Im untersuchten Zeitraum von 1988 bis 1999 wurden in der A Klinik der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf 381 Splenektomien durchgeführt. In dieser Arbeit wird aus dieser Gruppe nur eine Untergruppen betrachtet. Diese ist die Gruppe der aus hämatologischen Gründen splenektomierten, im Folgenden **HÄM** genannt. Die Gruppe **HÄM** macht etwa 34 % des Gesamtkollektivs (n=381) aus.

Aus dieser Gruppe konnten natürlich nicht alle Patienten in die Untersuchung einbezogen werden. Dies lag hauptsächlich an fehlenden Akten, bzw. fehlenden Eintragungen in den Akten. Letzten Endes wurden aus der Gruppe **HÄM** 106 Patienten von ursprünglich 133 Patienten übernommen. Dies entspricht etwa 80 % der ursprünglichen Gruppe.

Die Patienten des Kollektivs hatten ein durchschnittliches Alter von 44 Jahren und waren etwa zur Hälfte Männer und Frauen, wobei es ein leichtes Übergewicht an Frauen gab.

Es zeigt sich, daß in den Jahren 1988 und 1989 im Schnitt ca. 2 Splenektomien aus hämatologischen Gründen pro Jahr durchgeführt wurden. Mit Beginn der 90er Jahre schnellte die Zahl der Eingriffe nach oben und bis 1999 wurden im Schnitt ca. 10 Milzentfernungen pro Jahr durchgeführt.

Aus der Gruppe **HÄM** sind vor allem drei Gruppen von Erkrankungen, die typischerweise eine Indikation zur Splenektomie darstellen, für die obigen Zahlen verantwortlich. Diese sind: Thrombozytopenien (44 %), Erythrozytendefekte (13 %) und lymphatische Erkrankungen (20 %). Zusammen machen diese Diagnosen mehr als zwei Drittel aller Fälle im Kollektiv **HÄM** aus.

Insbesondere die Splenektomien bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura stellt innerhalb der Gruppe **HÄM** eine große Fraktion der Indikationen zur Milzentfernung. Im Schnitt wurden fast die Hälfte aller hämatologischen Patienten aufgrund einer ITP operativ behandelt. Dies läßt sich konstant über den gesamten beobachteten Zeitraum aussagen.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur zeigt sich eine Übereinstimmung mit anderen Arbeiten bezüglich der ITP-Fraktion am Gesamtkollektiv. BACCARANI ET AL. hatte in seinem Kollektiv von 718 Patienten sogar einen Anteil von 61 % ITP-Patienten⁴.

In Arbeiten, die Patientenkollektive in den 70er und 80er Jahren untersuchten, findet sich ebenfalls eine große Zahl an ITP-Patienten. ALBRECHTSEN ET AL. hatte bei seiner Untersuchung in den 70er Jahren ein Anteil von 30 % ITP-Patienten in seinem 221 Patienten großen Kollektiv⁵. In der Arbeit von SCHWARTZ findet sich ebenfalls ein ITP-Anteil von 30 %¹³. Bei der Untersuchung von MARBLE ET AL., die den Zeitraum von 1980 bis 1992 umfaßt, fand sich ein Anteil von 34 % ITP-Patienten am Gesamtkollektiv³. MARBLE spricht in seiner Arbeit von einer sich ändernden Rolle der Splenektomie in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen. Er zeigt deutlich, daß der Anteil von ITP-Patienten, die einer Splenektomie zugeführt werden, im beobachteten Zeitraum stetig zunimmt, um gegen Ende der 80er Jahre auf ein Drittel des Gesamtkollektivs anzuwachsen. Begründet wird dies mit einer häufigeren Diagnosestellung der Erkrankung ITP sowie mit einer früher durchgeführten operative Therapie in der Hoffnung damit eine höhere Ansprechrate zu erreichen. AKWARI ET

AL. postulierte 1987 eine bessere postoperative Prognose für eine Langzeit-Remission bei frühzeitiger Splenektomie von ITP-Patienten¹⁰. Aktuellere Arbeiten widerlegen diese Ansicht jedoch⁸.

Generell läßt sich die Tendenz zu einer häufigeren Splenektomie bei ITP auch in den hier wiedergegebenen Daten nachvollziehen

Trotz der Unklarheiten bezüglich des besten Zeitpunktes einer operativen Intervention bei ITP bleibt die Splenektomie die bis dato einzige definitive Heilung dieser Erkrankung mit Remissionsraten von 60 bis über 80 %^{12, 13, 7, 9, 6}. Dies kann als Erklärung für den großen Teil von ITP-Patienten am Gesamtkollektiv angenommen werden.

Eine andere hämatologische Erkrankung, die im beobachteten Zeitraum häufig zu einer Splenektomie führte ist die hereditäre Sphärozytose. Bis Mitte der 90er Jahre machten diese Patienten etwa 6 % aller splenektomierten Patienten aus. Seit 1995 ist ihr Anteil am Gesamtkollektiv jedoch deutlich auf 15 % gestiegen.

Auch bei der Sphärozytose kann diese Tendenz der zunehmenden operativen Intervention in der aktuellen Literatur nachvollzogen werden³. Unbestritten gilt die Splenektomie bei der kongenitalen Form dieses Erythrozytenmembrandefektes, sogar bei sehr jungen Patienten, als Therapie der ersten Wahl^{4, 13, 21}.

Neben der Sphärozytose wird bei einem anderen Defekt der roten Blutkörperchen gelegentlich splenektomiert. Es handelt sich hierbei um die Thalassämie. In diesem Kollektiv waren nur 3 % der Patienten von dieser Erkrankung betroffen. In der Literatur fanden sich ebenfalls nur kleine Patientenzahlen, die zwischen 1 % und 3 % der untersuchten Kollektive ausmachten.^{13, 3}

Diese nicht sehr häufige, x-chromosomal vererbte Fehlbildung tritt vor allem bei aus dem Mittelmeerraum stammenden Menschen auf. Typischerweise wird sie bereits in jungen Jahren diagnostiziert und führt im weiteren Verlauf zu Anämie und Splenomegalie. Diese oft schmerzhafte Milzvergrößerung, sowie der hohe Bedarf an Transfusionen können durch die Splenektomie günstig beeinflußt werden. Jedoch ist die Gefahr von Infektionen mit fulminantem Verlauf besonders bei der Thalassämie erhöht, weswegen die Risikoabschätzung sehr genau erfolgen muß. Die Splenektomie ist daher nicht eine Therapie der Wahl sondern eher eine letzte Möglichkeit, einen schweren Krankheitsverlauf abzumildern. Dies erklärt die geringen Patientenzahlen für diese Erkrankung in diesem und anderen vergleichbaren Kollektiven.

