

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Markus W. Büchler

Das C-reaktive Protein als Prädiktor für entzündliche Komplikationen nach Pankreasresektionen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Klaus Frommhold

aus
Münster

2007

Dekan: Prof. Dr. med. Claus R. Bartram
Referent: Prof. Dr. med. Jan Schmidt

Meinen Eltern
und Simone
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Indikation zur Bauchspeicheldrüsenchirurgie	7
1.2 Methoden der Bauchspeicheldrüsenchirurgie	7
1.3 Komplikationen der Bauchspeicheldrüsenchirurgie	13
1.4 Entzündungsparameter	14
1.5 C-reaktives Protein	15
1.6 Zielsetzung der Arbeit	19
2 Patienten und Methoden	20
2.1 Patienten	20
2.1.1 Postoperative Morbidität	22
2.1.2 Postoperative Mortalität	24
2.2 Chirurgische Technik	25
2.2.1 Technik der partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple und der pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire	25
2.2.2 Technik der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion	28
2.2.3 Technik der Pankreassegmentresektion	29
2.3 Postoperative Behandlung	29
2.3.1 Diagnose der Komplikationen	31
2.3.1.1 Definition der postoperativen Pankreasfistel	31
2.3.1.2 Diagnose und Therapie der einzelnen Komplikationen	32
2.4 Biomarker	34
2.5 Statistik	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Biomarker im postoperativen Verlauf bei kompliziert verlaufenen Fällen	36
3.1.1 CRP im postoperativen Verlauf	36
3.1.2 Leukozyten im postoperativen Verlauf	37
3.1.3 Temperatur im postoperativen Verlauf	38
3.1.4 Hämoglobin und Thrombozyten im postoperativen Verlauf	38
3.1.5 Vergleich der Entzündungswerte	40
3.1.6 Amylase im postoperativen Verlauf	41
3.2 Biomarker im postoperativen Verlauf bei POPF Grad C	41
3.3 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Abszess	45
3.4 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Pneumonie	48
3.5 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Cholangitis	50

3.6	Biomarker im postoperativen Verlauf bei Wundinfektion	53
3.7	Biomarker im postoperativen Verlauf bei kombinierten Komplikationen	55
3.8	Biomarker im postoperativen Verlauf bei anderen Komplikationen	57
3.9	Berechnung eines CRP-Schwellenwerts	60
4	Diskussion	62
4.1	Bedeutung von postoperativen entzündlichen Komplikationen	62
4.2	Strategien zur Vermeidung einer Komplikation	63
4.3	Das prädiktive Potenzial des CRP	63
4.4	Generierung eines CRP-Schwellenwerts	66
4.5	Kritik	66
4.6	Fazit	67
4.7	Ausblick	68
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis	71
7	Lebenslauf	87
8	Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
CP	Chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
DEPKR	Duodenomerhaltende Pankreaskopfresektion
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
IL	Interleukin
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
Lig.	Ligamentum
M	Männlich
MOV	Multiorganversagen
PD	Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple
PDS	Polydioxanon
POT	Postoperativer Tag
POPF	Postoperative Pankreasfistel (postoperative pancreatic fistula)
PPPD	Pyloruserhaltende (preserving) Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SR	Segmentresektion
Tab.	Tabelle
V.	Vena
W	Weiblich

1 Einleitung

1.1 Indikationen zur Bauchspeicheldrüsenchirurgie

Resektionen an der Bauchspeicheldrüse sind in der Viszeralchirurgie fest etabliert und gehören zum regelmäßigen Spektrum großer operativer Zentren. Beim Pankreaskarzinom stellt die Tumorresektion die einzige Option zur Heilung dar. Eine Resektion wird durchgeführt, wenn keine Fernmetastasierung vorliegt und der Tumor lokal resektabel ist, d.h. keine komplexe Gefäßinfiltration vorliegt (*Friess et al. 2003*).

Bei der chronischen Pankreatitis führt der fibrotische Umbau des Organs durch Parenchymverlust zunächst zu einer exokrinen Insuffizienz und Maldigestion, in fortgeschrittenem Zustand kann es zum Auftreten von Diabetes mellitus kommen. Neben dem Funktionsverlust der Drüse führt die Erkrankung zu mechanischen Komplikationen wie der Bildung von pankreatischen Pseudozysten, duodenaler Obstruktion und Stenosierung des Ductus hepatocholedochus (*Büchler et al. 1995*). Leitsymptom der Erkrankung ist aber das medikamentös nur schwer beherrschbare chronische Schmerzsyndrom, aufgrund dessen etwa 50% der Patienten im Laufe ihres Lebens eine chirurgische Therapie benötigen (*Königer et al. 2004*). Weitere Indikationen zur Pankreasteilresektion sind ampulläre und periampulläre Tumore, duodenale Tumore, isolierte Metastasen, zystische Pankreastumore wie z.B. intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN), Adenome, neuroendokrine und cholangiozelluläre Tumore im Pankreas sowie traumatische Läsionen des Pankreas.

1.2 Methoden der Bauchspeicheldrüsenchirurgie

In dieser Arbeit werden ausschließlich pankreasresezierende Operationen des Pankreaskopfes und Pankreaskörpers mit Drainage des Pankreassaftes durch Herstellung einer Pankreatikojejunostomie betrachtet. Operationsverfahren ohne Pankreatikojejunostomie (totale Pankreatektomie, Pankreaslinksresektion) werden nicht berücksichtigt.

Die Standardtherapie beim Pankreaskopfkarzinom ist die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple (*Friess et al. 2003*). Diese Methode wurde erstmals durch Walther Kausch aus Berlin 1912 beschrieben (*Kausch 1912*), setzte sich allerdings erst nach einer Veröffentlichung durch den New Yorker Chirurgen Allen Oldfather Whipple 1935 weithin durch (*Whipple et al. 1935*). Das Verfahren wurde zu Ehren dieses Chirurgen, der zu Lebzeiten 37 Pankreatikoduodenektomien durchführte, als Whipple-Operation benannt. Der klassische „Whipple“ besteht aus einer kompletten Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenum, der Gallenblase zusammen mit dem distalen Choledochus, den peripankreatischen Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale und der distalen Hälfte bzw. Zweidrittel des Magens mit dem rechtsseitigen Omentum majus. Die Rekonstruktion erfolgt durch eine Pankreatikojejunostomie zusammen mit einer biliodigestiven und einer gastrojejunalen Anastomose (Abb. 1a u. b).

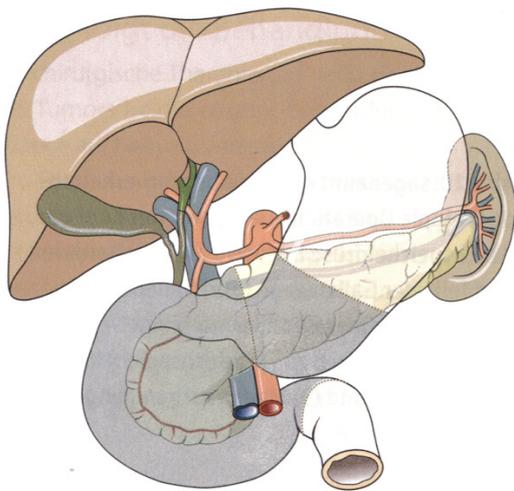


Abb. 1a: Operation nach Kausch-Whipple. Die schraffierten Anteile (Kopf der Bauchspeicheldrüse, Zwölffingerdarm und ein Teil des Magens) und die Gallenblase werden entfernt.

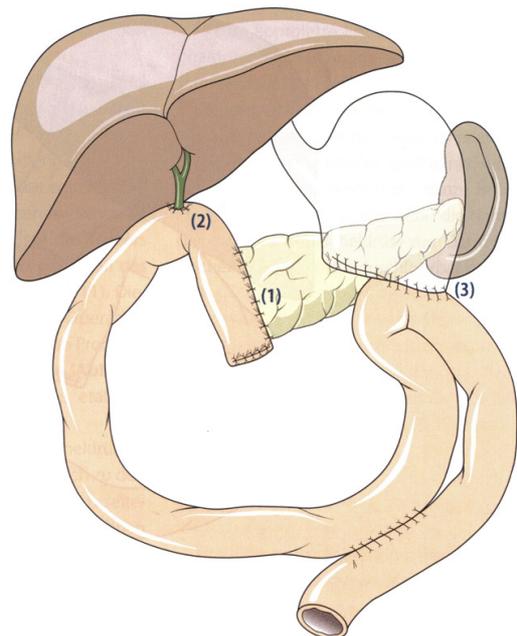


Abb. 1b: Operation nach Kausch-Whipple. Wiederherstellung der Passage durch Pankreatikojejunostomie (1), biliodigestive Anastomose (2) und Gastrojejunostomie (3).

Ein alternatives Operationsverfahren stellt die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie dar (Abb. 2a u. b). Dieses Verfahren wurde erstmals 1942 durch Kenneth Watson, einem englischen Chirurgen, durchgeführt (*Watson* 1944). Allerdings fand diese Operationstechnik erst Jahrzehnte später durch eine Publikation von Traverso und Longmire 1978 weltweite Beachtung. Die Autoren argumentierten, dass durch den Erhalt des gesamten Magens und der ersten Zentimeter des Duodenums nicht nur die gastrointestinale Funktion verbessert würde, sondern auch die Nebeneffekte der Gastroenterostomie (z.B. Dumping-Syndrom) vermeidbar wären (*Traverso et Longmire* 1978). Heute gelten die klassische Whipple-Operation und die pyloruserhaltende Operation nach Traverso-Longmire als gleichberechtigt in der Therapie des Pankreaskopftumors (*Friess et al.* 2003). Insbesondere besteht kein Unterschied hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse (*Tran et al.* 2004, *Seiler et al.* 2005).

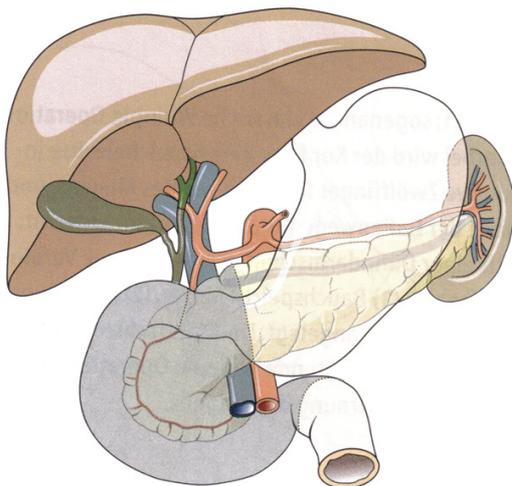


Abb. 2a: Operation nach Longmire-Traverso. Die schraffierten Anteile (Kopf der Bauchspeicheldrüse und der Zwölffingerdarm) und die Gallenblase werden entfernt, der Pylorus bleibt erhalten.

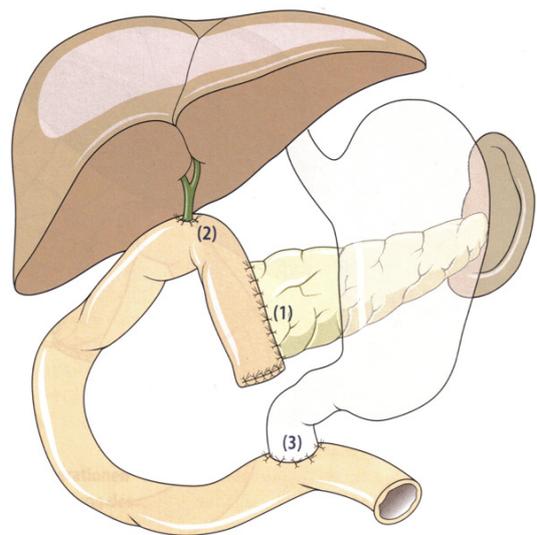


Abb. 2b: Operation nach Longmire-Traverso. Wiederherstellung der Passage durch Pankreatiko-jejunoanastomose (1), biliodigestive Anastomose (2) und Duodeno-jejunoanastomose (3).

Bei der Behandlung des chronischen Schmerzsyndroms bei chronischer Pankreatitis haben resezierende Verfahren des Pankreaskopfes seit langer Zeit einen festen Stellenwert. Zu der klassischen Kausch-Whipple-Operation und dem pyloruserhaltenden Eingriff nach Traverso-Longmire wurde 1972 durch H.G. Beger aus Ulm ein zwölffingerdarterhaltender Eingriff vorgestellt: Die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion (*Beger et al.* 1981, Abb. 3a u. b). Nachdem sich die Beger-Technik in den angelsächsischen Ländern nur schwer durchsetzen konnte, wurde dieser Eingriff 1985 von Frey und Smith modifiziert (*Frey et Smith* 1987, *Ho et Frey* 2001). Die Beschränkung der Resektion auf den entzündlichen Kopftumor führt zu einer geringeren postoperativen Morbidität der Patienten, wobei dieser Eingriff an entsprechenden Zentren mit einer minimalen Mortalität durchgeführt werden kann (*Frey et Amikura* 1994, *Beger et al.* 1999). Mit beiden Techniken konnten vergleichbar gute Ergebnisse bezüglich Schmerzkontrolle, Kontrolle von Komplikationen in Nachbarorganen und Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (*Izbicki et al.* 1998a). Es sind weitere Varianten der Beger-Technik von J. Izbicki aus Hamburg (*Izbicki et al.* 1998b) und der Arbeitsgruppe um M.W. Büchler („Bernern Modifikation“) beschrieben worden (*Gloor et al.* 2001). In der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg stellt die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion mittlerweile das Standardverfahren zur operativen Therapie der chronischen Pankreatitis dar (*Königer et al.* 2004).

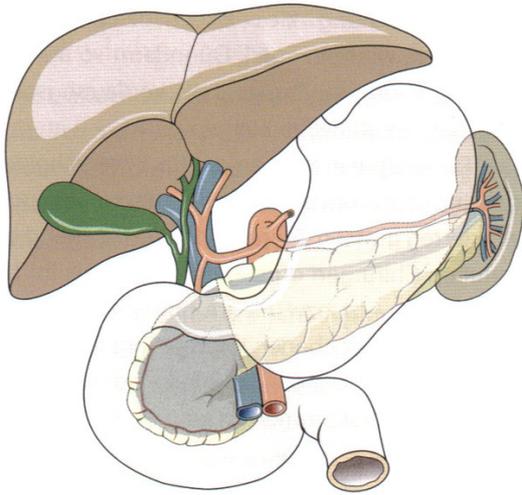


Abb. 3a: Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion. Der schraffierte Anteil (Kopf der Bauchspeicheldrüse) wird entfernt.



Abb. 3b: Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion. Drainage des Pankreassaftes durch Pankreatikojejunostomie mit einer nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge.

Bei Tumoren des Pankreaskörpers und bei chronischer Pankreatitis ist zudem in bestimmten Fällen die Pankreassegmentresektion indiziert (Abb. 4a u. b). Hierbei wird in der Regel die an den Pankreaskopf angrenzende Wundfläche durch Naht verschlossen und der Pankreasschwanz durch eine Pankreatikojejunostomie drainiert oder eine doppelte Pankreatikojejunostomie durchgeführt (Warshaw *et al.* 1998, Molino *et al.* 2001, Christein *et al.* 2006).

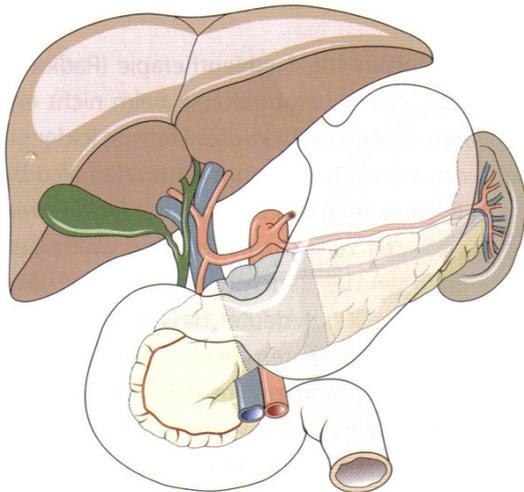


Abb. 4a: Pankreassegmentresektion. Der schraffierte Anteil aus dem Pankreaskorpus wird entfernt.



Abb. 4b: Pankreassegmentresektion. Drainage des Pankreassaftes durch Pankreatikojejunostomie mit einer nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge.

1.3 Komplikationen der Bauchspeicheldrüsenchirurgie

Die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple gilt als eine der schwierigsten und der ausgedehntesten Eingriffe in der Viszeralchirurgie (*Weitz et al. 2004*). Gleichwohl ist in Zentren für Pankreaschirurgie die Mortalitätsrate unter 5% gesunken (*Friess et al. 2003, Behrman et al. 2004*). Die postoperative Morbiditätsrate ist gleichwohl deutlich höher, sie wird in der Literatur mit 30-44% angegeben (*Berberat et al. 1999, Adam et al. 2001, Adam et al. 2002, Behrman et al. 2004, Alexakis et al. 2004, Kleeff et al. 2006*). Es werden früh- und spätpostoperative Komplikationen unterschieden. Die spätpostoperativen Komplikationen können folgende sein: fehlendes Magenreservoir, Vitaminresorptionsmangel, exokrine Pankreasinsuffizienz, Blind-loop-Syndrom (bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms), endokrine Pankreasinsuffizienz (Diabetes mellitus), Dumping-Syndrom, Magenentleerungsstörungen, chronische Cholangitis. In der vorliegenden Arbeit werden lediglich die frühpostoperativen Komplikationen in Bezug zu den postoperativen Entzündungsparametern untersucht. Zu unterscheiden ist zwischen chirurgischen Komplikationen wie Nachblutung, Anastomoseninsuffizienz, intraabdominellem Abszess, Pankreasfistel und Wundinfektion sowie nicht-chirurgischen Komplikationen wie Pneumonie, Cholangitis oder Pleuraerguss. Besonders gefürchtet sind postoperative Nachblutungen, Insuffizienzen der Pankreatikojejunostomie und intraabdominelle Abszesse, welche für den Großteil der erforderlichen Relaparotomien verantwortlich sind und maßgeblich die Mortalität bestimmen (*Adam et al. 2002, Behrman et al. 2004*). Eine intensive postoperative Überwachung mit regelmäßigen klinischen Untersuchungen, Laborkontrollen etc. ist erforderlich und von vitaler Bedeutung, um anbahnende Komplikationen möglichst früh zu erkennen, ggf. zusätzliche apparative Diagnostik einzusetzen und um die jeweilige Therapie zu dem frühest möglichen Zeitpunkt einzuleiten. Gerade infektiöse Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Abszesse oder Pneumonien bedürfen einer zeitgerechten operativen, interventionellen und/oder antibiotischen Behandlung zur Vermeidung eines Fortschreitens des entzündlichen Geschehens mit Ausbildung einer generalisierten Peritonitis, einer Sepsis, eines „systemic

inflammatory response syndrome“ (SIRS) oder eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS).