Der M. Hodgkin ist besonders in den siebziger und Anfang der achtziger Jahren eine häufige Indikation zur Splenektomie gewesen, hauptsächlich im Rahmen eines Stagings zur Abschätzung eines subdiaphragmalen Befalls¹². Aber auch die Splenomegalie bei Milzbefall durch M. Hodgkin war eine häufigere Begründung für die Entfernung der Milz.

Doch schon seit Mitte der achtziger Jahre zeichnete sich eine deutliche Abnahme der Splenektomien bei M. Hodgkin ab³. Dieser Trend setzt sich auch in den hier erfaßten Daten fort. In der ersten Hälfte der neunziger Jahre wurden noch 16 % der Splenektomien als Staging bei M. Hodgkin durchgeführt, doch ab Mitte des Jahrzehnts fällt diese Rate auf nur noch 6 % ab. Im Zeitraum von 1996 bis 1999 wurden gar keine Splenektomien bei M. Hodgkin durchgeführt.

Diese neue Tendenz im Staging von M. Hodgkin zeichnet sich auch in weiteren Arbeiten ab⁴, was MULTANI ET AL. 1996 zu der Frage veranlaßte, ob Staging Laparotomie bei M. Hodgkin noch notwendig sei? Auch MAUCH beschreibt 1994 eine Kontroverse im Umgang mit dem Staging von M. Hodgkin. Beide Autoren, sowie BRUNT in einer Arbeit von 1996 kommen zu dem Schluß, daß nur noch Patienten explorativ laparotomiert werden sollten, bei denen das Ergebnis der Operation eine Konsequenz für die Therapie hat^{2, 16, 31, 45}.

Zwar ist eine Splenektomie und Exploration der Bauchhöhle nach wie vor der Goldstandard zur Klärung eines subdiaphragmalen Befalls, doch bringt dieser Weg einiges an Belastungen für den Patienten mit und sollte daher nur noch mit bedacht eingeschlagen werden². Diese veränderte Perspektive erklärt die Abnahme der Patienten mit M. Hodgkin im Gesamtkollektiv **HÄM**.

Abgesehen vom M. Hodgkin gibt es im untersuchten Kollektiv **HÄM** noch eine weitere lymphatische Erkrankung, das Non-Hodgkin-Lymphom. Im Gesamtkollektiv ist es mit einem Anteil von etwa 8 % vertreten, vergleichbar den Literaturangaben^{3, 4, 12, 17}. Von den Splenektomien bei NHL fanden drei viertel in der zweiten Hälfte der 90er Jahre statt. In dieser Zeit beträgt der Anteil der operierten NHL-Patienten am Kollektiv **HÄM** etwa 12 %.

Nach einer kurzen Phase Anfang der 70er Jahre, in der Staging-Splenektomien bei Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt wurden ist dieser Weg schon seit längerem wieder verlassen worden¹². Die Milzentfernung ist heute kein Bestandteil der Diagnose von NHL mehr, sondern ist durch moderne bildgebende Verfahren ersetzt worden¹³. Lediglich in seltenen Fällen, wenn bei NHL eine Splenomegalie besteht aber keine Lymphknoten-Beteiligung vorliegt und auch die Knochenmarkspunktion keine Ergebnis bringt ist die diagnostische Splenektomie noch indiziert. Die Gründe für eine Organentfernung sind heute Splenomegalie oder Zytopenie im Rahmen der Grunderkrankung⁴⁴. Besonders bei schwerer, transfusionsbedürftiger Zytopenie kann die Milzentfernung den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität positiv beeinflussen. Trotz guter Ergebnisse bleibt die Splenektomie letztes Mittel der Wahl zur Therapie der Begleiterscheinungen bei NHL, da die Morbidität und Mortalität bei dieser Grunderkrankung sehr hoch ist³⁹.

Die Gruppe der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen macht innerhalb des Kollektivs **HÄM** einen Anteil von etwa 15 % aus. Darunter fallen hier die chronisch-myeloische Leukämie, die Osteomyelofibrose, sowie die Polycythämia vera. Auch in der Literatur finden sich in der Größe vergleichbare Kollektive^{3-5, 12, 13, 17}.

Indikationen zur Splenektomie bei diesen Erkrankungen sind eine massive Splenomegalie, eine transfusionsbedürftige Anämie oder eine portale Hypertension, welche als Begründung einer operativen Milzentfernung allgemein akzeptiert sind^{4, 5, 14}.

Zumeist handelt es sich hier um palliative Eingriffe mit der Zielsetzung, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Indikation zu einem solchen Eingriff muß aber sehr streng gestellt werden, da die peri- und postoperativen Risiken, insbesondere bei diesen Erkrankungen, hoch sind. Zum einen ist die Gefahr einer Sepsis nach Splenektomie noch stärker gegeben als bei Patienten ohne konsumierender Grunderkrankung, zum anderen gibt es Hinweise auf eine Blasten-Transformation, bzw. einen Übergang von einer chronischen in eine akute Verlaufsform ausgelöst durch die Splenektomie^{14, 15}. Außerdem ist eine positive Auswirkung der Milzentfernung, gerade in Bezug auf die Anämie, keinesfalls sicher¹².

In jedem Fall ist die Entscheidung zur Splenektomie bei einer chronischen myeloproliferativen Erkrankung eine Einzelfallentscheidung, bei der Für und Wider genau abgewogen werden müssen und die erst diskutiert werden sollte, nachdem alle konservativen Therapieversuche gescheitert sind¹³.

In der Gruppe **HÄM** findet sich schließlich noch ein Anzahl von Einzelfällen, die zusammen etwa 8 % des Gesamtkollektivs ausmachen. Da sie nicht Repräsentativ sind, soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

5.2 Perioperative Komplikationen

Jeder operative Eingriff birgt die Gefahr einer Komplikation im Sinne einer Verzögerung der Heilung, einer Verschlechterung des Befindens oder sogar des Todes des Patienten. Die Häufigkeit von perioperativen Komplikationen, d. h. intraoperativen und unmittelbar postoperativen Komplikationen ist von verschiedenen Faktoren abhängig, die nur zum Teil vom Operateur zu beeinflussen sind. Sicherlich haben die Fähigkeiten des Chirurgen einen maßgeblichen Anteil am Ausgang der Operation, doch wiegen die nicht zu ändernden Grundvoraussetzungen dies mitunter auf. Darunter sind vor allem Alter und Allgemeinzustand des Patienten vor der Operation, sowie Art der Grunderkrankung zu verstehen.

Abhängig von der Art der Operation, bzw. der Lokalisation der Operation gibt es verschiedene Arten von Komplikationen. Blutungen sind während oder nach einem viszeralen Eingriff häufig, genau wie Wundheilungsstörungen, die von einer leichten Nahtdehiszenz bis zur Entstehung von Narbenabszessen reichen können. Generell ist nach Operationen die Anfälligkeit für pulmonale Komplikationen gesteigert.

In dem hier dargestellten Kollektiv von 106 Patienten traten bei 21 % der Patienten Komplikationen auf. Dies waren zum überwiegenden Teil postoperative Komplikationen, intraoperativ ereigneten sich nur wenige Zwischenfälle. Selten kam es zu einer Kette von intraoperativen und sich daran anschließenden postoperativen Komplikationen.

Die häufigste Komplikation war mit etwa 19 % die Blutung aus der Milzloge postoperativ, gefolgt von einer subphrenischen Abszedierung mit etwa 11 %. Unklares Fieber, Pneumothorax, eine Pankreasfistel oder die Verletzung eines Nachbarorgans waren mit 7 % aller Komplikationen weniger häufig.

Sowohl die postoperative Komplikationsrate, als auch die Art der aufgetretenen Komplikationen stehen im Einklang mit der veröffentlichten Literatur. In verschiedenen Arbeiten wurde die Morbidität postoperativ zwischen 12 % und 30 % angegeben^{4, 5, 12, 13, 17, 30-32, 34}. Intraoperative Komplikationen sind selten, in diesem Kollektiv betragen sie lediglich 2 Prozent (4 Patienten), und auch in der Literatur finden sich kaum intraoperative Vorfälle. Selten übersteigen sie einen Anteil von 2 % der operierten Patienten¹⁷.

Je nach Autor unterscheidet sich die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen, aber grundsätzlich treten drei hauptsächliche Probleme auf. Diese sind Nachblutungen aus dem Milzbett, Infektion der Wunde mit oder ohne Abszeß-Bildung und Bakteriämie mit Fieber bis hin zur Sepsis^{4, 5, 12, 13, 17, 34}. Dies entspricht den Ergebnissen aus diesem Kollektiv. Außerdem werden pulmonale Komplikationen häufig beobachtet, je nach Arbeit sind 2 bis 7 % der Patienten davon betroffen^{4, 12, 17}.

Besonders Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und Lymphomen sind von postoperativen Komplikationen betroffen. In diesem Kollektiv traten bei etwa 50 % aller Operierten mit CML, PV oder OMF / OMS Probleme auf. Vor allem Nachblutungen waren die beherrschende Komplikation bei diesen Patienten. Auch Lymphome, in unserem Fall NHL, erreichten mit einer Komplikationsrate von 38 % ein beachtliches Niveau. Immer noch 17 % der ITP-Patienten erlitten postoperative Komplikationen. Auch in anderen Kollektiven traten bei den oben genannten Erkrankungen sehr häufig Komplikationen auf. Bei den myeloproliferativen Krankheiten wird eine Komplikationsrate von 30 bis 60 % beschrieben, für NHL 20 bis 40 %^{5, 12, 14, 17}. Auch für die ITP ist eine Komplikationsrate von bis über 20 % nicht ungewöhnlich^{5, 17}. Die geringste Komplikationsrate in diesem und auch in anderen Kollektiven hatten die M. Hodgkin-Patienten mit unter 10 %^{12, 17}.

Auch die Verteilung der Komplikationen auf die verschiedenen hämatologischen Erkrankungen in diesem Kollektiv kann in der vorhandenen Literatur nachvollzogen werden.

Es zeigt sich, daß auch in anderen Patientenkollektiven die Infektionen der Operationswunde sowie Bakteriämie mit Fieber besonders bei den ITP-Patienten postoperativ häufiger auftreten, als in anderen Diagnosegruppen^{5, 12, 17}. Auch für die Lymphome, vor allem das NHL, sind infektiöse Komplikationen häufig^{12, 17}. Allerdings traten in anderen Kollektiven vor allem Pneumonien auf, die sich in diesem Kollektiv gar nicht fanden. Für die myeloproliferativen Syndrome besteht postoperativ vor allem die Gefahr der Blutungskomplikation im Sinne von Nachblutungen, die sowohl in diesem Kollektiv, als auch in anderen Kollektiven am häufigsten bei dieser Erkrankung auftrat^{5, 12, 17}.

Die Mortalitätsrate bei der Splenektomie wegen hämatologischer Erkrankung steht mit 2 % (2 Patienten) für dieses Kollektiv im Einklang mit der Literatur. Intraoperativ kam es nicht zu Todesfällen und auch in anderen Kollektiven kam es nicht dazu^{4, 5, 12, 13, 17}. Die postoperative Mortalität lag in der Literatur zwischen etwa 1 und 8 %^{4, 5, 12, 13, 17, 30, 34, 44}. Wie auch bei Betrachtung der Morbidität, stellen auch bei der Mortalität die Patienten mit myeloproliferativen Krankheiten den größten Anteil der postoperativen Todesfälle. In diesem Kollektiv verstarb ein Patient mit CML und ein Patient mit PV postoperativ an schwersten Blutungen im Bereich des Operationsgebietes. Auch in der Literatur wird eine besondere Gefährdung dieser Patientengruppe beschrieben^{12, 17, 34}. Neben der Nachblutung war eine häufige Todesursache bei myeloproliferativen Syndromen in anderen Kollektiven vor allem die fulminant verlaufende Sepsis^{5, 12, 17}. Blutungskomplikationen können auch im Sinne von Gerinnungsstörungen auftreten. BACCARANI beschreibt zwei Todesfälle in Folge von Hirnmassenblutungen bei postoperativ bestehender schwerer Thrombozytopenie. Je nach Grunderkrankung kann sich der Zustand des Patienten postoperativ soweit verschlechtern, daß er an der Progression des Leidens, z. B. der Übergang von einer chronischen in eine akute Leukämieform, verstirbt¹².

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse bezüglich der perioperativen Komplikationen in diesem Kollektiv mit den Ergebnissen aus anderen Arbeiten vergleichbar sind. Sowohl was Morbidität, als auch was Mortalität anbelangt decken sich die Ergebnisse mit der Erfahrung anderer.

Besondere Risikogruppen für das Auftreten von Komplikationen sind die myeloproliferativen Erkrankungen und die malignen Lymphome. Dies erklärt sich vermutlich aus der den Allgemeinzustand deutlich reduzierende Art der Erkrankungen und aus der starken Veränderung an der Milz, die für diese Krankheiten typisch ist. Die sehr großen Milzen bei den myeloproliferativen Syndromen, in diesem Kollektiv von über 2.000 g bis weit über 3.000 g und auch in anderen Kollektiven vergleichbar groß, stellen intra- und postoperativ eine ernst zunehmende Herausforderung dar^{5, 12, 17}.