1.4 Entzündungsparameter

Neben den klassischen Entzündungszeichen rubor, calor, tumor, dolor und functio laesa können weitere Parameter zur Diagnostik und Überwachung eines inflammatorischen Geschehens herangezogen werden, so z.B. die Messung der Temperatur. Zudem sind zahlreiche Laborparameter etabliert, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Leukozytenzahl, die Differenzierung der Linksverschiebung. Heute steht uns neben den altbekannten Parametern vor allem das C-reaktive Protein (CRP) zur Verfügung, ein Biomarker, der sich mittlerweile bestens etabliert hat. Hingegen finden Bestimmungen von Interleukinen, Procalcitonin und weiteren Entzündungswerten ihre Anwendung bis heute hauptsächlich nur im Bereich von Studien. Um es vorwegzunehmen: Den idealen Parameter für eine Entzündung gibt es nicht. Kein Marker erreicht bezüglich Entzündungen einen positiven oder negativen prädiktiven Wert von annähernd 100%.

An den idealen Entzündungswert müssen vor allem folgende Anforderungen gestellt werden:

- Die Sensitivität und Spezifität des Parameters müsste gegenüber Entzündungen möglichst nahe bei 100% liegen.
- Der Parameter müsste mit dem Ausmaß der Entzündung rasch korrelieren.
- Der Parameter müsste bei akuten und chronischen Verläufen messbar sein.
- Der Parameter müsste in ausreichender Konzentration vorhanden sein.
- Der Parameter müsste eine gute Stabilität aufweisen.
- Der Parameter müsste einfach und schnell sowie kostengünstig messbar sein.

Zum heutigen Zeitpunkt erfüllt das C-reaktive Protein diese Bedingungen am besten (*Risch 2003*).

1.5 C-reaktives Protein

Das akute Phase Protein CRP (Abb. 5) wurde erstmals 1930 von Tillet und Francis beschrieben (*Tillet et Francis* 1930). Es gehört zur Familie der Pentraxine und ist ein wesentlicher Bestandteil der unspezifischen humoralen Immunabwehr, indem es einerseits das Komplement auf dem „klassischen Weg“ aktiviert und andererseits Ca^{2+} -abhängig biologisch signifikante Liganden wie Zelldebris (v.a. Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin), Chromatin, aber auch Polysaccharide von Mikroorganismen bindet. Tillet und Francis beobachteten, dass Seren von Patienten mit einer akuten Pneumokokkenpneumonie mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokken-Zellwand präzipitieren. Daher kommt der Name C-reaktives Protein. Durch die Bindung mit dem CRP werden die Liganden opsoniert. Damit wird die Adhärenz und Phagozytose durch Makrophagen und Granulozyten erleichtert (*Gabay et Kushner* 1999).

Obwohl noch nicht alle Eigenschaften des CRP eindeutig geklärt sind, ist die wichtigste Funktion die Erkennung und Bindung von veränderten eigenen und fremden Molekülen mit nachfolgender Stimulation des Immunsystems. CRP bindet außerdem an den Fc-Gammaglobulin-Rezeptor an Leukozyten und agiert an Endothelzellen durch IL-8 Aktivierung (*Bang et al.* 2005, *Venogopal et al.* 2005).

In der Anfangsphase der Entzündungsreaktion, der Akut-Phase-Antwort, wird durch die Freisetzung von verschiedenen Zytokinen die Genexpression von sekretorischen Plasmaproteinen verändert. Proteine, die einen Anstieg oder einen Abfall von 25% während einer Akut-Phase Antwort zeigen, werden als positive (z.B. CRP, Serum Amyloid A, Fibrinogen) bzw. negative (z.B. Albumin, Transferrin) Akut-Phase Proteine bezeichnet.

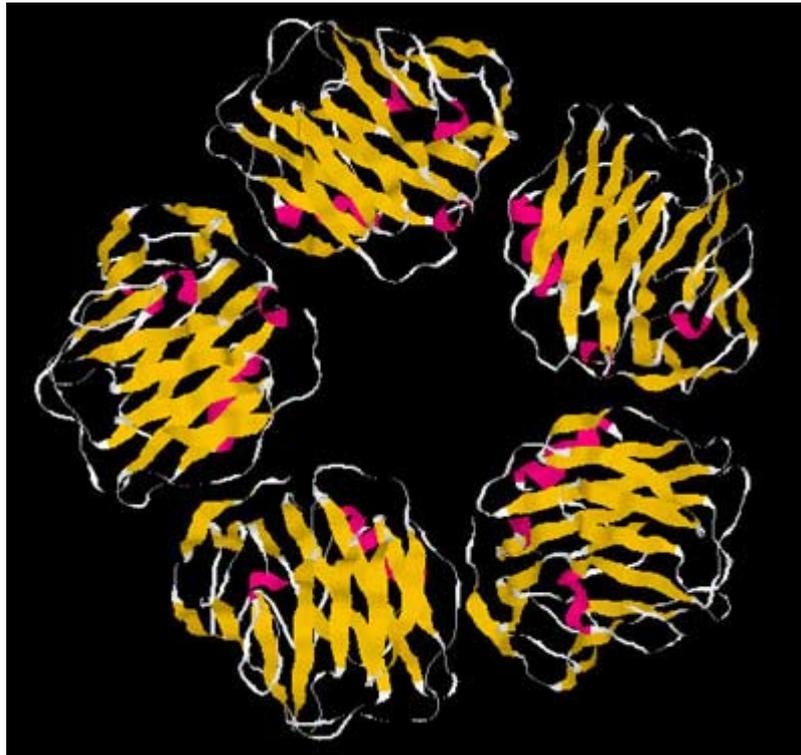


Abb. 5: Molekularstruktur des C-reaktiven Protein (mit freundlicher Genehmigung von Paul M. Ridker MD, Center for Cardiovascular Disease Prevention, Preventive Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02215, USA)

Wie bei vielen anderen Akut-Phase Proteinen wird durch die Freisetzung von IL-6 die Synthese von CRP – fast ausnahmslos in Hepatozyten – stimuliert. Nach 6-12 Stunden kann bereits ein Anstieg gemessen werden. Die Verdopplungszeit beträgt 8-10 Stunden. Das Maximum wird innerhalb von 48-72 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt 19 Stunden und ist in allen Krankheitsstadien konstant, so dass die Syntheserate die einzige Determinante des zirkulierenden CRP ist (*Vigushin et al.* 1993) und somit die Intensität der pathologischen Prozesse, welche die Synthese stimulieren, widerspiegelt (*Pepys et Hirschfield* 2003). Wenn der Stimulus für die erhöhte Produktion komplett wegfällt, sinkt die zirkulierende CRP-Konzentration rapide auf Normalwerte ab.

Die Tatsache, dass die Leber Hauptorgan der CRP-Produktion ist, hat zur Folge, dass Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion auch bei starken Entzündungsstimuli normale oder nur gering erhöhte CRP-Werte zeigen können.

Der Grad der CRP-Erhöhung reflektiert die Masse des entzündeten Gewebes und das Ausmaß der Entzündung. Vielfach geht die Erhöhung der CRP-Konzentration der klinischen Symptomatik voraus. Immer bringt die Verlaufsbeurteilung mehr Information als die Einzelbestimmung (*Whicher 2000*).

Bakterielle Endotoxine sind die potentesten Stimuli der Akute-Phase-Antwort. Die höchsten CRP-Konzentrationen werden bei Gram-negativen Infektionen, manchmal bis zu 500 mg/l, erreicht. Gram-positive Infektionen bewirken gewöhnlich eine moderate Akute-Phase-Antwort, gewöhnlich nicht > 50 mg/l und selten >100 mg/l. Die CRP-Konzentration kann bei Risikopatienten (z.B. in der Chirurgie) angewendet werden, auch wenn die Konzentration schon erhöht ist, um interkurrente Infektionen zu erkennen, insbesondere dann, wenn eine Longitudinalbeurteilung erfolgt. Zudem kann anhand des Ausmaßes der CRP-Erhöhung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen differenziert werden. So zeigen z.B. bei Meningitis und Atemwegsinfektionen Konzentrationen >100 mg/l eine bakterielle Infektion an (*Whicher 2000*).

Es gibt mannigfache Auslöser für eine Akute Phase-Antwort, hierzu gehören z.B. Traumen, Infektionen, chirurgische Maßnahmen, Verbrennungen, Gewebeinfarkte, immunologisch-vermittelte Entzündungen sowie anstrengende körperliche Übungen, Herzinfarkt oder Geburt (*Gabay et Kushner 1999, Du Clos 2000, Vermeire et al. 2006*). Chirurgische Maßnahmen verursachen eine Entzündung und eine Akute-Phase-Antwort, die grob in Beziehung zum Ausmaß der Gewebeschädigung steht. In unkomplizierten Fällen wird der CRP-Wert von 10 mg/l nach 6 h überschritten, erreicht nach 48 h ein Maximum von selten höher als 150 mg/l und fällt in den Referenzbereich nach 7-10 Tagen. Postoperative Komplikationen wie Infektionen, Gewebsnekrosen oder Hämatome halten - abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens - den CRP-Wert länger als 48 h erhöht oder verursachen einen Zweitanstieg (*Whicher 2000*).

In letzter Zeit ist das CRP zunehmend zum Objekt angiologischer Forschung geworden: Zum einen besteht ein prognostischer Zusammenhang zwischen erhöhter CRP-Produktion und dem Outcome nach akutem Myokardinfarkt und akutem Koronarsyndrom (*Pepys et Hirschfield* 2003). Zum anderen können erhöhte CRP-Werte zukünftige kardiovaskuläre und vaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit vorhersagen (*Liuzzo et al.* 1994, *Yeh* 2004, *Danesh et al.* 2004, *Koenig* 2005, *Verma et al.* 2005, *Wang et al.* 2005, *Best et al.* 2005,). Es ist nachgewiesen, dass das CRP über Complementaktivierung in entzündliche Signalkaskaden involviert ist, die zu atherosklerotischen Läsionen führen (*Bhakdi et al.* 2004).

Der prädiktive Wert des CRP wurde auch für verschieden Krebsarten beschrieben: Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ist ein präoperativ erhöhter CRP-Wert ein unabhängiger und signifikanter prädiktiver Indikator einer schlechten Prognose und eines frühen Rezidivs nach Resektion (*Hashimoto et al.* 2005). In einer im Jahre 2003 publizierte Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem primär-operablen kolorektalen Karzinom ein Drittel der Patienten einen präoperativ erhöhten CRP-Wert vorwies. Diese Gruppe hatte ein signifikant schlechteres Gesamt- und krebsspezifisches Überleben (*McMillan et al.* 2003). Das gleiche gilt auch für Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (*Guillem et Triboulet* 2005). Auch in der chirurgischen Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreaskopf ist ein präoperativ erhöhter CRP-Wert (>10 mg/l) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (*Jamieson et al.* 2005).

Bei einer akuten Pankreatitis ist das CRP ein etablierter Marker zur Detektion von Pankreasnekrosen mit einer Detektionsrate von 95% (*Buchler et al.* 1986, *Wilson et al.* 1989, *Werner et al.* 2003).

Zudem eignet sich das CRP als Marker für postoperatives Leberversagen nach Leberresektion (*Ananian et al.* 2005). Nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation kann aus der Höhe der CRP-Spitze eine Vorhersage über das Transplantatüberleben und über postoperative Komplikationen getroffen werden (*Wullstein et al.* 2004b). Schließlich ist das CRP ein sensiblerer Marker als Fieber und Leukozytenzahl in der Diagnose von Abstoßungsreaktionen, Transplantat-

versagen und allgemeinen postoperativen Komplikationen nach Leber- und Nierentransplantation bei Kindern (*Their et al.* 2001).

Bereits 1976 konnte gezeigt werden, dass ein postoperativ anhaltend hoher CRP-Wert entzündliche Komplikationen vorhersagen kann (*Fischer et al.* 1976). In einer prospektiven Studie beschrieben *Mustard et al.* 1987 erstmals einen positiven prädiktiven Wert von 69% für das CRP zur Diagnostik von septischen Komplikationen nach unterschiedlichen chirurgischen Maßnahmen (kolorektale, Lungen-, Ösophagus- und Gallensystem-Eingriffe). In einer prospektiven Studie mit kolorektalen und Aorta-Eingriffen wurde der prädiktive Wert von Procalcitonin mit anderen Entzündungswerten wie IL-6 und CRP zur Detektion von postoperativen infektiösen Komplikationen verglichen (*Reith et al.* 1998).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht detailliert die Rolle des CRP als Marker für Komplikationen im postoperativen Verlauf einer großen Serie resezierender Eingriffe in der Pankreaschirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das Serum-CRP im Vergleich zu anderen Entzündungsparametern im postoperativen Verlauf nach partieller Duodeno-pankreatektomie nach Kausch-Whipple, pyloruserhaltender partieller Duodeno-pankreatektomie nach Traverso-Longmire, duodenerhaltender Pankreas-kopfresektion sowie nach Pankreassegmentresektion bei benignen und malignen Erkrankungen gelegt. Ziel der Arbeit ist die Generierung eines klinisch anwendbaren CRP-Schwellenwerts zur frühen Detektion von postoperativen septischen Komplikationen nach Pankreasresektion.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen März 2002 und September 2005 wurden 688 Pankreasresektionen mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt. Hierbei handelte es sich um 96 partielle Duodenopankreatektomien nach Kausch-Whipple (PD), um 435 pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomien nach Traverso-Longmire (PPPD), um 120 duodenumerhaltende Pankreaskopfresektionen (DEPKR) sowie um 37 Pankreassegmentresektionen (SR, Abb. 6). Anhand einer Datenanalyse basierend auf einer prospektiven Datenbank wurden alle Patienten nach entzündlichen frühpostoperativen Komplikationen gescreent: postoperative Pankreafistel (POPF, siehe Abschnitt 2.3.1.1), intraabdomineller Abszess, Wundinfektion, Cholangitis, Pneumonie, Kathetersepsis, nekrotisierende Pankreatitis. Von den 688 Patienten hatten 89 mindestens eine der oben genannten Komplikationen (12,9%). Diese Patientengruppe wurde mit einem Kontrollkollektiv bestehend aus 60 zufällig gewählten, konsekutiven Patienten verglichen, die von April bis September 2005 einen unkomplizierten postoperativen Verlauf nach einer der oben genannten Pankreasoperationen zeigten. Das Kontrollkollektiv unterschied sich nicht signifikant vom Alter, der zugrunde liegenden Erkrankung und der Komorbidität von der Gruppe mit dem komplizierten Verlauf (siehe Tab. 1, S. 22).

Diese 149 Patienten, 96 Männer (64%) und 53 Frauen (36%), hatten ein mittleres Alter von 59 Jahren (17-84). Bei 17 wurde eine PD, bei 102 eine PPPD, bei 20 eine DEPKR und bei 10 eine Segmentresektion durchgeführt (Abb. 7).

Bei 85 Patienten (57%) lag eine bösartige Erkrankung der Operation zugrunde, hiervon lag bei 67 ein Pankreaskopfkarzinom vor (45%), bei acht Patienten ein Papillen-Karzinom (5%), bei zwei Patienten ein cholangiozelluläres Karzinom, zweimal ein Duodenum-Karzinom, zweimal eine isolierte Metastase im Pankreaskopf (1 Nierenzell-Karzinom, 1 Liposarkom), zweimal war der Pankreaskopf durch die

Infiltration eines ad continuitatem wachsendem Querkolon-Karzinoms befallen, einmal bestand eine Infiltration durch ein Magenkarzinom-Rezidiv und einmal lag ein Leiomyosarkom im Pankreaskopf vor (Tabelle 1).

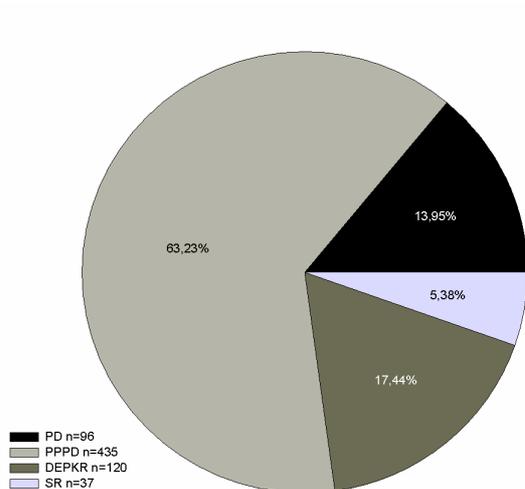


Abb. 6: Verteilung von 688 Pankreasresektionen auf die verschiedenen Operationsverfahren

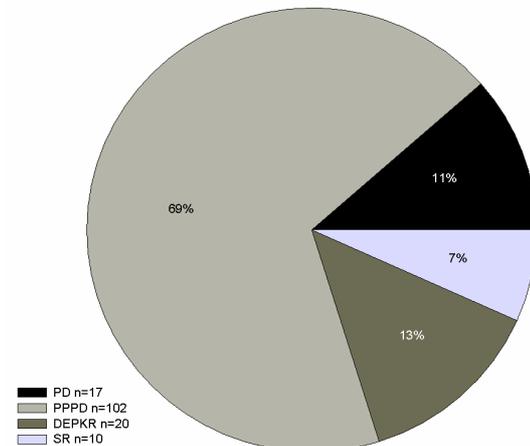


Abb. 7: Verteilung der 149 (89 komplizierte und 60 unkomplizierte) in dieser Arbeit untersuchten Fälle auf die verschiedenen Operationsverfahren

Vierundsechzig Patienten (43%) wurden wegen einer gutartigen Erkrankung operiert. Die größte Gruppe mit 38 Fällen (26%) bildeten Patienten mit einer chronischen Pankreatitis. Zehn Patienten (7%) litten an einer intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN), zweimal lag eine Autoimmunpankreatitis vor. In sieben Fällen (5%) lag ein Pankreas-Adenom vor, zweimal ein endokriner Pankreastumor, je einmal ein neuroendokriner Pankreastumor, ein neuroendokriner Duodenumtumor, ein Papillentumor, eine akute Pankreatitis und eine chronisch-entzündliche Choledochusstenose.

Zehn Patienten aus der Gruppe der Pankreaskopfkarzinome (7 mit kompliziertem, 3 mit unkompliziertem Verlauf) wurden intraoperativ einer Bestrahlung unterzogen (IORT). Sieben Patienten erhielten eine neoadjuvante Radio/Chemotherapie (4/3), ein Patient eine neoadjuvante Chemotherapie (0/1). Drei Patienten befanden sich

unter niedrig dosierter Kortisonmedikation (2/1) wegen eines Pemphigus vulgaris (1/0) bzw. wegen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (1/1). Ein Patient aus der komplizierten Gruppe hatte eine Leberzirrhose Child B.