Außerdem wird deutlich, daß es einige Komplikationen gibt, die zwar nicht typisch für die Splenektomie sind, aber häufig nach Milzentfernung auftreten. Dazu gehören Nachblutungen, Wundinfektionen, Bakteriämie und pulmonale Probleme. Vor allem die Blutung aus dem Milzbett stellte in diesem Kollektiv ein Problem dar. Für die Planung und Durchführung einer Splenektomie sollte die Beachtung besonders dieser Risiken im Vordergrund stehen. Im Allgemeinen ist die Splenektomie aber ein gut verträglicher Eingriff mit beherrschbaren Komplikationen und einer vergleichsweise geringen Mortalität.

5.3 Postoperative Liegedauer

Die postoperative Liegedauer der Patienten läßt eine Aussage über die Rekonvaleszenz der Operierten zu. In diesem Kollektiv von 97 Patienten (die 8 hämatologischen Einzelfälle, sowie ein Patient, für den keine Angaben gefunden werden konnten ausgenommen) lag die

durchschnittliche Verweildauer nach der Operation bei 10,3 Tagen. Dabei findet sich ein deutlicher Unterschied im Zeitpunkt der Entlassung zwischen den Diagnosegruppen, d. h. der Grunderkrankung der Patienten. Die ITP-Patienten konnten bereits 8,7 Tage nach dem Eingriff das Krankenhaus verlassen, während die Patienten mit myeloproliferativen Syndromen 14,8 Tage in der Klinik blieben. Nur unwesentlich kürzer war der postoperative Aufenthalt der wegen NHL splenektomierten mit 14,3 Tagen.

In der Literatur wird der postoperative Aufenthalt sehr uneinheitlich beschrieben. TANOUE beschreibt für sein Kollektiv an ITP-Patienten einen Aufenthaltsdauer von 20,1 Tage, während SCHLINKERT in seinem ITP-Kollektiv im Durchschnitt schon nach 5 Tagen die Patienten entließ^{29, 33}. Auch andere Arbeiten beschreiben eine postoperative Aufenthaltsdauer, die zwischen diesen Werten anzusiedeln ist^{4, 30 - 32}. Für andere Erkrankungen finden sich kaum verwertbare Daten. BACCARANI und auch FRIEDMAN geben die postoperative Liegedauer bei MPS und Lymphomen (v. a. NHL) mit etwa 7 Tage im Durchschnitt an^{4, 30}.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Werte in der Literatur läßt sich keine überzeugende Aussage über das Verhältnis zwischen Erkrankung, postoperativem Verlauf und Entlassung machen.

Im untersuchten Kollektiv waren vor allem die Patienten mit neoplastischen Erkrankungen von postoperativen Komplikationen betroffen und hatten somit einen deutlich längeren Krankenhausaufenthalt, also eine länger dauernde Heilungsphase. Bei den myeloproliferativen Syndromen geht die hohe postoperative Komplikationsrate einher mit der längsten postoperativen Aufenthaltsdauer.

Patienten aus Diagnosegruppen, bei denen seltener Komplikationen auftreten, wie z. B. ITP oder M. Hodgkin, erholten sich deutlich schneller von dem Eingriff und konnten entsprechend die Klinik früher verlassen.

5.4 Splenektomie als Therapie der ITP

In dem hier dargestellten Kollektiv aus insgesamt 47 an ITP erkrankten Personen wurden 31 offen splenektomiert, 13 laparoskopisch splenektomiert und bei 3 mußte intraoperativ ein Wechsel von einer Laparoskopie auf eine Laparotomie erfolgen. Die Dauer des Eingriffs war bei den konventionellen Bauchschnitten deutlich geringer als bei den laparoskopischen Eingriffen. Am längsten dauerten die intraoperativen Wechsel. An Komplikationen, sowohl intra- als auch postoperativ, waren die Bauchschnitte jedoch deutlich reicher als die endoskopischen Operationen. Auch bei den Wechseln traten Komplikationen auf. Die postoperative Aufenthaltsdauer zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen konventionellem und laparoskopischen Eingriff. Die endoskopierte Patienten verließen das Krankenhaus bereits nach etwa 5 Tagen, die konventionell Operierten blieben im Schnitt doppelt so lange hospitalisiert.

Deutlich zeigt sich ein gewisser Vorteil des laparoskopischen gegenüber dem konventionellen Eingriff. Die laparoskopische Milzentfernung dauert zwar länger, ist aber mit weniger intra- und postoperativen Komplikationen und einer kürzeren postoperativen Aufenthaltsdauer verbunden. Auch in einigen anderen, in der Literatur beschriebenen Kollektiven finden sich ähnliche Ergebnisse.

Nicht bei jedem Patienten konnte die Entfernung der Milz endoskopisch vollendet werden. In einigen Kollektiven mußte bei 2 bis 17 % der Patienten die Operation mit einer konventionellen Laparotomie zu ende geführt werden^{30, 36, 47, 48}. Die Gründe für diesen Schritt

waren vor allem Blutungen, Technische Probleme, schwere Adhäsionen der Milz und Probleme beim Bergen des Organs aufgrund einer Splenomegalie^{29, 30, 36, 48}. Alles Schwierigkeiten, wie wir sie auch in unserem Kollektiv bei den intraoperativen Wechseln beobachteten.

Die Operationsdauer für Laparoskopische Eingriffe lag in 10 Kollektiven bei im Durchschnitt 151,3 Minuten^{29-33, 35-37, 47, 48, 51, 52}. Dies waren etwa 50 Minuten mehr, als die durchschnittliche Dauer einer konventionellen Milzentfernung, die etwa 97,3 Minuten dauerte³⁰⁻³³. Allerdings verkürzte sich die Operationsdauer laparoskopischer Eingriffe mit zunehmender Erfahrung des Operateurs sowohl in unserem, als auch in anderen Kollektiven deutlich. In unserem Kollektiv sank die Operationsdauer um ca. 45 Minuten, in anderen Kollektiven im Durchschnitt um eine Stunde^{29, 32, 33, 36, 44, 50}. Der Erfahrungsgrad der Operateure ist aber nicht nur für die Operationsdauer sondern auch für die Häufigkeit des intraoperativen Wechsels von Laparoskopie zu Laparotomie von Bedeutung. Mit zunehmender Erfahrung und Standardisierung des Ablaufs der Operation sinkt die Häufigkeit des Wechsels deutlich ab^{47, 49, 52}.