2.1.1 Postoperative Morbidität

In den folgenden Tabellen sind die Morbiditätsdaten der entzündlichen Komplikationen bezüglich der Operationstechniken und der Diagnosen aufgeschlüsselt. Die Gesamtmorbidität inkl. weiterer chirurgischer Komplikationen (Magenentleerungsstörungen, Blutung, Hämatom etc.) und allgemeiner Komplikationen (tiefe Venenthrombose, Lungenarterienembolie etc.) lag bei 31,4%.

Komplikation	Anzahl (% von 688 Operationen)	Prozeduren PPPD/DEPKR/ PD/SR	Diagnose PCA/CA/ PT/CP	Mittleres Alter (Spanne) Jahre	Mittlerer postop. Tag der Diagnose (Spanne)	RCT oder IORT	Operative Revision	Mittlere OP- Dauer Minuten	Mittlere Verweil- dauer in Tagen (Spanne)
POPF Grad C	30 (4,4)	19/3/4/4	7/7/8/8	62 (29-78)	9 (5-19)	-	21	370	37 (6-166)
Abszess	9 (1,3)	4/2/3/0	3/1/1/4	59 (26-81)	10 (9-11)	1	2	394	22 (7-48)
Wundinfektion	6 (1,0)	5/1/0/0	2/2/0/2	62 (45-73)	9,5 (4-18)	1	-	367,5	17 (13-25)
Pneumonie	20 (2,9)	14/1/3/2	11/1/5/3	66 (40-84)	4,5 (2-15)	2	2 [§]	357	17 (8-122)
Cholangitis	8 (1,2)	8/0/0/0	7/0/0/1	67 (44-77)	9 (4-12)	2	-	345	13 (10-19)
Andere Komplikationen [§]	10 (1,5)	5/1/1/3	3/3/0/4	69 (38-79)	8,5 (4-27)	2	4	370	17 (11-60)
Kombinierte Komplikationen	6 (0,7)	2/2/1/1	3/2/0/1	60 (50-68)	7,5* (3-32)	1	2	325	29 (10-61)
Alle infektiösen Komplikationen	89 (12,9)	57/10/12/10	36/16/14/23	63 (29-84)	9 (2-32)	9	31	360	22 (6-166)
Kontrollgruppe	60 (8,7)	45/10/5/0	31/4/6/19	60 (17-78)	-	3	-	320	10.5 (6-31)

Tab 1: Patientendaten und Resektionsdaten bei 89 komplizierten Fällen von 688 durchgeführten Pankreasoperationen mit Pankreatikojejunostomie. [§] siehe Details in Tabelle 2; * Diagnose der zuerst aufgetretenen Komplikation; [§] Revision wegen Nachblutung. Abkürzungen: PCA Pankreaskarzinom; CA anderes Malignom; PT nicht-maligner Pankreastumor; CP chronische Pankreatitis; RCT Radio/Chemotherapie; IORT intraoperative Radiotherapie

Komplikation	Anzahl
<i>Andere Komplikationen</i>	10
Intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung ohne Erregernachweis u. Pankreasfermente	3
Biliom	1
Nekrotisierende Pankreatitis	1
Kolonperforation	1
Leck der biliodigestiven Anastomose	1
Pleuraerguss	1
Kathetersepsis	2
<i>Kombinierte Komplikationen</i>	5
Pneumonie, Abszess	2
Pneumonie, Cholangitis	1
Pneumonie, Abszess, Wundinfektion	1
POPF Grad B, Wundinfektion	1
Infiziertes Biliom, Wundinfektion	1

Tab. 2: Aufschlüsselung der anderen und kombinierten Komplikationen

2.1.2 Postoperative Mortalität

Von 688 zwischen 03/2002 bis 09/2005 durchgeführten Pankreasresektionen mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie sind 10 Patienten (1,45 %) mit einer entzündlichen Komplikation im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Die Gesamtmortalität betrug 2,8% (n=19). Die Verteilung der Todesfälle auf die einzelnen Komplikationen und die Todesursachen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Patient	Alter / Geschlecht	Komplikation	Verstorben am POT	Todesursache
1	68 / W	POPF C*	35	Septisches MOV
2	63 / W	POPF C	50	Septisches MOV
3.	74 / W	POPF C	16	Septisches MOV
4	78 / M	POPF C	33	Septisches MOV
5	62 / M	POPF C	43	Septisches MOV
6	54 / M	Pneumonie	28	ARDS / akuter Myokardinfarkt
7	67 / M	Pneumonie	12	Akuter Myokardinfarkt
8	76 / M	Nekrotisierende Pankreatitis	28	Septisches MOV
9	69 / W	Abszess / Pneumonie	50	Septisches MOV
10	55 / M	Cholangitis / Pneumonie	26	Septisches MOV

Tab. 3: Auflistung der Todesfälle nach Pankreasresektion mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie und Zuordnung zu den postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Bezüglich der Definition einer POPF siehe Abschnitt 2.3.1.1.

2.2 Chirurgische Technik

2.2.1 Technik der partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple und der pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire

Das operative Vorgehen soll stellvertretend für die anderen Eingriffe an der partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms veranschaulicht werden (*Weitz et al.* 2004): Die Operation wird in der Regel in Intubationsnarkose und Rückenlage durch eine mediane Oberbauchlaparotomie oder eine quere Oberbauchlaparotomie durchgeführt. Zunächst erfolgt die Explorationsphase und somit Klärung der Operabilität. Nach Mobilisation der rechten Kolonflexur und des Duodenum (Kocher-Manöver) erfolgt die Mobilisation des Pankreaskopf aus dem Retroperitoneum. Danach Eröffnung der Bursa omentalis und somit Exponierung der Vorderfläche des Pankreaskorpus. Elementarer Bestandteil der Exploration ist die Überprüfung einer vaskulären Invasion des Tumors z.B. in die V. mesenterica inferior, die V. porta, die A. hepatica communis oder A. hepatica propria. An die Explorations- schließt sich die Resektionsphase an. Diese beginnt mit einer Cholezystektomie und Lymphadenektomie des Lig. hepatoduodenale sowie einer Durchtrennung des Ductus choledochus. Anschließend erfolgt die Durchtrennung der A. gastroduodenalis und Fortführung der Lymphadenektomie entlang der A. hepatica communis bis zum Truncus coeliacus. Nun erfolgt eine Untertunnelung des Pankreaskörpers auf der V. porta. Das distale Magendrittel wird skelettiert und mit einem Klammernahtgerät abgesetzt. Soll eine pyloruserhaltende Operation durchgeführt werden erfolgt anstelle der distalen Magenresektion das Durchtrennen des proximalen Bulbus duodeni mit einem Klammernahtgerät. Der Magen wird in den linken Oberbauch verlagert, dadurch wird eine bessere Exposition des Pankreas erreicht.

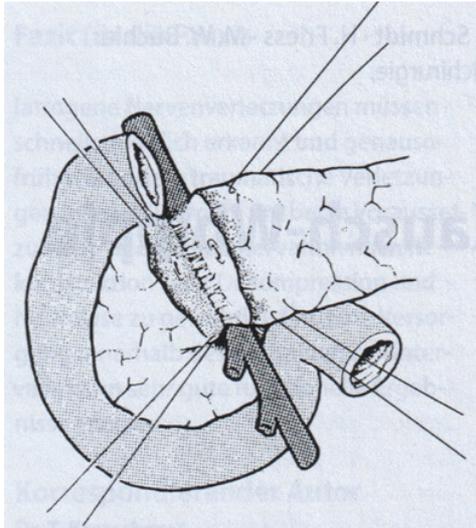


Abb. 8: Das Pankreas wird auf Ebene der V. mesenterica superior nach Vorlegen von Haltefäden durchtrennt.

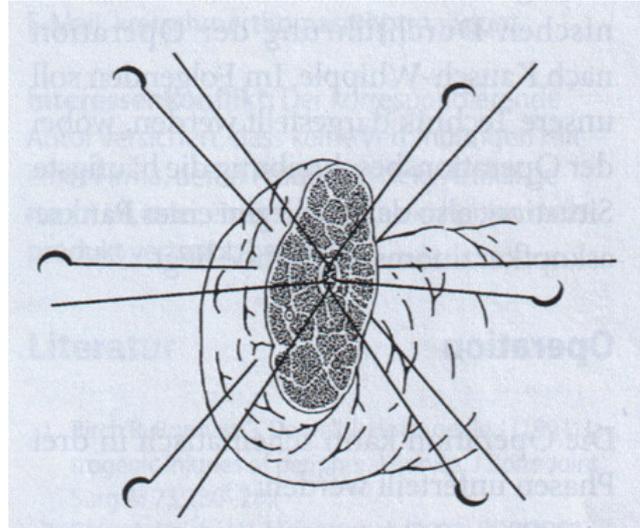


Abb. 9: Vorlegen der Gangstiche am Pankreas.

Das unterfahrene Pankreas wird im Korpusbereich durchtrennt (Abb. 8). Nächster Schritt ist die Mobilisation des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus von der Pfortader und den Mesenterialgefäßen. Schließlich wird die Pars ascendens duodeni erreicht, welche mit einem Klammernahtgerät abgesetzt wird. Hieran schließt sich die Rekonstruktionsphase an: Zunächst Präparation der zweiten Jejunalschlinge und Verlagerung in den rechten Oberbauch. Nun erfolgt die Vorbereitung der Pankreatikojejunostomie, zu der der Pankreaskorpus um einige Zentimeter aus dem Retroperitoneum mobilisiert wird. Die Pankreatikojejunostomie erfolgt als zweireihige End-zu-Seit-Anastomose unter Verwendung von 5x0 PDS-Einzelknopffäden. In den Pankreasgang wird eine Sonde eingelegt und es erfolgt das Vorlegen von mindestens je 3 Gangfäden am Pankreas zunächst anterior, dann posterior. Dadurch kommt es zu einem Aufspannen des Ductus pancreaticus mit übersichtlichen Verhältnissen (Abb. 9). Als nächstes wird die äußere Hinterwandnahtreihe in Einzelknopfnähten zwischen dem dorsalen Pankreas und dem Jejunum angefertigt (Abb. 10). Nach antimesenterialer Eröffnung des Jejunum erfolgt die innere Hinterwandnahtreihe, wobei auf eine exakte Adaptation der Jejunalmukosa und der Mukosa des Pankreasganges geachtet wird („duct-to-mucosa“-Naht, Abb. 11).

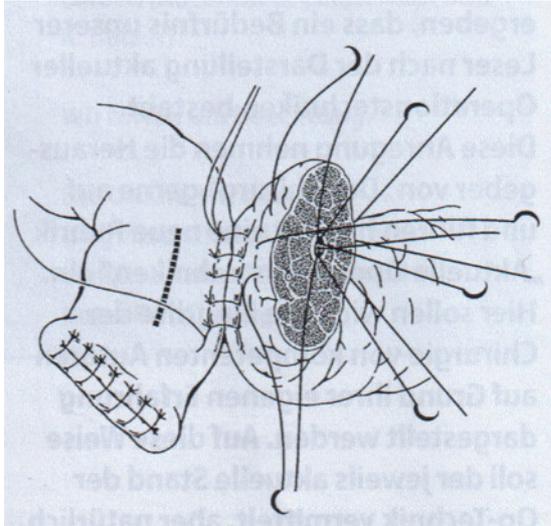


Abb. 10: Herstellung der äußeren Hinterwandnaht der Pankreatikojejunostomie. Die geplante Jejunostomie ist angezeichnet.

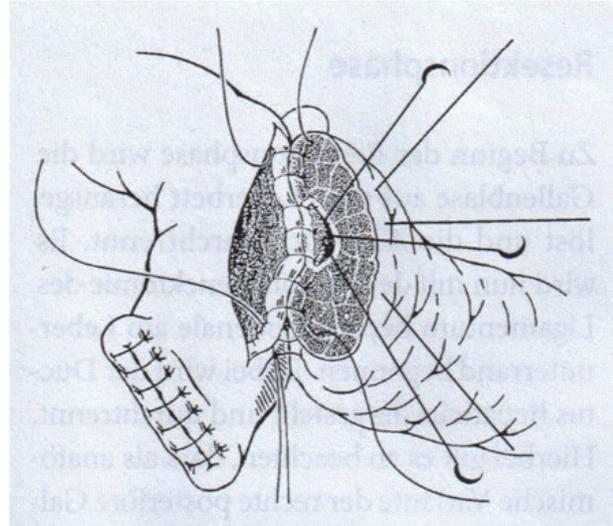


Abb. 11: Die innere Hinterwandnaht ist fertiggestellt.

Nun Vorlegen der inneren Vorderwandnahtreihe (Abb. 12) und Komplettierung der Anastomose durch die äußere Vorderwandnahtreihe, durch die eine Invagination der inneren Nahtreihe erreicht wird (Abb. 13). Etwa 10-15 cm aboral der Pankreatikojejunostomie wird die biliodigestive Anastomose angefertigt. Diese wird ebenfalls mit 5x0 PDS-Nahtmaterial diesmal in einreihiger Technik durchgeführt. Die End-zu-Seit Gastrojejunostomie bzw. Duodenojejunostomie bei der PPPD wird antekolisch etwa 50 cm distal der Gallenwegsanastomose durch eine zweireihige fortlaufende 5x0 PDS-Naht angefertigt. Die Operation wird mit dem Einlegen zweier Easyflow-Drainagen und dem Bauchdeckenverschluß abgeschlossen.

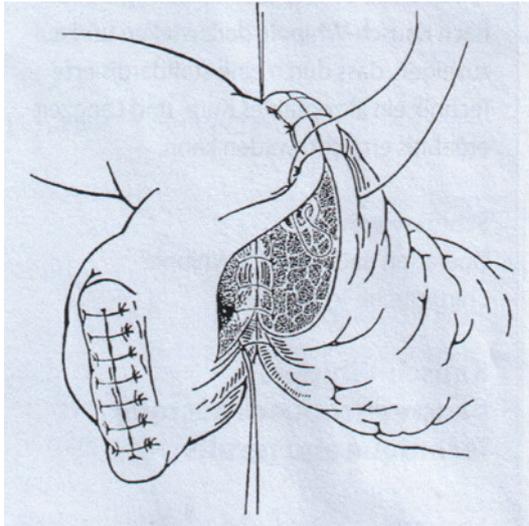


Abb. 12: Die innere Vorderwandnaht wird angefertigt. Die vorgelegten Gangfäden werden in die Naht integriert.

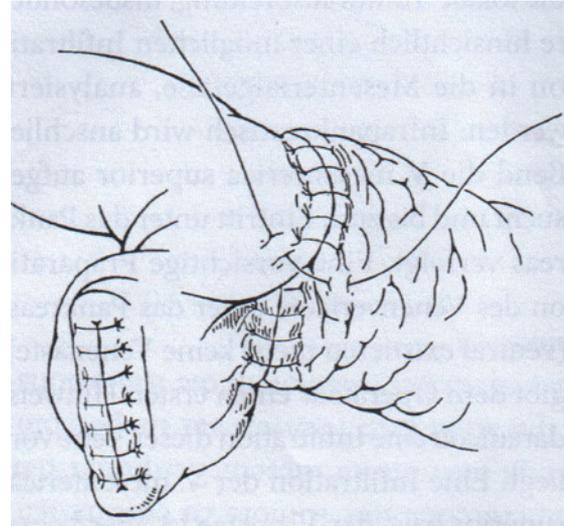


Abb. 13: Die äußere Vorderwandnaht wird angefertigt. Hierdurch wird eine Invagination der inneren Nahtreihe erreicht.

2.2.2 Technik der duodenerhaltenden Pankreaskopfresektion

Bei der duodenerhaltenden Pankreaskopfresektion erfolgt im Anschluss an die oben beschriebene Explorationsphase bei der Variante nach Beger eine Untertunnelung des Pankreas in Höhe der Vena porta und die Durchtrennung des Drüsenkörpers. Anschließend wird nach Festlegung der Resektionsgrenzen der Pankreaskopf unter manuell-digitaler Kontrolle mit einem Skalpell ausgeschält. An der Duodenalwand wird eine 5-8 mm breite Lamelle belassen, um die Durchblutung nicht zu kompromittieren. Die Reanastomosierung von Pankreaskorpus und dem schalenförmigen Rest des Pankreaskopfes erfolgt mit Hilfe einer nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge mittels zweireihiger fortlaufender Naht mit PDS 5x0, wobei der Pankreaskorpus End-zu-End, der Rest des Pankreaskopfes mit derselben Schlinge End-zu-Seit anastomosiert wird. Im Fall der Berner Modifikation entfällt die Durchtrennung des Pankreaskorpus über der Pfortader, so dass nach Ausschälung des Pankreaskopfes lediglich ein Kavum entsteht, das ebenso mit einer nach Roux-Y ausgeschalteten Schlinge End-zu-Seit anastomosiert werden kann (Königer et al. 2004).

2.2.3 Technik der Pankreassegmentresektion

Bei der Pankreassegmentresektion erfolgt zunächst wie oben beschrieben eine Explorationsphase inklusive Mobilisierung der Flexura coli sinister mit Darstellung des Pankreaskopfes, -körpers und des Pankreasschwanz. Es erfolgt die Dissektion der Pankreashinterwand von der Vena porta und eine Skelettierung des Pankreasoberrand von Ästen der A. und V. lienalis. Nun wird das Pankreas zu beiden Seiten der Läsion durchtrennt. Der Pankreashauptgang im Pankreaskopf wird mit einer nicht-resorbierbaren Durchstechungsligatur verschlossen und die anteriore und posteriore Kapsel des Pankreaskopf, welcher fischmaulartig inzidiert wurde, durch eine nicht-resorbierbare durchgreifende Naht approximiert. Die Reanastomosierung von Pankreaskorpus bzw. -schwanz erfolgt mit Hilfe einer nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge (*Warshaw et al.* 1998, *Christein et al.* 2006).

Wenn keine Kontraindikation bestand, bekamen alle Patienten eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit Mezlocillin und Metronidazol, welche bei entsprechender Operationsdauer nach vier Stunden wiederholt wurde sowie eine Sekretionsinhibition des Pankreas mit Octreotid (Sandostatin[®]) 3 x 100-200 µg s.c. über sieben Tage in Abhängigkeit von der Konsistenz der Bauchspeicheldrüse.

2.3 Postoperative Behandlung

Eine Magensonde wird nach Aufwachen am Operationstag entfernt, erstes schluckweises Trinken von Tee ist dann schon gestattet. Ab dem ersten POT erfolgt ein vorsichtiger Kostaufbau mit Tee und Suppe, der weitere Kostaufbau wird nach der klinischen Situation gestaltet. Die Zieldrainagen werden in der Regel am zweiten postoperativen Tag entfernt.

Die Werte für CRP, Leukozytenzahl, Temperatur, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, p-Amylase, alkalische Phosphatase (AP) und Gamma Glutamyl Transferase (GGT)

wurden präoperativ und an den postoperativen Tagen 1-12 bestimmt. Wenn eine Komplikation erst nach dem 12. postoperativen Tag diagnostiziert wurde, wurden die Daten darüber hinaus am Tag der Diagnose dokumentiert. Bei der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf (Kontrollgruppe) nimmt die Anzahl der Laborwerte gegen Ende des Beobachtungszeitraums stetig ab, die meisten Patienten wurden vor dem 12. postoperativen Tag entlassen (Tab. 4). Zudem wurden nicht alle Laborparameter an jedem Tag bestimmt. Um den Stimulus des erneuten Operationsreizes als Einfluss auf die Erhöhung der Entzündungswerte auszuschließen, wurden diese Daten nach operativen Revisionen nicht mehr berücksichtigt. Dieses Verfahren führt jedoch ebenfalls zur Reduktion der verfügbaren Werte (Tab. 4).

POT	Präop	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Kompliziert	89	76	82	66	66	58	55	65	65	61	56	55	51
Unkompliziert	60	51	51	41	31	33	34	27	23	16	16	6	7

Tab. 4: Anzahl der berücksichtigten CRP-Werte im Beobachtungszeitraum bei komplizierten und unkomplizierten Fällen.

2.3.1 Diagnose der Komplikationen

2.3.1.1 Definition der postoperativen Pankreasfistel

Für die Definition der Anastomoseninsuffizienz der Pankreatikojejunostomie wurde die entsprechende aktuelle Veröffentlichung der „International Study Group on Pancreatic Fistula“ herangezogen (*Bassi et al.* 2005). Hiernach werden die Begriffe Pankreasfistel, fokale postoperative Pankreatitis, Leck und Anastomoseninsuffizienz unter dem Begriff „postoperative pancreatic fistula“ (POPF) subsumiert. Die POPF wird im Groben definiert als abnorme Beziehung zwischen dem Pankreasgangsystem und einer anderen Epitheloberfläche die enzymreiche, aus dem Pankreas stammende Flüssigkeit enthält. Die POPF wird durch den Ausstoß aus einer Drainage oder durch eine intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung am oder nach dem dritten POT diagnostiziert, wobei die Amylase-Konzentration dreimal höher als der Normalwert im Serum sein muss. Die POPF wird in Grad A, B und C unterteilt.

POPF Grad A: Dies ist die häufigste Form, eine vorübergehende Pankreasfistel ohne wesentliche klinische Bedeutung. Die POPF A erfordert nur eine geringe Abweichung vom postoperativen Management, die Kostaufnahme ist nicht beeinträchtigt und der Patient ist wohl auf. Parenterale Ernährung, Antibiotika oder eine erweiterte Gabe von Somatostatin-Analoga sind nicht erforderlich. Die postoperative Krankenhausverweildauer ist nicht verlängert und die Fistel ist meist durch sukzessives Zurückziehen der operativ angelegten Drainage zu behandeln.

POPF Grad B: Diese Fistel ist durch eine mäßige Abweichung im postoperativen Vorgehen im Vergleich zum unkomplizierten Verlauf gekennzeichnet. In der Regel wird dem Patienten Nahrungskarenz verordnet und eine teil- oder voll-parenterale Alimentation eingeleitet. Die Drainagen werden belassen oder möglicherweise CT-gesteuert neu platziert. Eine begleitende Entzündung, welche sich klinisch und laborchemisch manifestiert wird medikamentös-antibiotisch behandelt, häufig werden Somatostatin-Analoga über die Standarddauer hinaus verabreicht. Die

Aufenthaltsdauer ist verlängert oder der Patient wird nach früher Entlassung wieder aufgenommen. Die Fistel kann durch konservative Maßnahmen beherrscht werden.

POPF Grad C: Hierbei erfährt der Patient eine erhebliche Abkehr vom normalen postoperativen Verlauf. Der Allgemeinzustand ist möglicherweise klinisch instabil, es besteht Nahrungskarenz mit voll-parenteraler Nutrition sowie i.v.-Antibiose. Überwiegend wird der Patient auf der Intensivstation behandelt. Eine Computertomographie zeigt ggf. eine erhebliche peripankreatische Flüssigkeitsansammlung, die einer Drainage bedarf. Die Krankenhausverweildauer ist regelmäßig deutlich verlängert. Wenn eine Verschlechterung des Allgemeinzustands oder sogar ein Organversagen oder ein septischer Zustand eintritt wird eine operative Revision erforderlich. Diese beinhaltet entweder eine großzügige Drainage, eine Umwandlung der bestehenden in eine andere pankreatiko-enterische Anastomose oder eine komplette Pankreatektomie. Eine POPF Grad C ist häufig mit anderen Komplikationen vergesellschaftet und für die postoperative Mortalität bei Pankreasresektionen hauptverantwortlich.

2.3.1.2 Diagnose und Therapie der einzelnen Komplikationen

Die Diagnose einer POPF erfolgte nach Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit z.T. Organdysfunktion und Erhöhung der klinischen und paraklinischen Entzündungswerte sowie radiologischer (Computertomographie) und laborchemischer Untersuchung der Drainageflüssigkeit. Bei 20 Patienten mit einer POPF Grad C wurde eine manifeste Anastomoseninsuffizienz der Pankreatikojejunostomie bei der Revisionsoperation festgestellt, bei 10 weiteren wurde eine entsprechend enzymreiche peripankreatische Flüssigkeitsansammlung entweder durch eine interventionell eingebrachte perkutane Drainage oder durch eine Revisionsoperation evakuiert.

Ein Abszess wurde bei Darstellung einer postoperativen intraabdominellen Flüssigkeitsansammlung in der CT diagnostiziert. Hierbei erfolgte der Nachweis von Eiter und/oder die Bestimmung des mikrobiologischen Erregers entweder bei der

Revisionsoperation oder bei einer CT-gesteuerten perkutanen Drainageeinlage. Voraussetzung für die Definition eines Abszess ist zudem die Abwesenheit einer dreifachen Amylaseerhöhung in der Drainageflüssigkeit.

Eine Pneumonie wurde durch klinische Symptomatik in Kombination mit Zeichen einer pulmonalen Infiltration in der Röntgen-Thorax Aufnahme oder im CT diagnostiziert. Die Therapie war physikalisch- und medikamentös-mukolytisch sowie antibiotisch.

Bei einer postoperativen Erhöhung der AP und der GGT im Serum in Verbindung mit Zeichen einer systemischen Infektion wurde eine Cholangitis diagnostiziert und medikamentös-antibiotisch behandelt.

Wundinfektionen betrafen lediglich die Laparotomiewunde mit epifaszialer Entzündung oder Flüssigkeitsansammlung ohne Fasziendehiszenz. Die Therapie bestand in Wundöffnung, Drainage und Zuführung zu einer sekundären Wundheilung, ggf. zusätzlich medikamentös-antibiotisch.

Eine Kathetersepsis wurde bei Zeichen einer systemischen Infektion mit positiver Blutkultur und mikrobiologischem Wachstum von der Katheterspitze diagnostiziert. Sie wurde durch das Entfernen des Katheters und antibiotische Medikation therapiert.

Flüssigkeitsansammlungen wurden durch CT-gesteuerte Punktion und Drainage oder durch Revisionsoperation evakuiert.

2.4 Biomarker

Das CRP im Serum wurde mittels Turbidometrie gemessen. Werte oberhalb 5 mg/l wurden als erhöht gewertet. Die Leukozytenzahl wurde innerhalb eines Bereiches von 4,0/nl - 10,0/nl, die Thrombozytenzahl wurde innerhalb eines Bereiches von 150/nl – 440/nl als normal gewertet. Als Referenzbereich für Hämoglobin wurde 13 – 17 g/dl angewandt. Der Grenzwert für Amylase war bis Mai 2004 110 U/l, nach Änderung der Testmethode ab Juni 2004 53 U/l. Als Hinweise für eine akute Pankreatitis wurde eine Erhöhung von Amylase auf mehr als das dreifache der oberen Normgrenze entsprechend dem jeweiligen Grenzwert gewertet (*Wullstein et Bechstein 2004a, Runzi et al 2000*). Werte für AP von 38 - 126 U/l und GGT unter 55 U/l wurden als normal definiert (Referenzwerte des Zentrallabors, Klinikum der Universität Heidelberg, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. P. Nawroth).

Die Temperatur wurde mit einem Braun ThermoScan® mittels Infrarot-Technik im Ohr gemessen. Die im Ohr gemessene Temperatur spiegelt die Körperkerntemperatur besonders genau wieder, da das Trommelfell und das Temperaturkontrollzentrum im Hypothalamus von gemeinsamen Blutgefäßen versorgt werden. Daher werden Veränderungen der Körpertemperatur im Ohr schneller und genauer angezeigt als an anderen Körperstellen.

Für alle Parameter gilt: Wurden mehrere Messungen am Tag durchgeführt, wurde der jeweils höchste Wert notiert.

2.5 Statistik

Statistische Berechnungen und Tests wurden mit der SAS-Software Version 9.1 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt. Für das Erstellen der Graphiken und der Boxplots wurde die Software SigmaPlot 2004 for Windows Version 9.0 (Systat Software Inc., IL, USA) verwendet. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand (IQR) abzulesen. Als weiteres Quantil ist der Median in der Box eingezeichnet, welcher durch seine Lage innerhalb der Box einen Eindruck von der Schiefe der den Daten zugrunde liegenden Verteilung vermittelt. Whiskers sind nicht

dargestellt. Wenn nicht anders angegeben handelt es sich stets um Berechnung der Mediane. Die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität über allen möglichen CRP-Schwellenwerten am 4. POT wurde graphisch mit einer „receiver operating characteristic“ (ROC)-Kurve dargestellt. Um zu ermitteln, ob das CRP an den POT 2-6 signifikant mit entzündlichen postoperativen Komplikationen einhergeht wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als statistische Testmethode wurde der unpaarige Student t-Test angewandt. Werte von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Biomarker im postoperativen Verlauf bei kompliziert verlaufenen Fällen

3.1.1 CRP im postoperativen Verlauf

Im postoperativen Verlauf nach Pankreasresektion mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie kommt es bei der Kontrollgruppe mit 60 unkomplizierten Verläufen als Reaktion auf den Operationsreiz zu einem Anstieg des CRP mit einem Maximalwert an den postoperativen Tagen (POT) 2-3 mit einem medianen CRP von 130 mg/l, danach sinkt der CRP-Wert ab dem 4. POT unter 100 mg/l, nach dem 6. POT auf Werte unter 50 mg/l ab. Wenn nicht anders angegeben handelt es sich stets um Berechnung der Mediane.

Bei 89 Fällen mit entzündlichen Komplikationen ist der Anstieg des CRP bis zum 2. POT steiler als bei der Kontrollgruppe mit einer Spitze von 172 mg/l am 3. POT. Der Unterschied ist ab dem 1. bis zum 12. POT statistisch signifikant ($p < 0,05$). Das CRP fällt innerhalb des Beobachtungs-zeitraums nicht mehr unter 100 mg/l und bleibt ab dem 9. POT stets über 150 mg/l. (Abb. 14a u. b).

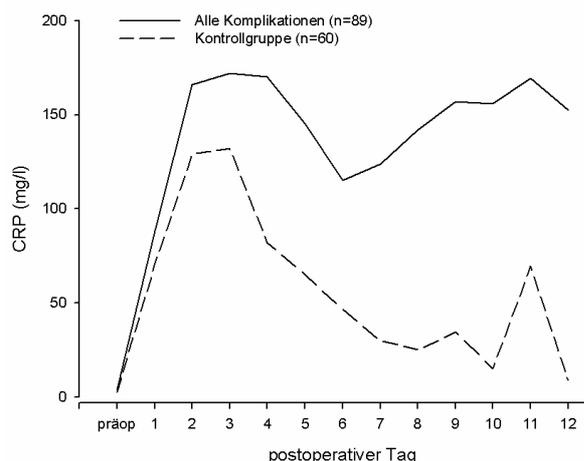


Abb. 14a: Darstellung medianer Serum CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Cholangitis, Pneumonie, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle.

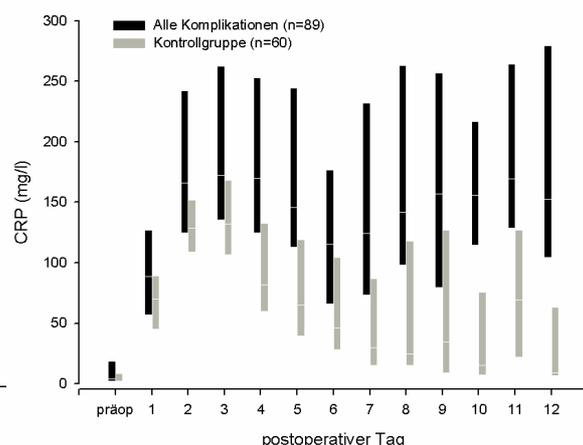


Abb. 14b: Darstellung von Serum CRP-Werten (25.-75. Perzentile – Whiskers sind nicht gezeichnet) mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen sowie der CRP-Werte der Patienten der Kontrollgruppe.

3.1.2 Leukozyten im postoperativen Verlauf

Auch die Leukozytenzahl steigt als Reaktion auf den Operationsreiz postoperativ zunächst leicht an und erreicht bei der Kontrollgruppe am 1. POT einen Peak von 10,7/nl, um sich ab dem 3. POT zu normalisieren. Die Kurve der komplizierten Fälle erreicht ihren Peak am 2. POT mit 11,7/nl, und sinkt am 4. POT unter den oberen Referenzwert von 10/nl. Die beiden Kurven unterscheiden sich bis zum 5. POT nicht wesentlich in ihrem Verlauf, ab dem 6. POT kommt es dann zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Leukozyten ($p < 0,05$) der komplizierten Fälle, die Leukozytenwerte der Kontrollgruppe bleiben innerhalb der Referenzbereiches. Bei den komplizierten Fällen steigt die Leukozytenzahl ab dem 6. POT über 10/nl, ab dem 9. POT über 15/nl (Abb. 15a u. b). Bei drei Patienten mit einer postoperativen Cholangitis trat zwischen den POT 4 - 8 an zwei Tagen jeweils eine vorübergehende Leukozytopenie von 2,4 - 3,9/nl auf. Davor und danach wurden jeweils Werte über 4/nl erreicht. Weitere Fälle von Leukopenie wurden nicht beobachtet.

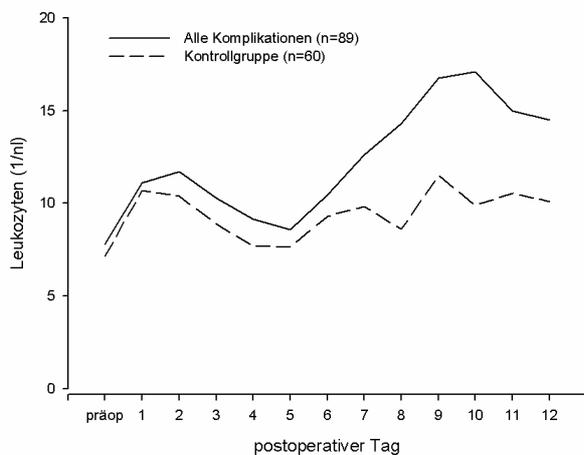


Abb. 15a: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Cholangitis, Pneumonie, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle.

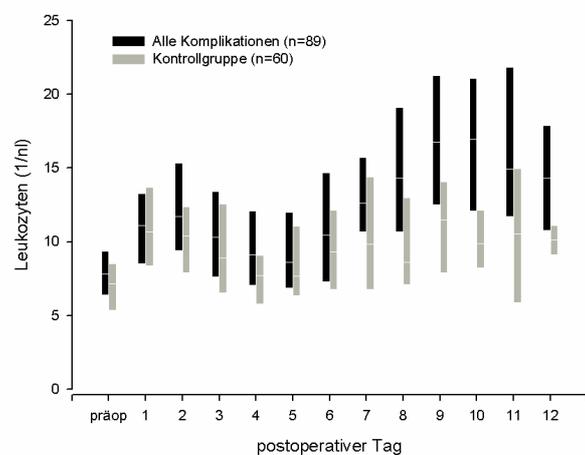


Abb. 15b: Darstellung von Leukozytenwerten (25.-75. Perzentile – Whiskers sind nicht gezeichnet) mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen sowie der CRP-Werte der Patienten der Kontrollgruppe.

3.1.3 Temperatur im postoperativen Verlauf

Die Körpertemperatur steigt von einem präoperativen Wert um 36,6 °C bei der Kontrollgruppe postoperativ zunächst deutlich an, erreicht ihren Peak mit 37,4 °C am 1. POT, und fällt dann im postoperativen Verlauf innerhalb von 10 Tagen auf das Ausgangsniveau zurück. Bei den komplizierten Fällen unterscheidet sich der Verlauf der Körpertemperatur in der frühpostoperativen Phase nicht wesentlich von dem der unkomplizierten Fälle. Ab dem 8. POT steigt die Körpertemperatur an, der Unterschied ist ab dann statistisch signifikant ($p < 0,01$), und bleibt ab dem 9. POT auf einem Niveau um 37,2 °C (Abb. 16a und b).

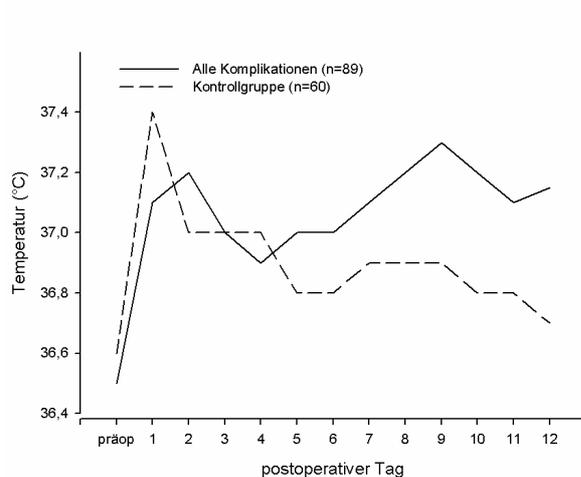


Abb. 16a: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle.