Die Komplikationsraten in anderen Kollektiven erweisen sich als sehr uneinheitlich. Je nach Autor werden für die offenen Splenektomien 5,3 % bis 21,4 % angegeben^{30-33, 44}. FRIEDMAN beschreibt 1996 sogar einen Todesfall durch Septikämie etwa 4 Wochen postoperativ³⁰. Todesfälle traten in unserem Kollektiv, wie auch in den meisten vergleichbaren Kollektiven, nicht auf. Die von uns ermittelte Komplikationsrate liegt mit 23 % leicht über den Literaturangaben. Für die laparoskopischen Eingriffe geben einige Autoren keine intra- oder postoperativen Probleme an^{29, 32, 33, 35, 37}, andere Autoren sahen Komplikationsraten von etwa 10 %^{30, 31, 42, 47, 48}. Die von uns beobachtete Komplikationsrate von 8 % liegt damit in einem im Vergleich tolerablen Bereich. Wie auch bei uns, stehen in der Literatur die infektiösen Komplikationen bei Splenektomie von ITP-Patienten im Vordergrund. Vor allem pulmonale Infekte und Fieber mit Bakteriämie treten häufig postoperativ auf^{30-32, 42}.

Die postoperative Aufenthaltsdauer liegt in anderen Patientenkollektive bei durchschnittlich 5,5 Tagen für die offene Splenektomie und bei 3,6 Tagen für die endoskopische Splenektomie^{29-33, 35-37, 42, 44, 48, 51, 52}, so daß sich die von uns ermittelten Werte, nach denen laparoskopisch operierte Patienten nur etwa halb so lange im Krankenhaus verblieben, hier sehr gut widerspiegeln.

Es zeigt sich, daß die laparoskopische Milzentfernung für Patienten mit ITP eine ideale Operationsmethode ist, die die Patienten mit weniger Komplikationen belastet und sie deutlich kürzer im Krankenhaus hält. Die offene Splenektomie bietet kaum noch Vorteile gegenüber der laparoskopischen Methode, da sich die Operationszeit bei Letzterer durch erfahrene Operateure stark verkürzen läßt. Lediglich im Management von intraoperativen Komplikationen, wie größeren Blutungen, Adhäsionen, etc. ist die konventionelle Laparotomie der Endoskopie überlegen. Da diese Komplikationen aber relativ selten sind und Risikopatienten durch eingehende präoperative Untersuchungen erkannt werden können, wiegt dieser Vorteil den Gewinn für den Patienten durch die Laparoskopie nicht auf.

Mit den Aussagen zu den Vor- und Nachteilen der verschiedenen operativen Prozeduren bleibt die Frage nach dem Nutzen der Entfernung der Milz für den ITP-Patienten unbeantwortet. Im Folgenden sollen die von uns erhobenen Daten über die Langzeitentwicklung des Krankheitsgeschehens bei unseren Patienten bewertet und mit den Ergebnissen anderer Arbeiten verglichen werden, um daraus Empfehlungen für die Therapie der chronischen thrombozytopenischen Purpura ableiten zu können.

In unserem Kollektiv konnte bei 58 % der Patienten eine dauerhafte, in unserem Fall über einen Beobachtungszeitraum von im Schnitt 57 Monaten, Remission erreicht werden, ohne

das eine weitere supportive Therapie (Medikamente, Transfusionen) notwendig war. In vergleichbaren Kollektiven erreichten durchschnittlich 72 % (47 – 87 %) der Patienten eine vollständige Remission, die über einen mittleren Zeitraum von 42 Monaten (16 bis 69 Monate) anhielt^{8, 10, 27, 28, 38, 46, 47, 48, 51, 53}. Nimmt man die Gruppe *Teilremission* hinzu, so ergibt sich für 87 % der Splenektomierten zumindest eine deutliche Besserung ihrer Krankheit. Diese Zahlen entsprechen auch den Beobachtungen anderer Kollektive, in denen zwischen 82 % und 88 % der Patienten zumindest von der Splenektomie profitierten, wenn auch nicht eine vollständige Remission erreichten^{47, 48, 50}.

Vier unserer Patienten (13 %) erlangten keine Besserung ihres Krankheitsbildes durch die Splenektomie. Sie zeigte schon direkt postoperativ keine oder nur eine mäßige Thrombozytose und blieben auch im Langzeitverlauf therapierefraktär bezüglich der Milzentfernung. Bei den in der Literatur beschriebenen Kollektiven blieben zwischen 7 % und 20 % der Patienten ohne Besserung ihrer Erkrankung^{8, 38, 46, 47, 48, 51, 53}.

Besondere Schwierigkeiten macht es, präoperativ zu erkennen, welcher ITP-Patient von der Splenektomie profitieren könnte. Einige Autoren haben verschiedene Faktoren wie Patientenalter, Krankheitsdauer, Ansprechen auf Medikamente, präoperative Blutwerte und Geschlecht hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes untersucht. Dabei wird deutlich, daß bis dato kein valides Kriterium vorliegt, an dem der Erfolg oder Mißerfolg der Operation abzusehen wäre. Besonders das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation wird in einigen Arbeiten als signifikant für den Langzeitverlauf nach Operation angegeben. Im Schnitt sind in diesen Kollektiven die Patienten, die eine Vollremission erreichen deutlich jünger als die ohne Remission^{10, 38, 46, 50, 53}. In Anderen, wie in unserem Kollektiv konnte diese Signifikanz nicht beobachtet werden⁸. Auch das Geschlecht spielt als prädiktiver Wert keine Rolle. Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männer schwankte in den vergleichbaren Kollektiven, sowie in unserem Kollektiv zwischen 1 zu 1 und 3 zu 1 und zeigte keine Signifikanz für die Art der postoperativen Entwicklung^{8, 38, 46, 48, 51}. Es spiegelt lediglich die bei Frauen häufigere Inzidenz der Erkrankung ITP wieder (siehe Kapitel 5.2.1). Auch die Erkrankungsdauer oder die präoperativen Thrombozytenzahlen lassen keinen sicheren Schluß auf den Erfolg oder Mißerfolg der Splenektomie zu^{8, 38, 50}. Das präoperative Ansprechen auf Glucocorticoide wird im Kollektiv von KATKHOUDA ET AL. als signifikant bewertet, im Kollektiv von MAZZUCCONI ET AL. jedoch als nicht signifikant gesehen^{8, 53}.

Sicher ist einzig, das die Operationstechnik keinen Einfluß auf das Ergebnis hat. Sowohl konventionell, als auch laparoskopisch splenektomierte Kollektive verhalten sich in der postoperativen Entwicklung ähnlich, ohne das eine der Techniken einen signifikanten Vorteil bezüglich des Langzeitergebnisses hätte^{47, 48, 50}. Dies konnten wir auch anhand unserer Daten bestätigen.

Eine Prognose über den Krankheitsverlauf läßt sich erst unmittelbar nach Splenektomie machen, indem man die reaktive Thrombozytose nach Entfernung der Milz betrachtet. Dabei zeigt die Höhe der innerhalb zweier Wochen postoperativ erreichten Thrombozytenzahlen eine Korrelation mit dem Langzeitverlauf. Je höher der initiale Anstieg, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften oder länger dauernden Remission. Auch KATKHOUDA ET AL. fand diese Korrelation in seinem Kollektiv⁵³.

Ein valides Kriterium zur präoperativen Entscheidung liegt also noch nicht vor, obwohl jüngere Patienten möglicherweise bessere Chancen auf eine postoperative Besserung ihrer Erkrankung haben, wie sie auch ein geringeres Risiko intra- und postoperativer Komplikationen haben und die Belastung einer Milzentfernung besser ertragen. Des weiteren ist die frühzeitige Operation nach Versagen der medikamentösen Therapie sicher effektiv, weniger weil sich die Erfolgswahrscheinlichkeit erhöht, als vielmehr weil sich die Nebenwirkungen einer länger dauernden Cortison-Therapie reduzieren lassen und damit die Belastung des Patienten reduziert wird. Gerade die laparoskopische Splenektomie erweist sich

hier als besonders wenig belastend und ist deshalb der konventionellen Operation vorzuziehen.

Leider sind sowohl in unserem, als auch in anderen Patientenkollektiven immer wieder Fälle von fulminant verlaufender Pneumokokken-Sepsis im Sinne eines OPSI-Syndroms nach Splenektomie aufgetreten. Zwei unserer Patienten (6 %) verstarben, andere Autoren berichten ebenfalls von ein oder zwei Todesfällen in ihren Kollektiven ^{8, 10, 28}. Dabei waren vor allem Patienten betroffen, die präoperativ weder gegen Pneumokokken, noch gegen *Hämophilus influenzae* geimpft wurden ⁸. Leider verstarb in unserem Kollektiv eine Frau trotz Impfung etwa drei Jahre nach Splenektomie, da selbst eine *lege artis* durchgeführte Vakzination keinen vollständigen Schutz verschafft ^{54, 56}. Trotzdem ist die Impfung, besonders aber auch die ausführliche Aufklärung des Patienten über die Gefahren einer Sepsis bei Asplenie mittlerweile ein Muß bei der Vorbereitung zur Splenektomie ^{54, 55, 56}. Durch diese konsequent durchgeführten Maßnahmen lassen sich die Risiken eines OPSI-Syndroms reduzieren und auf septische Komplikationen frühzeitig und effektiv reagieren.

6. Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Wir untersuchten retrospektiv den Krankheitsverlauf von 106 Patienten im Zeitraum von 1988 bis 1999, die in unserer Chirurgischen Klinik wegen einer hämatologischen Grunderkrankung splenektomiert wurden. Die Geschlechtsverteilung war mit einem Verhältnis von 1,2 : 1 nur leicht zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Das durchschnittliche Alter lag bei 45 Jahren zum Zeitpunkt der Splenektomie.

Der weitaus größte Teil der Patienten (44 %) wurde wegen einer chronischen idiopathische thrombozytopenischen Purpura operiert. 20 % der Patienten wurden wegen M. Hodgkin, bzw. Non-Hodgkin-Lymphom splenektomiert. Des weiteren waren jeweils etwa 15 % der Splenektomierten an myeloproliferativen Syndromen, bzw. an erblichen Erythrozytendefekten erkrankt.

Die Entfernung der Milz wurde abhängig von der Grunderkrankung aus verschiedenen Gründen durchgeführt. Diese waren vor allem Thrombozytopenie, Splenomegalie und Staging.

Insgesamt zeigt sich in unseren Daten in den neunziger Jahren eine konstante Rate von im Schnitt 10 Splenektomien pro Jahr. Innerhalb dieser gleichbleibenden Gesamtzahl an jährlichen Operationen verschiebt sich aber über dem beobachteten Zeitraum der Anteil der jeweiligen Erkrankungen. Die ITP ist zunehmend eine Operationsindikation zur Splenektomie, bei M. Hodgkin hingegen wird besonders seit Mitte der neunziger Jahre immer seltener die Milz aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen entfernt. Kongenitale Erythrozytendefekte sind Ende der neunziger Jahre ebenfalls häufiger ein Grund zur Splenektomie gewesen. Die diagnostischen Milzentfernungen werden zunehmend aufgegeben und die Splenektomie nur noch bei durch die Milz verursachten, symptomatischen Komplikationen angewandt. Bei primär durch die Milz hervorgerufene Komplikationen wie Hämolysen oder Thrombozytopenien wird deutlich öfter und früher splenektomiert.

Die Patienten mit myeloproliferativen Syndromen stellen die ältesten Patienten (Mittel 51 bis 67 Jahre), die Jüngsten (19 bis 22 Jahre) fanden sich bei den von Erythrozytendefekten betroffenen Patienten. Ähnlich verhält es sich bei Milzgröße und -gewicht. Die größten und schwersten Organe (im Mittel über 2000 g und über 4000 cm³) fanden sich bei den myeloproliferativen Erkrankungen und NHL, die kleinsten und leichtesten (im Mittel unter 500 g und unter 1000 cm³) bei Patienten mit ITP. Je größer die zu entfernende Milz war, desto komplikationsreicher wurde der intra- und postoperative Verlauf. In unserem Kollektiv traten insbesondere bei den myeloproliferativen Syndromen und bei NHL Komplikationsraten von 35 % bis 75 % auf, außerdem eine Mortalitätsrate von 2 %. Patienten mit kleineren Milzen waren weniger oft von Komplikationen betroffen. Die Komplikationsrate bei M. Hodgkin lag bei 8 %, die der ITP bei 17 %. Entsprechend ist auch die postoperative Verweildauer bei den Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen oder NHL länger als bei anderen Patienten (14,2 Tage, bzw. 14,3 Tage gegenüber 9 Tage).