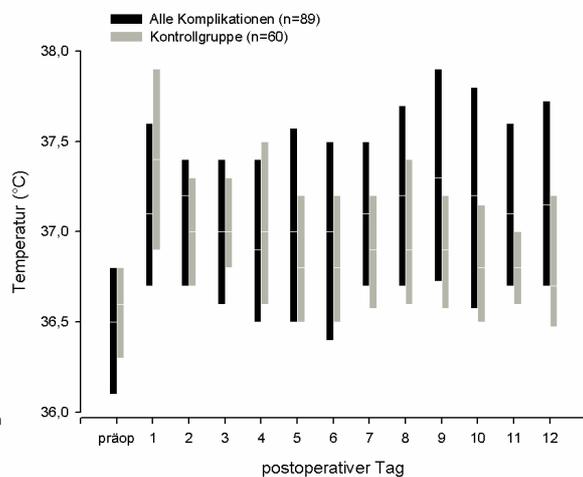


Abb. 16b: Darstellung von Temperaturwerten (25.-75. Perzentile – Whiskers sind nicht gezeichnet) mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen sowie der Temperaturwerte der Patienten der Kontrollgruppe.

3.1.4 Hämoglobin und Thrombozyten im postoperativen Verlauf

Der Hämoglobinwert fällt von einem präoperativen Median von 13,15 g/dl postoperativ deutlich ab und erreicht sein niedrigstes Niveau bei der Kontrollgruppe

am 2. und 3. POT mit 9,4 g/dl, um sich danach langsam bis zum 9. POT auf 10,7 g/dl zu erholen. Der Verlauf bei den komplizierten Fällen ist bis zum 5. POT nahezu identisch, danach bleibt der Anstieg allerdings aus, der Hb-Wert hält sich im Niveau bis zum 12. POT knapp über 9 g/dl (Abb. 17a u. b).

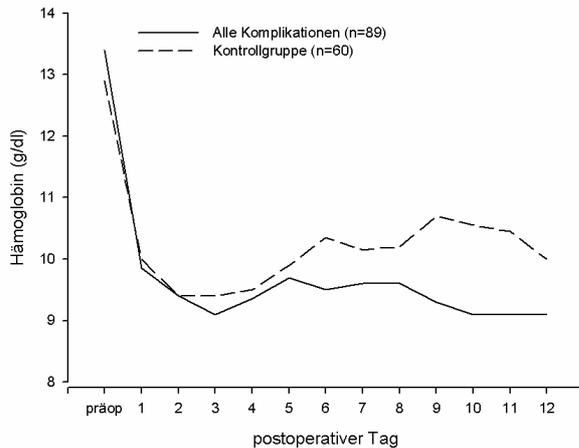


Abb. 17a: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle.

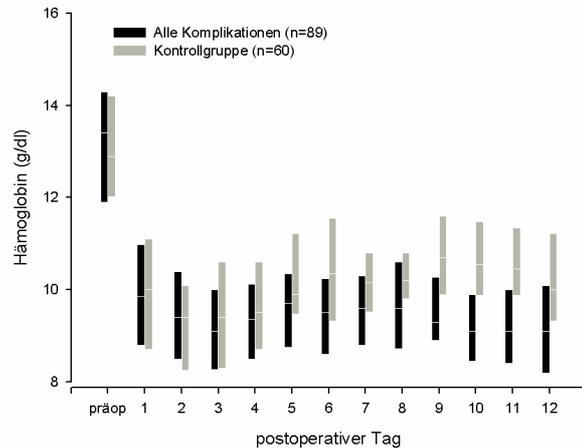


Abb. 17b: Darstellung von Hämoglobinwerten (25.-75. Perzentile – Whiskers sind nicht gezeichnet) mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen sowie der Hämoglobinwerte der Patienten der Kontrollgruppe.

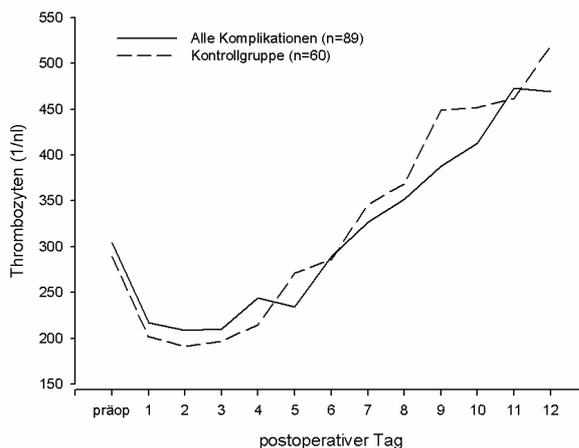


Abb. 18a: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle.

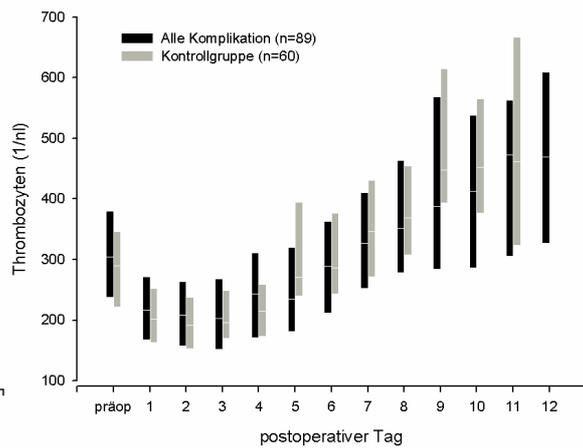


Abb. 18b: Darstellung von Thrombozytenwerten (25.-75. Perzentile – Whiskers sind nicht gezeichnet) mit folgenden Komplikationen: POPF C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis, Wundinfektion, kombinierte und andere Komplikationen sowie der Thrombozytenwerte der Patienten der Kontrollgruppe.

Der Kurvenverlauf der Thrombozytenzahl weist bei beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede auf. Der Wert liegt präoperativ jeweils um 300/nl und fällt postoperativ an den Tagen 1, 2 und 3 auf Werte um 200/nl ab. Ab dem 3. POT steigt die Thrombozytenzahl kontinuierlich bis zum 12 POT auf Werte um 500/nl (Abb. 18a u. b).

3.1.5 Vergleich der Entzündungswerte

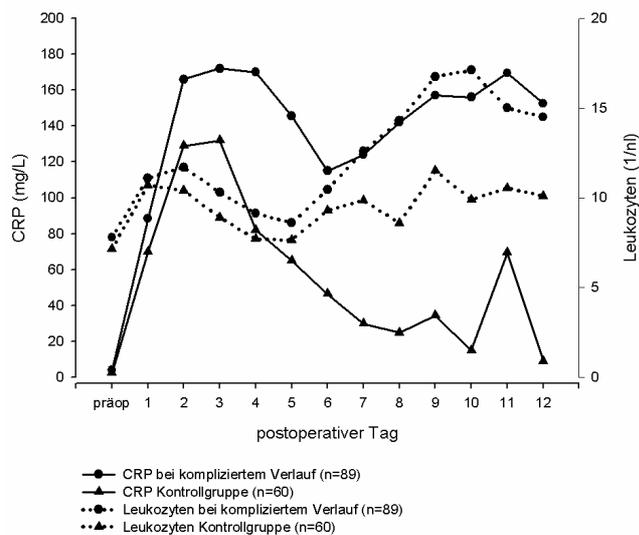


Abb. 19a: Darstellung der Verläufe der CRP-Werte und der Leukozytenzahlen bei postoperativ komplizierten und unkomplizierten Verläufen in einem Diagramm übereinander.

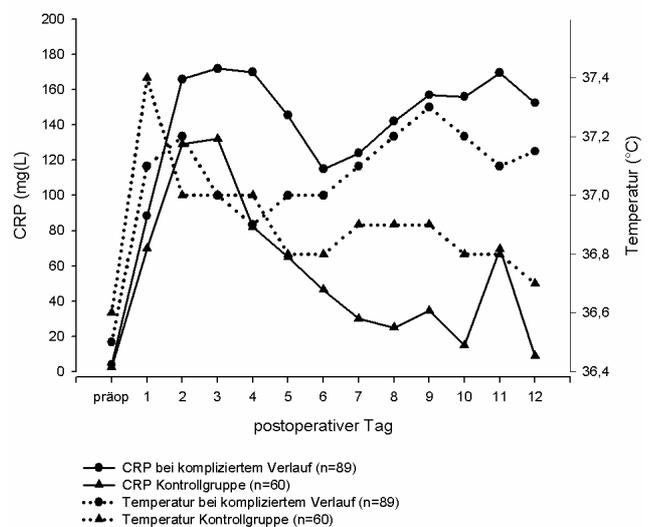


Abb. 19b: Darstellung der Verläufe der CRP-Werte und der Körpertemperatur bei postoperativ komplizierten und unkomplizierten Verläufen in einem Diagramm übereinander.

Werden die Entzündungswerte CRP und Leukozyten bzw. CRP und Temperatur in einer Graphik gegenüber gestellt wird deutlich, dass der unterschiedliche Kurvenverlauf zwischen den komplizierten und den unkomplizierten Fällen beim CRP bereits ab dem 1. postoperativen Tag beginnt, während sich bei der Leukozytenzahl und der Körpertemperatur dieser Unterschied erst ab dem 7. POT darstellt (Abb. 19a u. b). Der höhere Peak und die persistierende CRP-Erhöpfung, hier dargestellt durch Berechnung der Mediane, wird noch deutlicher bei der Betrachtung der einzelnen Komplikationen und anhand von Einzelverläufen (s. Kap 3.2 ff).

3.1.6 Amylase im postoperativen Verlauf

Bei der Analyse der Daten für Amylase als Hinweis auf eine akute Pankreatitis wurden nur diejenigen Werte berücksichtigt, welche auf mehr als das dreifache der Norm erhöht waren. Dieser Anteil macht bei den kompliziert verlaufenen Fällen am ersten POT beinahe 50% aus und sinkt bis zum dritten POT gegen Null. Auch bei der Kontrollgruppe steigt der Anteil der mindestens dreifach erhöhten Amylase am ersten POT auf knapp über 20% an und fällt bis zum 4. POT auf Null zurück (Abb. 20).

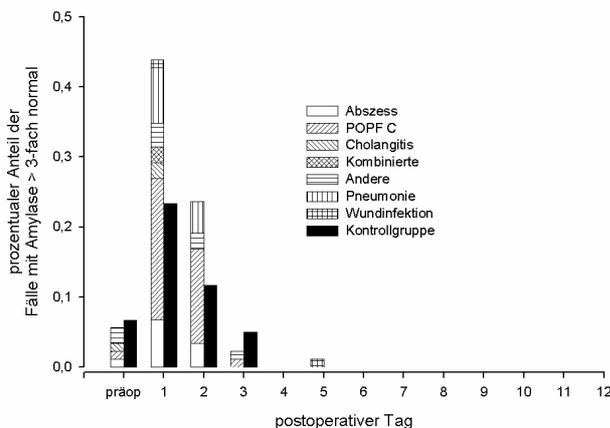


Abb.20: Darstellung des prozentualen Anteils der mindestens dreifach erhöhten Amylasewerte der komplizierten Fälle mit Aufschlüsselung der jeweiligen Komplikation im Vergleich mit der Kontrollgruppe im postoperativen Verlauf.

3.2 Biomarker im postoperativen Verlauf bei POPF Grad C

Bei Patienten, die eine POPF Grad C entwickelt haben, wurde diese zwischen dem 7. bis 12. POT (25. bis 75. Perzentile = horizontaler grauer Balken, siehe Abb. 21a-g) mit dem Median am 9. POT diagnostiziert. Der CRP-Wert steigt bis zum 2. POT bis auf 233 mg/l an, fällt danach leicht ab, ohne 150 mg/l zu unterschreiten und steigt ab dem 9. POT wieder über 200 mg/l (Abb. 21a). Bereits am 2. POT, 7 Tage vor dem medianen Diagnosezeitpunkt, ist das CRP statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ($p < 0,05$). Bei der Leukozytenzahl besteht dieser Unterschied erst ab dem 7. POT, im Zeitrahmen der Diagnosestellung (Abb. 21b). Zur Verdeutlichung sind die CRP-Verläufe von zwei Einzelverläufen gezeigt (Abb. 22).

Die Körpertemperatur steigt von 36,3 °C präoperativ auf 37,3 °C am 2. POT, sinkt vergleichbar mit der Kontrollgruppe bis zum 4. POT unter 37 °C und steigt bis zum 12. POT kontinuierlich auf 37,7 °C, während sich der Wert der Kontrollgruppe normalisiert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kurvenverläufen besteht erst ab dem 6. POT (Abb. 21c).

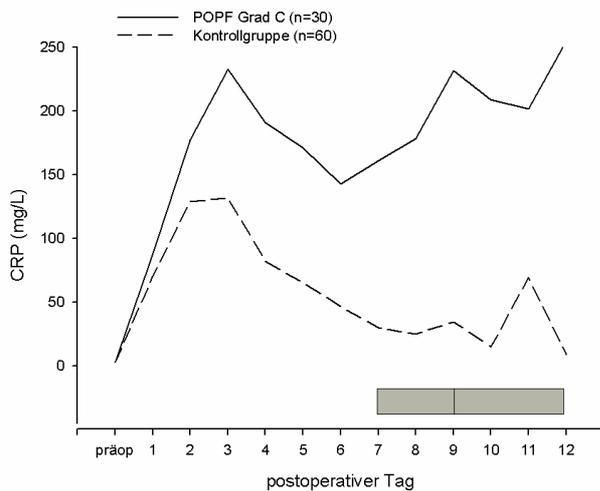


Abb. 21a: Darstellung medianer Serum CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

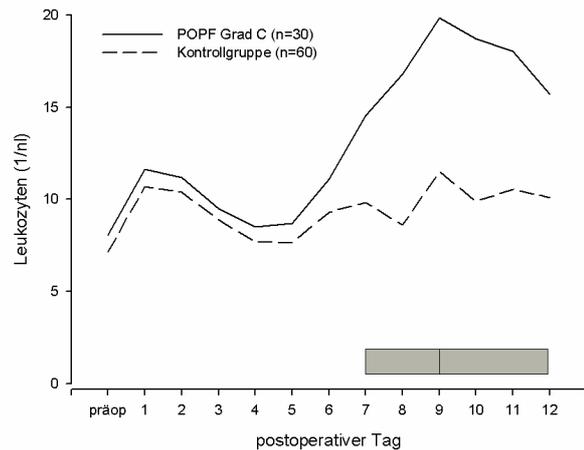


Abb. 21b: Darstellung medianer Leukozytenzahlen präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenzahlen der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

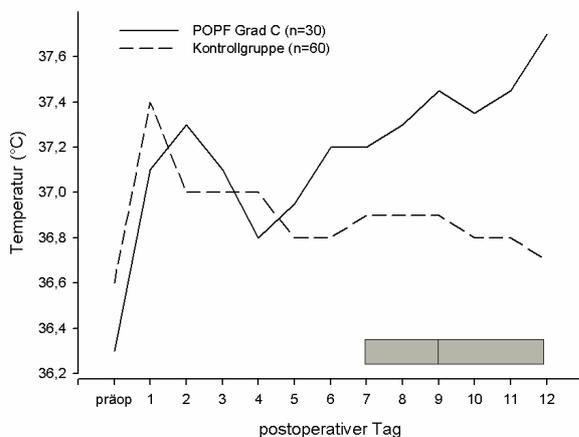


Abb. 21c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

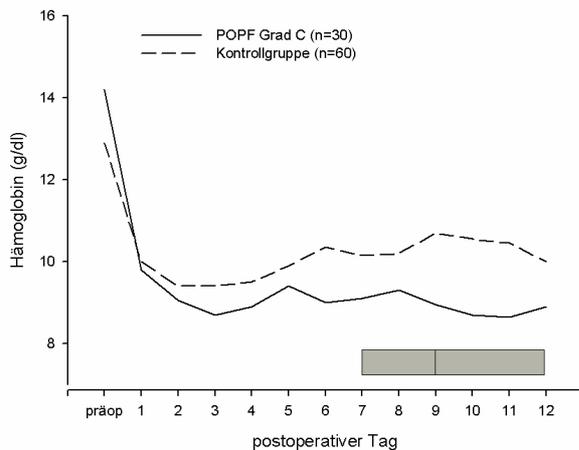


Abb. 21d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

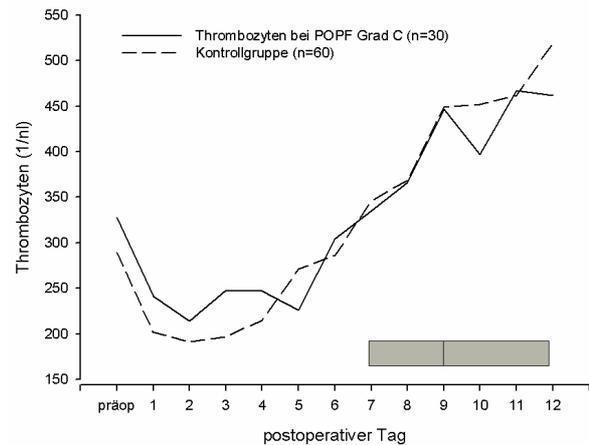


Abb. 21e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Der Verlauf der Hämoglobinwerte ist bei beiden Gruppen bis zum 4. POT ohne wesentliche Differenz, der Hb sinkt vom Ausgangswert um 13,5 g/dl bis zum 3. POT auf Werte um die 9 g/dl. Ab dem 4. POT erholt sich der Wert der Kontrollgruppe auf Werte über 10 g/dl, die Patienten mit einer POPF C bleiben <10 g/dl (Abb. 21d). Dieser Unterschied ist ab dem 5. POT statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Kurvenverlauf der Thrombozytenzahl weist keine signifikanten Abweichungen auf. Der Wert liegt präoperativ jeweils um 300/nl und fällt postoperativ an den Tagen 1 und 2 auf Werte um 200/nl ab. Ab dem 2. bzw. 3. POT steigt die Thrombozytenzahl kontinuierlich bis zum 12 POT auf Werte um 500/nl (Abb. 21e).

Der Serumwert der AP bewegt sich im Beobachtungszeitraum bei beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches (38-126 U/l) und weist keine wesentlichen

Unterschiede auf (Abb. 21f). Die Werte der GGT steigen bei beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum bis zum dreifachen des Grenzwertes an (53 U/l), unterscheiden sich jedoch nicht signifikant in ihrem Verlauf (Abb. 21g).