Besonders für die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist die Splenektomie als einzige definitive Heilung der Erkrankung akzeptiert. Wir untersuchten die an ITP erkrankten Patienten in unserem Kollektiv retrospektiv genauer und stellten für diese Gruppe auch eine postoperative Verlaufsbeobachtung an. Insgesamt waren 47 Patienten des Kollektives aus 106 Patienten von dieser Erkrankung betroffen. Die Geschlechtsverteilung ist mit einem Verhältnis von 1,6 zu 1 deutlich zugunsten der Frauen verschoben. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei Männern bei 47,6 Jahren, bei Frauen bei 40,3 Jahren. Alle Patienten waren vor Splenektomie medikamentös therapiert worden. 22 % erhielten nur Glucocorticoide, 44 % erhielten eine Kombination aus Glucocorticoiden und Immunglobulinen. 34 % wurden mit anderen Substanzen oder einer Mehrfachkombination aus verschiedenen Medikamenten behandelt. Innerhalb des beobachteten Zeitraumes

verkürzte sich der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen Diagnose der ITP und Splenektomie von anfänglich 29,5 Monaten im Jahr 1988 bis auf 3 Monate im Jahr 1999.

Von den 47 ITP-Patienten wurden 31 (66%) konventionell über eine Laparotomie splenektomiert, 13 (28%) laparoskopisch operiert und in 3 (6%) Fällen mußte intraoperativ vom laparoskopischen auf den konventionellen Zugang gewechselt werden. Bei ungeübten Operateuren dauert die laparoskopische Milzentfernung im Schnitt noch etwa 30 Minuten länger als der konventionelle Eingriff (81,1 Minuten), bei zunehmender Erfahrung verringert sich dieser Abstand jedoch auf nur noch wenige Minuten. Intra- und postoperative Komplikationen traten bei 23 % der konventionell Operierten auf. Demgegenüber wurden nur bei 8 % der Laparoskopierten Komplikationen beobachtet. Außerdem verblieben die offen splenektomierten Patienten fast doppelt so lange im Krankenhaus (10,1 Tage) wie die endoskopisch splenektomierten Patienten (5,1 Tage).

Postoperativ stiegen die Thrombozytenzahlen bei 24 % der Patienten auf über 400.000 pro Mikroliter Blut, bei 50 % blieben sie unter 400.000 aber über 150.000 pro Mikroliter Blut. Weitere 24 % zeigten lediglich Thrombozytenzahlen unter 150.000 pro Mikroliter Blut.

Von den 47 splenektomierten Patienten konnten wir bei 33 den weiteren Krankheitsverlauf über zum Teil 9 Jahre verfolgen. 58 % der Patienten blieben über den Beobachtungszeitraum mit den Thrombozytenwerten über 150.000 / μ l Blut und bedurften keiner Medikation. Eine Teilremission mit Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und 150.000 / μ l Blut konnte in 29 % der Fälle erreicht werden. Bei diesen Patienten war zum Teil eine supportive medikamentöse Therapie notwendig. Bei 13 % der Patienten führte die Splenektomie zu keiner Besserung der ITP. Sie zeigten keine Besserung der Thrombozytenzahlen (Thr > 50.000 / μ l Blut) und benötigten weiterhin eine medikamentöse Therapie. Von den 33 Patienten verstarben zwei nach 29, bzw. 33 Monaten an einer fulminant verlaufenden Sepsis.

Im Vergleich der Gruppe die nach Splenektomie eine Vollremission erreichten mit den Gruppen die nur eine Teil- oder keine Remission erreichten fanden wir keine sicheren prädiktiven Faktoren für ein positives Ergebnis der Therapie. Alter und Geschlecht der Patienten, sowie die Zeit zwischen Diagnose und Splenektomie oder die Art der präoperativen medikamentösen Therapie hatten keinen prädiktiven Aussagewert für ein Gelingen oder Scheitern der operativen Therapie. Lediglich die Höhe der innerhalb von zwei Wochen postoperativ erreichten Thrombozytenzahl erlaubt möglicherweise eine Prognose für die weitere Entwicklung der ITP. Je höher die Thrombozytenzahlen über den Normbereich hinaus ansteigen, desto wahrscheinlicher ist eine Langzeitremission. In unserem Kollektiv lagen die Thrombozytenzahlen am 10. postoperativen Tag in der Gruppe der Patienten mit Vollremission im Durchschnitt bei über 500.000 / μ l Blut.

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist eine chirurgisch zu therapierende Erkrankung. Die Heilungsraten nach Milzentfernung übertreffen die medikamentöse Therapie deutlich. Mit einer entsprechenden Impfung vor Splenektomie sind die Risiken zu minimieren. Eine zügige Zuführung zu einer operativen Therapie nach Versagen einer medikamentösen Therapie stellt zudem ein Minimum an durch die Medikamente verursachte Nebenwirkungen sicher. Für die Durchführung der Milzentfernung ist der laparoskopische Eingriff zu empfehlen, da er deutlich weniger Komplikationen sowie einen kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt bedeutet. Ein prädiktiver Faktor für den Langzeitverlauf nach Operation ist noch nicht bekannt und muß für eine bessere Auswahl der Patienten, die von einer Milzentfernung profitieren könnten, zukünftig noch identifiziert werden.

V. Literatur

- 1 Akwari O., Itani M., *Splenectomy for primary and recurrent ITP*. Ann Surg. 1987; 206: 529 – 541
- 2 Baccarani U, Terrosu G. *Splenectomy in Hematology. Current practice and new perspectives*. Haematologica, 1999; 84: 431 – 436
- 3 Ben-Yehuda D, Gillis S. *Clinical and Therapeutic Experience in 712 Israeli Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. Acta Haematol, 1994; 91; 1 – 6
- 4 Bourgeois E, Caulier MT. *Role of splenectomy in the treatment of myelodysplastic syndromes with peripheral thrombocytopenia: a report on six cases*. Leukemia, 2001; 15: 950 - 953.
- 5 Brunt L, Langer J. *Comparative analysis of laparoscopic versus open splenectomy*. Am J Surg, 1996; 172: 596 – 601
- 6 Carroll J, Phillips E. *Laparoscopic splenectomy*. Surg Endosc, 1992; 6: 183 – 7
- 7 Chan et Al. *Technical developments and a team approach leads to an improved outcome: Lessons learnt implementing laparoscopic splenectomy*. ANZ J Surg, 2002; 72(7): 523
- 8 Davidson RN, Wall RA. *Prevention and Management of Infections in Patients without a Spleen*. Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 657 – 660
- 9 De Buys Roessingh AS, de Lagausie P. *Follow-up of partial Splenectomy in Children with Hereditary Spherocytosis*. J Pediatr Surg, 2002; 37: 1459 – 1463
- 10 Delaitre et Al. *Laparoscopic splenectomy für idiopathic thrombocytopenic pupura*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2002; 12(6): 412 – 419
- 11 Deutsch E, Bruhn HD. *Störungen der Hämostase und Hämorrhagische Diathesen*. In Innere Medizin, Gross, Schölmerich & Gerok Hrsg. 1994, 132 ff.
- 12 Eber et Al. *Infektionsprophylaxe bei Asplenie*. Klin Padiatr, 2001; 213: 84 – 87
- 13 Fabris F, Zanatta N. *Response to Splenectomy in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Prognostic Value of the Clinical and Laboratory Evaluation*. Acta Haematol, 1989; 81: 28 – 33
- 14 Friedman R, Fallas M. *Laparoscopic splenectomy for ITP. The gold standard*. Surg Endosc, 1996; 10(10):991-5
- 15 Friedman R, Hiatt J. *Laparoscopic or open splenectomy for hematologic disease: which approach is superior?* J Am Coll Surg, 1997; 185: 49 – 54
- 16 Gadenstätter et Al. *Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura*. Am J Surg, 2002; 184: 606 – 610
- 17 George et Al. *Management of Patients with chronic, Refractory ITP*, Semin Hematol, 2000; 37: 290 – 298
- 18 George J, El-Harake M. *Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms*. In: Williams Hematology, New York 1995; Part X, Chapter 129, 1315 – 1355

- 19 George J. et Al. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology*. Blood, 1996; 88: 3 – 40
- 20 Germing et Al. *Infektionsprophylaxe bei asplenischen Patienten*. Immunologie und Impfen, 1999; 2: 77 – 82
- 21 Gigot JF, Legrand M. *Is laparoscopic splenectomy a justified approach in hematologic disorders?* Int Surg, 1995; 80: 299 – 303
- 22 Gunsilius E, Seiffried F. *Therapie der Autoimmunthrombozytopenie des Erwachsenen*. Infusionsther & Transfusionsmed, 1993; 20 (Suppl.1): 87 – 98
- 23 Heniford et Al. *Laparoscopic splenectomy for malignant Diseases*, Semin Laparosc Surg, 2000; 7: 93 – 100
- 24 Herold G et Al. *Innere Medizin*. Köln, Jahrgang 2000
- 25 Hoefler RA, Scullin DC. *Splenectomy for Hematologic Disorders: A 20 Year Experience*, J Kent Med Ass, 1991; 89: 446 – 449
- 26 Katkhouda et Al. *Laparoscopic splenectomy*. J Laparoendosc Adv Surg Tech, 2001; 11(6): 383 – 390
- 27 Katkhouda et Al. *Predictors of response after laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura*. Surg Endosc, 2001; 15(5): 484 – 488
- 28 Kelton J., Bussel J. *Idiopathic Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update*. Semin Hematol. 2000; 37: 219 – 220
- 29 Ly B, Albrechtsen D, *Therapeutic Splenectomy in hematologic disorders*, Acta Med Scand, 1981; 209: 21 – 29
- 30 Marble K., Deckers P., *Changing role of splenectomy for Hematologic Disease*. J Surg Oncol, 1993; 52: 169 – 71
- 31 Mauch P, *Controversies in the Management of Early Stage Hodgkin´s Disease*. Blood, 1994; 83: 318 – 329
- 32 Mazzuconi MG, Arista MC, *Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy*. Eur J Haematol. 1999; 62: 219 – 222
- 33 Mesa RA, Tefferi A. *Palliative splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia*. Leuk Lymphoma, 2001; 42: 901 – 911
- 34 Multani P, Grossbard M. *Staging laparotomy in the Management of Hodgkin´s disease: Is it still necessary?* The Oncologist, 1996; 1: 41 – 55
- 35 Musser G, Lazar G, *Splenectomy for hematological disease: The UCLA Experience with 306 patients*. Ann Surg, 1984; 200: 40 – 48
- 36 Pace et Al. *Laparoscopic splenectomy für idiopathic thrombocytopenic pupura (ITP)*. Surg Endosc, 2003; 17(1): 95 – 98
- 37 Pizzuto J, Ambriz R. *Therapeutic Experience on 934 Adults with ITP: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group*. Blood, 1984; 64: 1179 – 1183
- 38 Pschyrembel *Klinisches Wörterbuch*. 258., neu bearbeitete Auflage – Berlin : De Gruyter, 1998

- 39 Rick W. *Klinische Chemie und Mikroskopie*. 6. Überarbeitete Auflage 1990, Springer Verlag Berlin
- 40 Rosen M, Brody F. *Outcome of Laparoscopic Splenectomy based on Hematologic Indication*. *Surg Endosc*, 2002; 16: 272 – 279
- 41 Schiebler T, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie – Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 6. Neu bearb. Aufl. 1995. Springer-Verlag
- 42 Schlinkert R, Mann D. *Laparoscopic splenectomy offers advantages in selected patients with ITP*. *Am J Surg*, 1995; 170: 624 – 7
- 43 Schneider W. *Thrombozytopenie als diagnostisches und therapeutisches Problem*. Sonderdruck Edition Sandoz 1989
- 44 Schwartz S, Hoepp L. *Splenectomy for Thrombocytopenia*. *Surgery*, 1980; 88: 497 – 503
- 45 Schwartz S, *Role of Splenectomy in Hematologic Disorders*. *World J Surg*, 1996; 20: 1156 – 1159
- 46 Silvestri F, Russo D. *Laparoscopic splenectomy in the management of hematological diseases*. *Hematologica*, 1995; 80: 47 – 9
- 47 Szold et Al. *Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease*. *Surg Endosc*, 2002; 16(1): 155 – 158
- 48 Tanoue K, Okita K. *Laparoscopic Splenectomy for Hematologic Diseases*. *Surgery*, 2002; 131: 318 – 323
- 49 Tefferi A, Mesa RA. *Splenectomy in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia: a Single-Institution Experience with 223 Patients*. *Blood*, 2000; 95: 2226 – 2233
- 50 Tsereteli et Al. *Are the favorable outcomes of splenectomy predictable in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)?* *Surg Endosc*, 2001; 15(12): 1386 – 1389
- 51 Watson D, Coventry B. *Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura*. *Surgery*, 1997; 121(1) : 18-22
- 52 Werlhof PG. *Morbus haemorrhagicus maculosus*. *Disquisitio medica et philologica de variolis et anthracibus de utriusque affectus antiquitatibus*. Nicolai Foersteri et Filii, Editor. Hannover 1735; Kapitel 3, § 15, Anmerkung 65
- 53 Wilhelm M, Jones R, *Splenectomy in Hemtologic Disorders*. *Ann Surg*, 1988; 207: 581 – 589
- 54 Winkelmann M, Scharf RE. *Diagnostik der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura*. *Dtsch. Med. Wschr*. 1987; 112: 219 – 221
- 55 Xiros N, Economopoulos T. *Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Haematol*, 2000; 64: 145 – 50
- 56 Yang et Al. *Pathogenesis and Management of chronic ITP: An update*. *Int J Hematol*, 2000; 71: 18 – 24