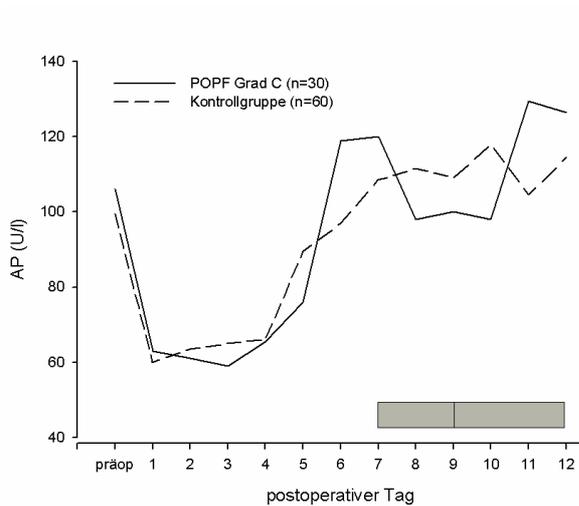


Abb. 21f: Darstellung medianer AP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die AP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

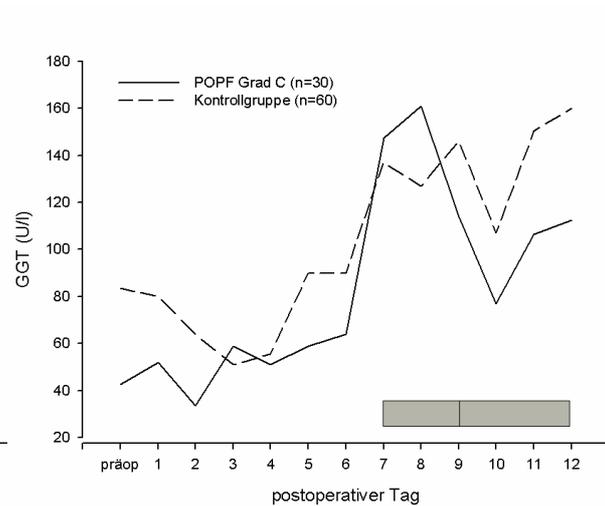


Abb. 21g: Darstellung medianer GGT-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine POPF Grad C entwickelt haben. Im Vergleich dazu die GGT-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

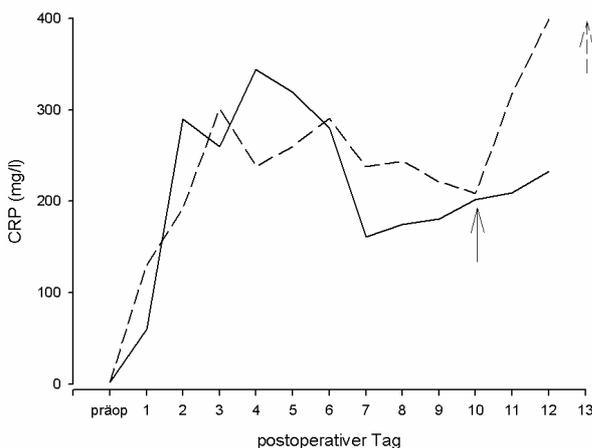


Abb. 22: Darstellung von zwei Einzelverläufen mit einer POPF Grad C. Die durchgezogene Linie zeigt den Verlauf eines 72-jährigen Patienten mit einem Papillentumor, bei dem eine PD durchgeführt wurde. Am 10. POT (Pfeil) wurde die Diagnose eines Pankreasleck gestellt und eine Spüldrainage interventionell eingebracht. Die gestrichelte Linie zeigt den CRP-Verlauf eines 29-jährigen Mannes mit einem Duodenum-Ca. Nach Durchführung einer PD wurde am 13. POT eine Anastomoseninsuffizienz der Pankreatikojejunostomie diagnostiziert (Pfeil) und eine operative Revision eingeleitet.

3.3 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Abszess

Bei Patienten, die einen Abszess entwickelt haben, wurde dieser im Median am 10. POT diagnostiziert. Der CRP-Wert steigt steiler an als in der Kontrollgruppe und erreicht am 2.-4. POT 200 mg/l, fällt danach leicht auf Werte um 150 mg/l ab und erreicht am Ende des Beobachtungszeitraums Werte über 300 mg/l (Abb. 23a). Die Leukozytenzahl steigt zunächst etwas steiler an als die Kontrollgruppe und erreicht mit 14,8/nl ihren Peak am 2. POT, fällt dann unter den Grenzwert von 10/nl ab und steigt nach dem 6. POT deutlich an bis über 20/nl (Abb. 23b). Ab dem 7. POT ist der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$).

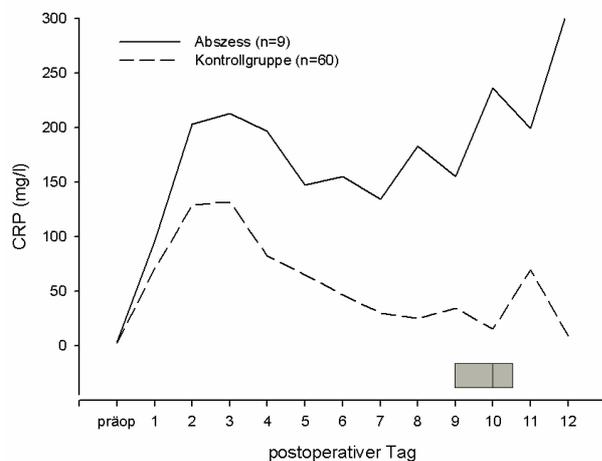


Abb. 23a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf einen Abszess entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

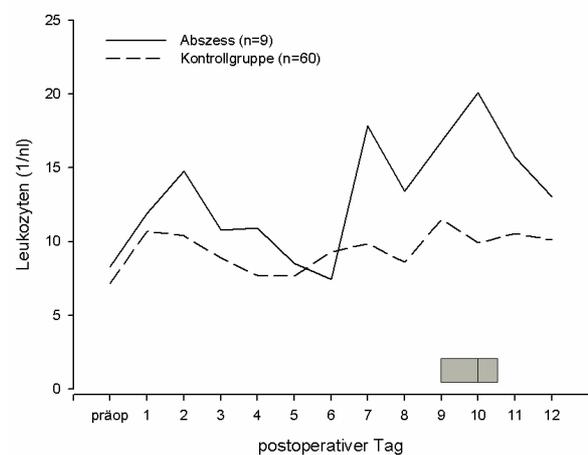


Abb. 23b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf einen Abszess entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Zur Verdeutlichung werden die CRP-Verläufe von zwei Einzelpersonen gezeigt (Abb. 24). Der Temperaturverlauf ist zunächst unterschiedlich, während die Kontrollgruppe ihren Peak am 1. POT mit 37,4 hat, bleibt der Wert der Abszessgruppe mit 36,7 °C konstant, ab dem 2. POT gleichen sich die Kurvenverläufe an, ein wesentlicher Unterschied besteht dann im Beobachtungszeitraum nicht mehr (Abb. 23c). Beim Hämoglobinwert und der Thrombozytenzahl verlaufen die Kurven vergleichbar, es können bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abb. 23d u. e).

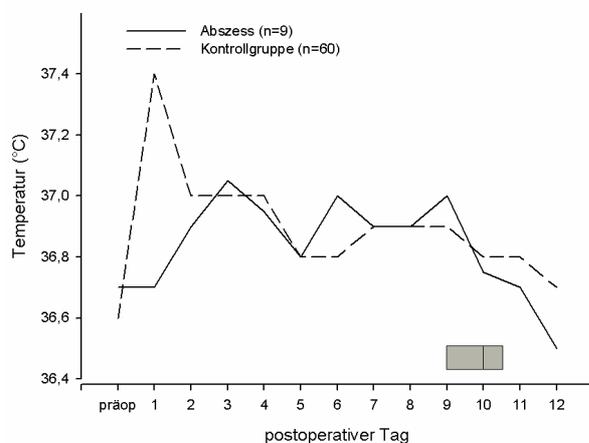


Abb. 23c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf einen Abszess entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

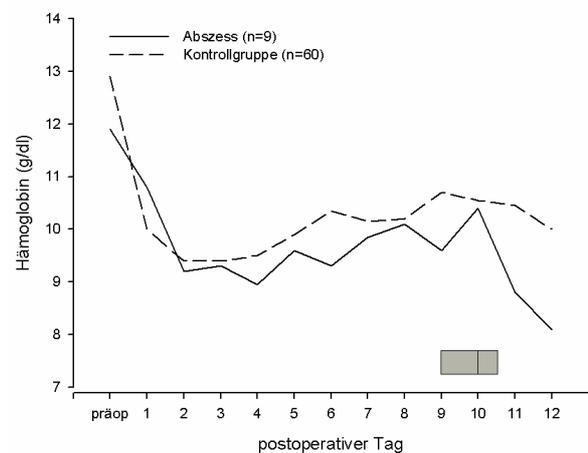


Abb. 23d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf einen Abszess entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

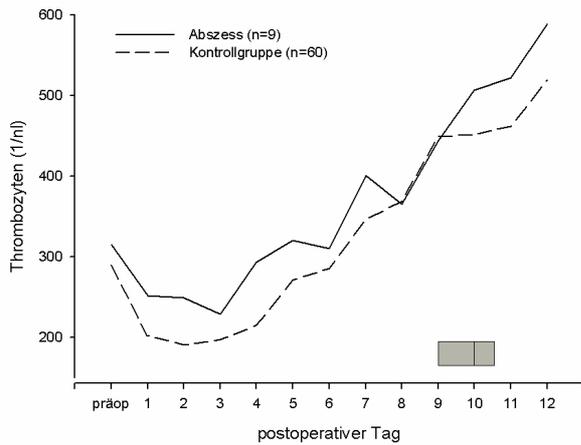


Abb. 23e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf einen Abszess entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

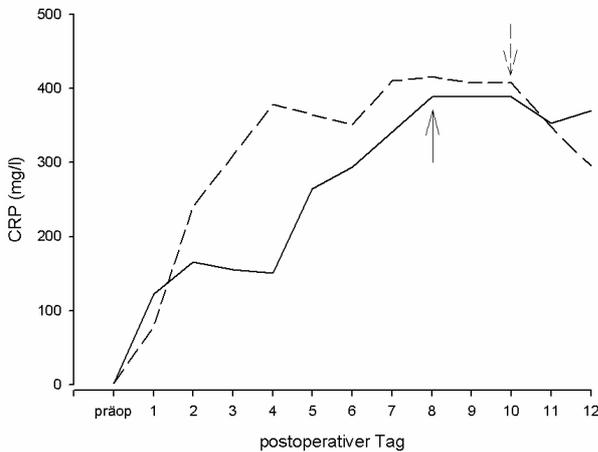


Abb. 24: Darstellung von zwei Einzelverläufen mit einem Abszess. Die durchgezogene Linie zeigt den Verlauf eines 75jährigen Pat. mit einem Pankreaskopf-Ca., bei dem eine PPPD durchgeführt wurde. Nach initial steilem Anstieg sinkt das CRP nicht unter 150 mg/l um fortan auf über 300 mg/l zu steigen. Der Pfeil gibt den Tag der Diagnose eines Abszess im li. Oberbauch an. Daraufhin erfolgte eine CT-gesteuerte Drainage. Die gestrichelte Linie zeigt den CRP-Verlauf einer 59jährigen Patientin mit einer chronischen Pankreatitis bei der eine PD durchgeführt wurde. Der CRP-Anstieg ist steil bis zum 7. POT auf Werte um 400 mg/l. Am 10. POT (Pfeil) Diagnose eines Abszess im re. Oberbauch, welcher CT-gesteuert drainiert wurde.

3.4 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Pneumonie

Zwanzig Patienten erlitten postoperativ eine Pneumonie. Im Vergleich zu den übrigen Komplikationen wurde die Pneumonie relativ früh diagnostiziert, im Median am Tag 4,5. Dies passierte während der Erhöhung des CRP in der frühpostoperativen Phase und mit der ersten Fieberzacke, auf jeden Fall vor der Erhöhung der Leukozytenzahl: Das CRP steigt bis zum 2. POT auf 167 mg/l steiler an als in der Kontrollgruppe, sinkt am 7. POT unter 100 mg/l, um am 9. POT wieder über 100 mg/l zu steigen (Abb. 25a). Die Leukozytenzahl der Pneumoniegruppe steigt bis zum 2. POT im Median auf 12,55/nl im Vergleich zu 10,4/nl der Kontrollgruppe, der Unterschied ist signifikant ($p < 0,05$). Bis zum 9. findet sich dann kein signifikanter Unterschied mehr, danach steigt die Leukozytenzahl steil bis über 17/nl am 10. POT an (Abb. 25b).

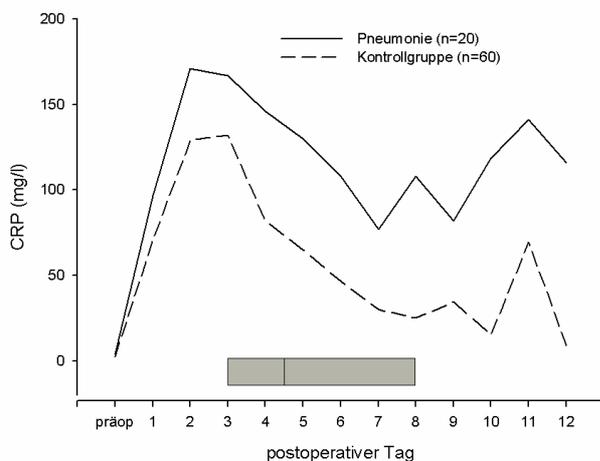


Abb. 25a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

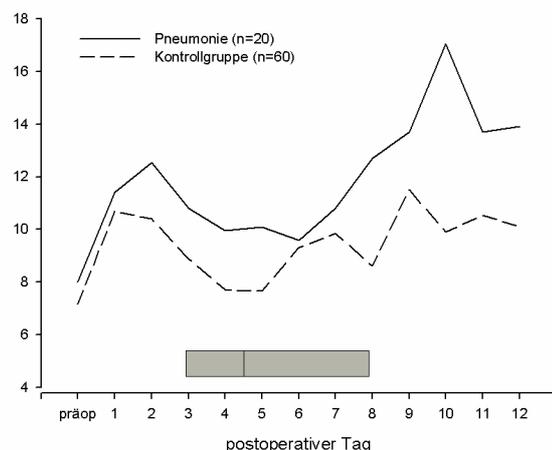


Abb. 25b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Die Temperaturwerte steigen postoperativ zunächst wenig an, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant und verläuft bis zum 4. POT vergleichbar zur Kontrollgruppe. Am 5. POT kommt es zu einem Temperaturanstieg bis max. 37,6 °C, der bis zum Ende des Beobachtungszeitraums gezackt verläuft (Abb. 25c). Der Hämoglobinwert sinkt nahezu identisch mit der Kontrollgruppe bis zum 3. POT, im Gegensatz zu dieser erholt er sich danach nicht, sondern bleibt im Niveau knapp über 9 g/dl (Abb. 25d). Die Kurve der Thrombozytenzahl verläuft mit der der Kontrollgruppe vergleichbar, ein signifikanter Unterschied besteht nicht (Abb. 25e).

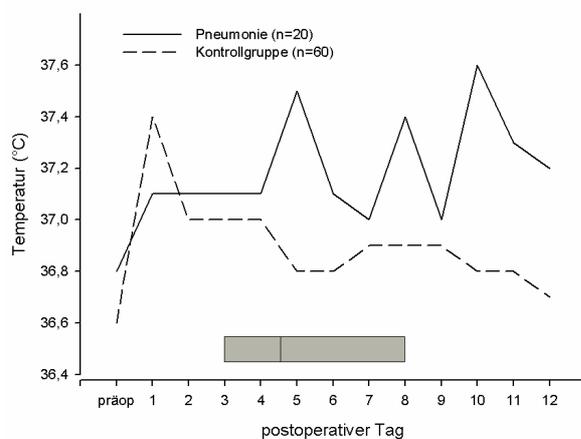


Abb. 25c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

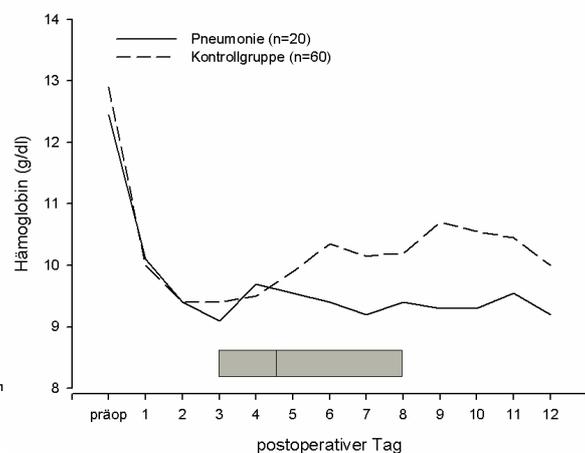


Abb. 25d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

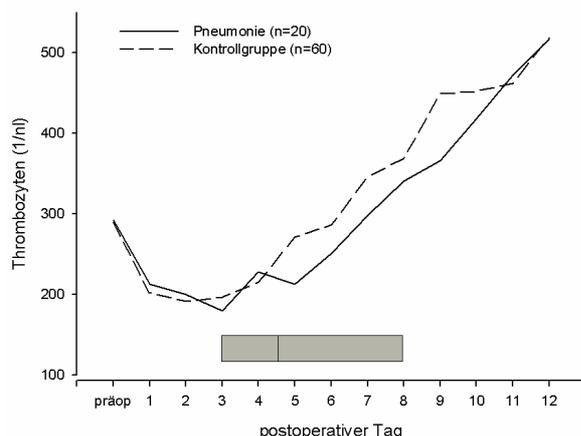


Abb. 25e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

3.5 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Cholangitis

Bei 8 Patienten wurde, im Median am 9. POT, eine Cholangitis diagnostiziert. Der Verlauf der CRP-Werte bei diesen weist in der frühpostoperativen Phase keine wesentliche Differenz zu Kontrollgruppe auf (Abb. 26a). Erst am 7. POT kommt es zu einem Anstieg des CRP auf Werte knapp über 100 mg/dl, am 9. POT sinkt der Wert wieder ab, am 10. POT werden Werte über 150 mg/dl erreicht, erst zu diesem Zeitpunkt ist der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$).

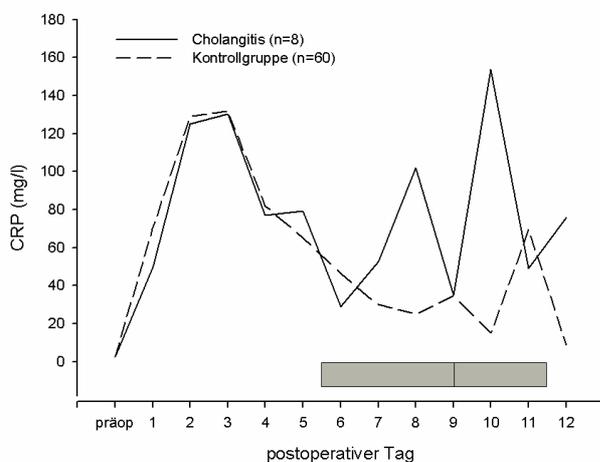


Abb. 26a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

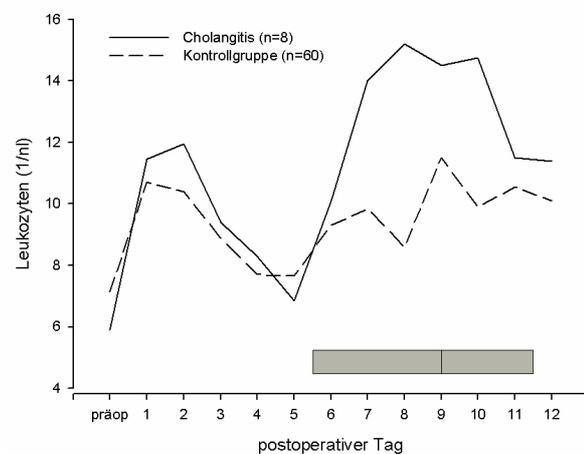


Abb. 26b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Auch der Verlauf der Leukozytenzahl unterscheidet sich zunächst nur marginal von dem der unkomplizierten Fälle. Ab dem 6. POT weichen die Kurven auseinander, die Leukozytenzahl steigt an und erreicht Werte über 14/nl, allerdings ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (Abb. 26b). Der Zeitpunkt des Anstiegs der CRP-Werte und der Leukozytenzahl stimmt mit dem Zeitfenster der Diagnosestellung weitgehend überein. Beim Verlauf der Körpertemperatur weicht die Kurve der

Cholangitispatienten nicht deutlich von der Kurve der Normalverläufe ab, ein Peak am 9. POT mit 37,5 °C ist nicht bedeutsam (Abb. 26c). Auch die Hämoglobin- und Thrombozytenwerte differieren in ihren Verläufen verglichen mit der Kontrollgruppe nicht erwähnenswert (Abb. 26d u. e).

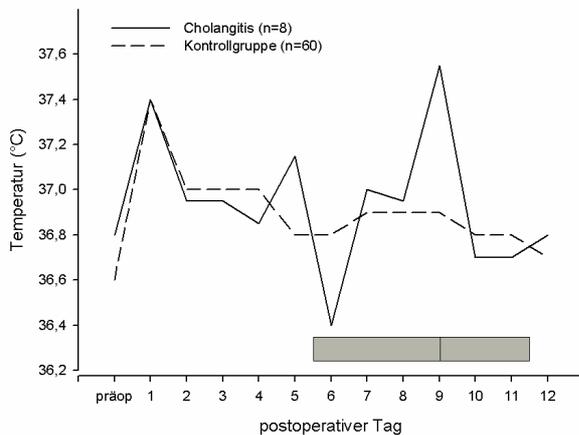


Abb. 26c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

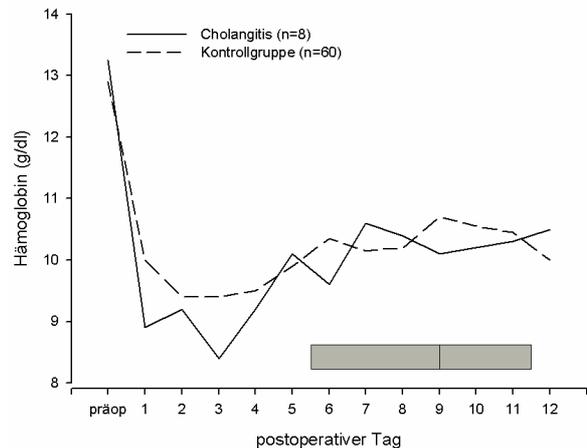


Abb. 26d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

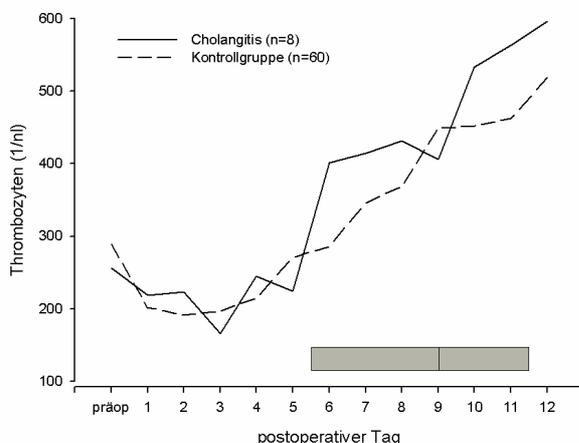


Abb. 26e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Die Abb. 27a und b zeigen den Verlauf der Enzyme AP und GGT im Serum bei Cholangitispatienten. Auffällig ist bei beiden Enzymen ein höheres Ausgangsniveau in der komplizierten Gruppe. Die Werte der komplizierten Gruppe zeigen einen späten Anstieg ab dem 6. resp. 7. POT, im Zeitraum des diagnostischen Fensters. Die Interpretation einer postoperativen AP- und GGT-Erhöhung war schwierig, weil Patienten mit einer POPF Grad C ebenso leicht erhöhte Werte am Tag der Diagnose hatten: AP 142 U/l (IQR 87-169), GGT 138 U/l (IQR 46-233). Eine Cholangitis wurde im Vergleich dazu mit einer AP von 263 U/l (IQR 219-353) und einer GGT von 188 U/l (IQR 94-341) diagnostiziert. Das Gesamt-Bilirubin war bei Cholangitispatienten nicht signifikant erhöht bzw. fiel bei präoperativer Erhöhung anschließend stets ab.

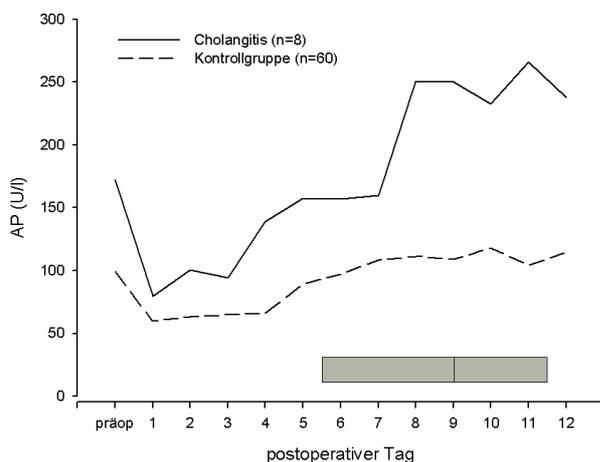


Abb. 27a: Darstellung medianer AP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die AP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

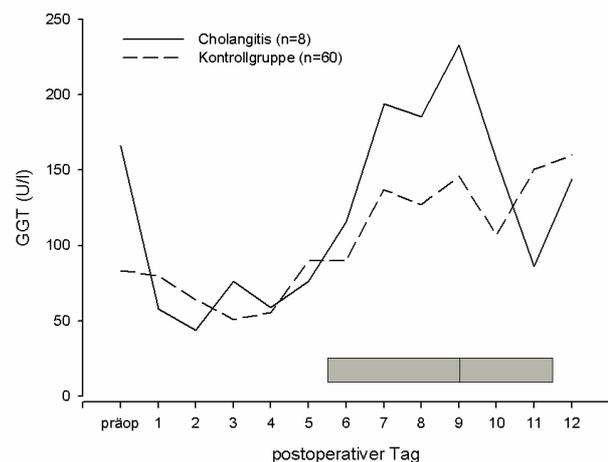


Abb. 27b: Darstellung medianer GGT-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Cholangitis entwickelt haben. Im Vergleich dazu die GGT-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

3.6 Biomarker im postoperativen Verlauf bei Wundinfektion

Bei 6 von 688 Pankrearesektionen trat ausschließlich eine Wundinfektion auf (hinzu kommen 3 Patienten mit einer Wundinfektion aus der Gruppe mit kombinierten Komplikationen). Diese wurde im Median an Tag 9,5 diagnostiziert. Im postoperativen Verlauf steigt der CRP-Wert bis zum 2. POT bis auf 228 mg/dl steil an, sinkt am 3. POT auf einen Wert um 150 mg/dl ab und verbleibt bis zum Ende des Beobachtungszeitraums stets über 100 mg/dl (Abb. 28a). Dieser unterschiedliche Kurvenverlauf ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Kurvenverlauf der Leukozytenzahl ist bis zum 4. POT vergleichbar zu dem der Kontrollgruppe, danach steigen die Leukozyten kontinuierlich bis auf Werte über 15/nl an (Abb. 28b). Allerdings ist diese Differenz erst am 9. POT von statistischer Signifikanz ($p < 0,05$). Der Verlauf der Temperaturwerte ist zunächst vergleichbar, ab dem 6. POT unterscheidet er sich zu Gunsten der Wundinfekte statistisch signifikant (Abb. 28c). Keine wesentlichen Unterschiede im Kurvenverlauf konnte bei den Hämoglobin- und Thrombozytenwerten ermittelt werden (Abb. 28d u. e).

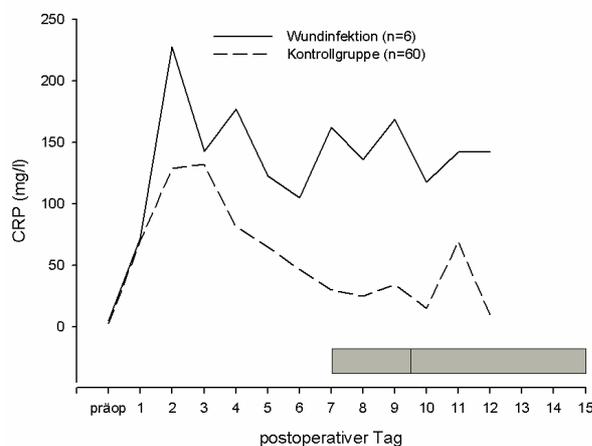


Abb. 28a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Wundinfektion entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

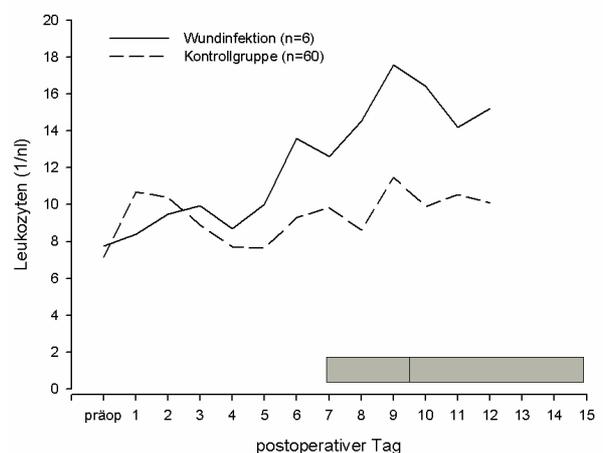


Abb. 28b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Wundinfektion entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

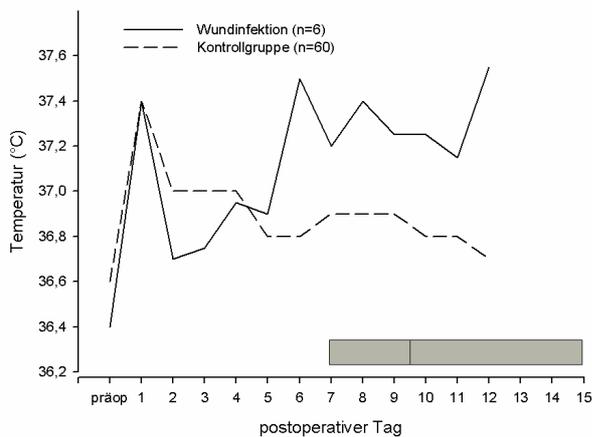


Abb. 28c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Wundinfektion entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

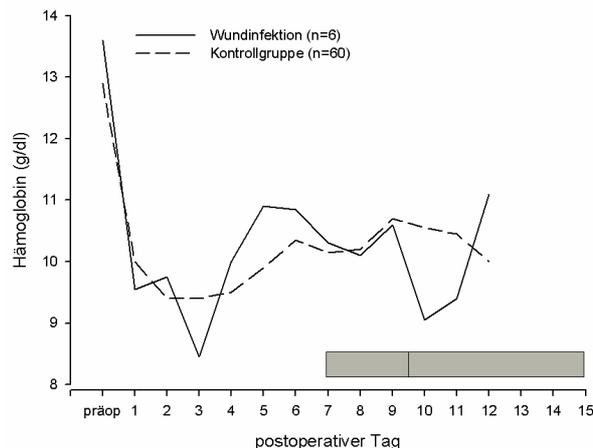


Abb. 28d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Wundinfektion entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

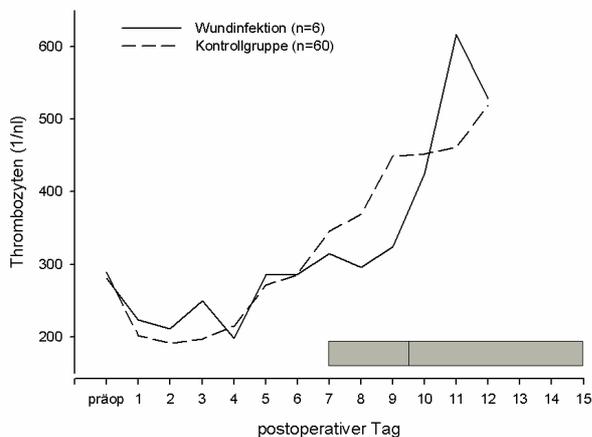


Abb. 28e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf eine Wundinfektion entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

3.7 Biomarker im postoperativen Verlauf bei kombinierten Komplikationen

Bei 6 Patienten trat mehr als eine Komplikation auf. Die Aufschlüsselung ist in Tab. 2 (S. 23) aufgelistet. Als Tag der Diagnose wurde der Tag dokumentiert, an dem die erste Komplikation diagnostiziert wurde. Im medianen war das am POT 7,5. Die CRP-Werte steigen direkt nach der Operation steil an und erreichen am 2. POT über 200 mg/l, sinken danach etwas ab und verbleiben im Beobachtungszeitraum zwischen 150 bis 200 mg/l (Abb. 29a). Dieser unterschiedliche Kurvenverlauf ist ab dem 2. POT statistisch signifikant ($p < 0,01$). Der Kurvenverlauf der weißen Blutkörperchen ist zunächst vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe, ab dem 4. POT werden bis zum 12. POT stets Werte über 10/nl gemessen, dieser Unterschied ist allerdings erst am 12. POT signifikant (Abb. 29b).

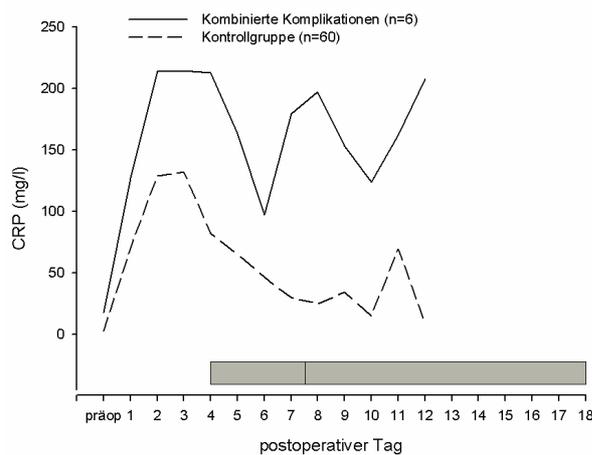


Abb. 29a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf kombinierte Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

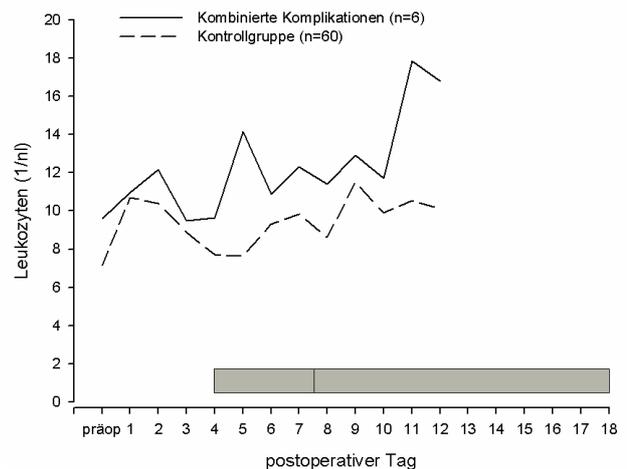


Abb. 29b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf kombinierte Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

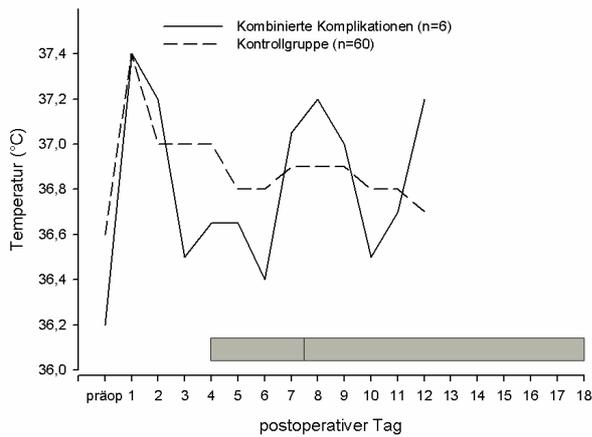


Abb.29c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf kombinierte Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

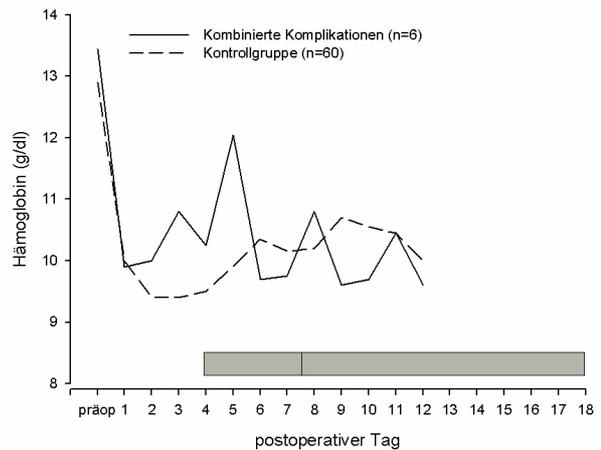


Abb. 29d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf kombinierte Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

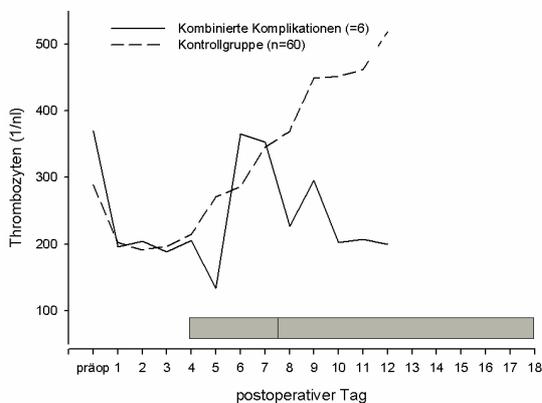


Abb. 29e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf kombinierte Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

Bei der Aufzeichnung der Temperaturwerte bei Patienten mit kombinierten Komplikationen kann kein wesentlicher Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden, der leicht abweichende Kurvenverlauf ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant (Abb. 29c). Das gleiche gilt für die Darstellung der Hämoglobinwerte (Abb. 29d). Die Kurve der Medianwerte der Thrombozytenzahl verläuft bis zum 7.

POT vergleichbar mit der Kurve der Kontrollgruppe, danach sinkt die Thrombozytenzahl bis zum Ende des Beobachtungszeitraums auf Werte um 200/nl ab, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Abb. 29e).

3.8 Biomarker im postoperativen Verlauf bei anderen Komplikationen

Zu den oben aufgeführten separat behandelten Komplikationen POPF Grad C, Abszess, Pneumonie, Cholangitis und Wundinfekt kommen Komplikationen hinzu, die nur wenige Male auftraten und gemeinsam betrachtet werden sollen. Es handelt sich um 10 Fälle, sie sind in Tab. 2 (S. 23) aufgeschlüsselt. Diese Komplikationen wurden im medianen nach 8,5 Tagen postoperativ diagnostiziert.

Die medianen CRP-Werte steigen bis zum 3. POT vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe an, und erreichen ihren ersten Peak am 5. POT mit 156 mg/dl und einen zweiten Peak mit 219 mg/dl am 8. POT. Die CRP-Werte fallen im Beobachtungszeitraum nicht mehr unter 100 mg/dl (Abb. 30a). Der Unterschied ist ab dem 5. POT statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Kurvenverlauf der Leukozytenzahl lässt bis zum 7. POT keine wesentliche Abweichung von dem der Kontrollgruppe erkennen. Am 8. und 9. POT steigen die Leukozytenzahlen steil auf über 18/nl an, um bis zum Ende des Zeitfensters wieder Werte um 10/nl zu erreichen (Abb. 30b). An den POT 8 und 9 ist die Differenz statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Bei der Aufzeichnung der Werte für Temperatur, Hämoglobin und Thrombozytenzahl kann kein wesentlicher Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden, der leicht abweichende Kurvenverlauf der Temperaturwerte ist nicht signifikant (Abb. 30c, d u. e).

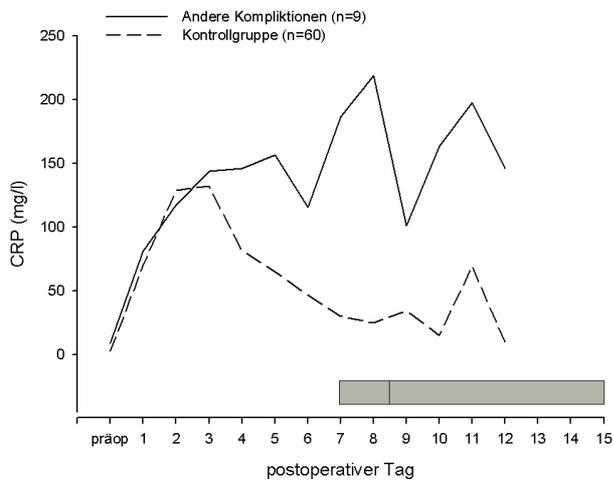


Abb. 30a: Darstellung medianer CRP-Werte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf andere Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die CRP-Werte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

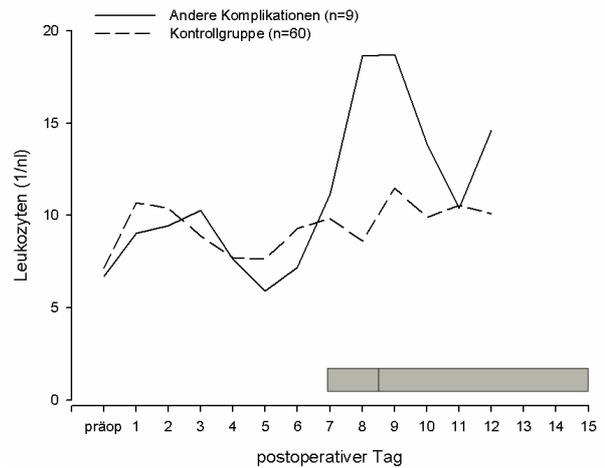


Abb. 30b: Darstellung medianer Leukozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf andere Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Leukozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

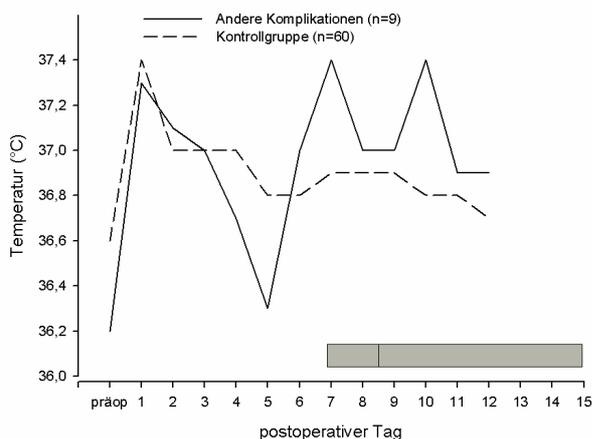


Abb. 30c: Darstellung medianer Temperaturwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf andere Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Temperaturwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

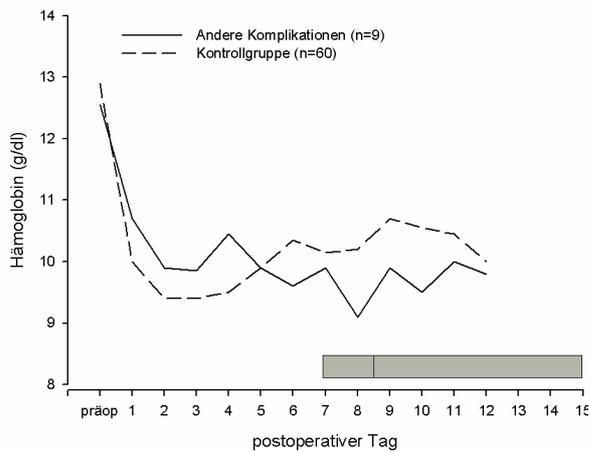


Abb. 30d: Darstellung medianer Hämoglobinwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf andere Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Hämoglobinwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

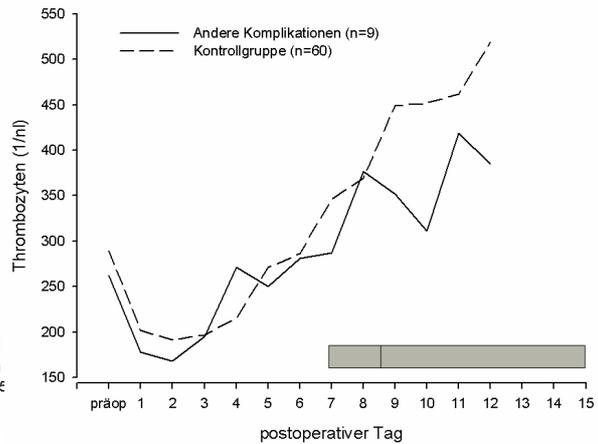


Abb. 30e: Darstellung medianer Thrombozytenwerte präoperativ und 12 Tage postoperativ von Patienten, die im Verlauf andere Komplikationen entwickelt haben. Im Vergleich dazu die Thrombozytenwerte der unkompliziert verlaufenen Fälle. Der graue Balken demonstriert den medianen Tag der Diagnosestellung mit der 25. u. 75. Perzentile.

3.9 Berechnung eines CRP-Schwellenwerts

Persistierende Erhöhungen des CRP in komplizierten Fällen haben uns dazu veranlasst, einen Schwellenwert für das CRP zu evaluieren, um einen ungünstigen postoperativen Verlauf vorhersagen zu können. Patienten mit einer postoperativen Cholangitis zeigen keine frühe CRP-Erhöhung und sind deshalb bei der Berechnung des Schwellenwertes (cutoff-Analyse) ausgeschlossen worden (8/89).

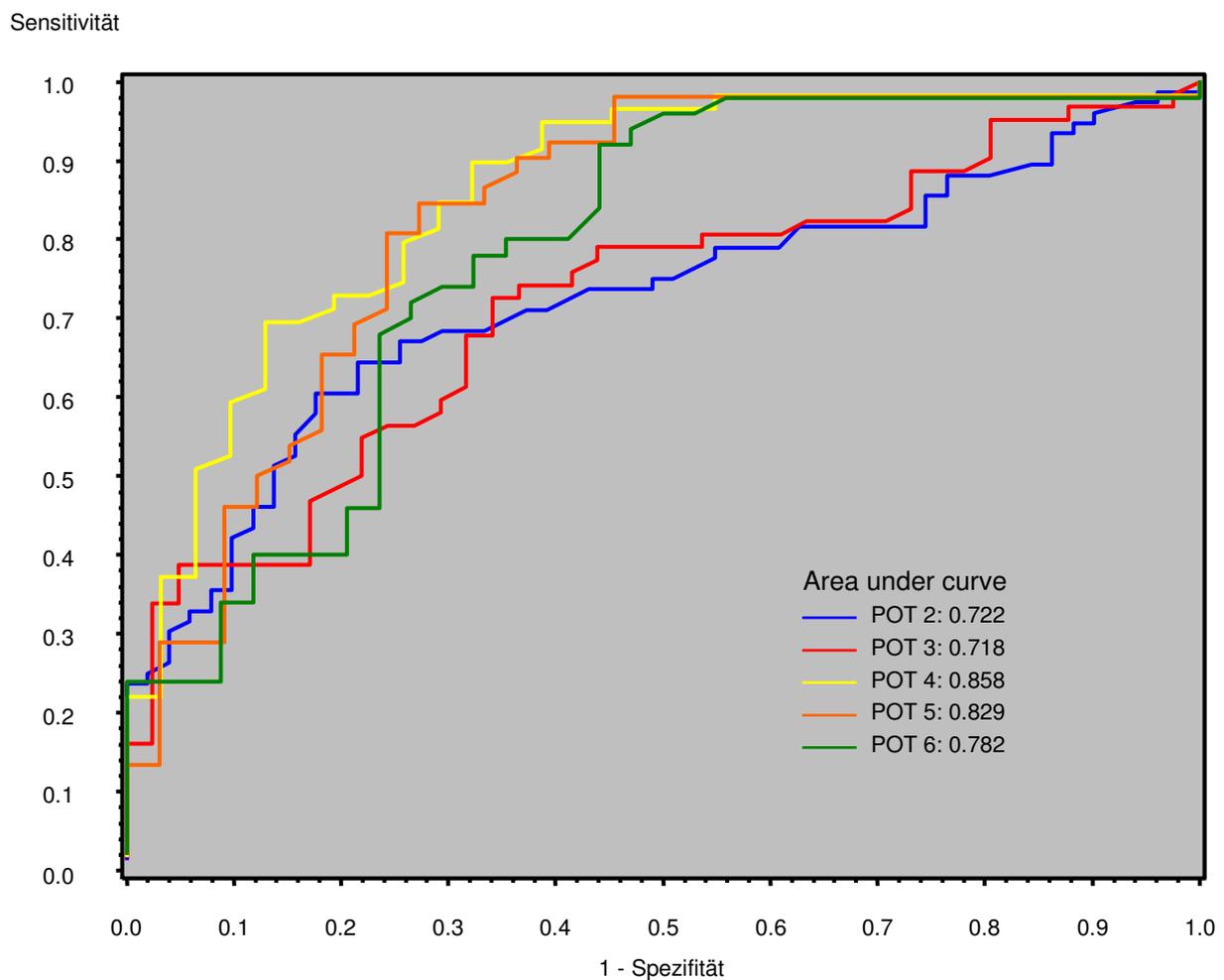


Abb. 31: „Receiver operator characteristic“ (ROC) -Kurve zur Berechnung des CRP-Schwellenwertes an den postoperativen Tagen 2-6 bei Patienten mit postoperativen entzündlichen Komplikationen.

Die Analyse der „Receiver operator characteristic“ (ROC) –Kurve ergibt, bei Vergleich der postoperativen Tage 2-6, den höchsten Wert für die Fläche unter der Kurve (AUC= area under curve) am 4. POT. (Abb. 31). Durch graphische Analyse von CRP-Werten am 4. POT wurde ein relevanter Schwellenwertbereich von 130 bis 160 mg/l ermittelt. Um den positiven prädiktiven Wert für die gesamte Patientenanzahl zu berechnen, wurde, angelehnt an die Prävalenz einer postoperativen entzündlichen Komplikation in unserer Kohorte (89/688), eine Rate von 15% für postoperative entzündliche Komplikationen veranschlagt. Die entsprechende Berechnung der statistischen Parameter am 4. POT ergeben 140 mg/l als den geeignetsten (entsprechend unserer Gewichtung der verschiedenen statistischen Parameter) Schwellenwert zur Vorhersage einer postoperativen entzündlichen Komplikation (Tab. 5).

<i>CRP-Schwellenwert (mg/l)</i>	<i>130</i>	<i>140</i>	<i>150</i>	<i>160</i>
Sensitivität (%)	78,0	69,5	64,4	57,6
Spezifität (%)	74,2	87,1	87,1	90,3
Positiver prädiktiver Wert (%)	85,2	89,1	90,5	91,9
Positiver prädiktiver Wert (%)*	34,8	48,7	46,8	51,2

Tab. 5: Statistische Parameter zur verschiedenen Schwellenwerten berechnet, um postoperative entzündliche Komplikationen am 4. POT vorherzusagen. *angepasst an eine veranschlagte Prävalenz postoperativer entzündlicher Komplikationen von 15%

4 Diskussion

4.1 Bedeutung von postoperativen entzündlichen Komplikationen

Septische Komplikationen nach großen bauchchirurgischen Eingriffen sind gefürchtet. Die postoperative Pankreasfistel nach Pankreasresektionen wird als problematischste und häufigste Majorkomplikation angesehen und stellt eine ernstzunehmende, nicht selten vital gefährliche Bedrohung dar, welche zudem den Krankenhausaufenthalt verlängert und Kosten in die Höhe treibt (*Kazanijian et al. 2005*). Die Mortalitätsrate nach Pankreasresektionen konnte in „high-volume“-Zentren unter 5% gesenkt werden, die Morbidität jedoch bleibt mit 30 bis 50% hoch. Die Pankreatikojejunostomie wird dabei als Achillesferse der Operation angesehen (*Poon et al. 2002*). Die Rate von postoperativen Pankreasfisteln nach Panreatikoduodenektomie ist in der Literatur hoch variabel und liegt zwischen 2 und 20% (*Z'graggen et al. 2002*). Diese große Spannbreite ist womöglich dem Vorhandensein unterschiedlicher Definitionen geschuldet (*Tocchi et al. 2002, Bassi et al. 2005*). In der in dieser Arbeit beschriebenen Serie trat bei 30 von 688 Patienten eine POPF auf, der Anteil liegt somit bei 4,4%. Insgesamt traten 89 entzündliche Komplikationen auf, hiervon 30 POPF, dies entspricht einem Anteil von 33,7%. Von den 10 Patienten, die im Verlauf nach entzündlichen Komplikationen verstorben sind, lag bei fünf Patienten eine POPF vor.

Folgen einer POPF können z.B. Arrosionsblutungen sein (*Santoro et al. 2003, Wente et al. 2006*). Fast immer entwickelt sich eine akute Peritonitis, die, wenn zu spät erkannt oder behandelt, ein septisches Krankheitsbild nach sich zieht. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Serie ist die Mortalität bei 8 von 10 Todesfällen auf ein septisches Multiorganversagen zurückzuführen (Abschnitt 2.1.2 Tab. 3).

4.2 Strategien zur Vermeidung einer Komplikation

Um Komplikationen in der Pankreaschirurgie, insbesondere postoperative Pankreasfisteln, zu vermeiden wurden zahlreiche pharmakologische-prophylaktische und chirurgisch-technische Anstrengungen unternommen. So ist der Nutzen von Octreotid zur Prävention von postoperativen Pankreasfisteln seit vielen Jahren im Interesse der chirurgischen Forschung (*Buchler et al. 1992, Pederzoli et al. 1994, Friess et al. 1995, Montorsi et al. 1995, Berberat et al. 1999, Yeo et al. 2000, Connor et al. 2005*). Um die Dichtigkeit der Anastomose zu erhöhen wurde der Nutzen von Fibrinklebern untersucht, dies hat sich jedoch nicht durchsetzen können (*Suc et al. 2003, Lillemoe et al. 2004*). Kontrovers diskutiert wird intraoperative Schienung des Pankreasgangs durch Einlage eines Stents mit externer Ausleitung zur POPF-Vermeidung (*Roder et al. 1999, Imaizimi et al. 2002*). In der Anastomosentechnik hat sich in den letzten Jahren die so genannte duct-to-mucosa-Naht durchgesetzt (*Z'graggen et al. 2002, Hosotani et al. 2002, Bassi et al. 2003, Langrehr et al. 2005*), wie sie auch in Abschnitt 2.2.1 beschrieben ist. In einem neuen technischen Ansatz zur Vermeidung einer POPF wurde kürzlich die Verwendung des Operationsmikroskops zur Herstellung der Pankreatikojejunostomie empfohlen (*Wada et Traverso 2006*). Nicht außer Acht zu lassen sind die Vorteile bzgl. perioperativer Morbidität und Mortalität bei Pankreasresektionen, die sich durch Zentrumsbildung für den Patienten ergeben (*Bottger et Junginger 1999, Birkmeyer et al. 2002, Halloran et al. 2002*). So ist die Mortalität bei Pankreasresektionen wegen eines Pankreaskarzinoms in „high-volume“- geringer als in „low-volume“-Krankenhäusern (*Finlayson et al. 2003, Birkmeyer et al. 2006*).

4.3 Das prädiktive Potenzial des CRP

Es lassen sich in der Literatur nur wenige Arbeiten über den CRP-Verlauf nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen finden. In einer Serie mit 47 Patienten mit großen abdominalchirurgischen Operationen und einem normalen postoperativen Verlauf stieg das CRP in den ersten 48 Stunden und erreichte die Hälfte seines

Maximalwerts nach fünf Tagen, während der Wert für Procalcitonin nach dem ersten POT abfällt (*Lindberg et al. 2002*). In einer Arbeit, bei der die Invasivität einer laparoskopischen tiefen anterioren Rektumresektion und einer laparoskopischen Kolektomie miteinander verglichen wurde, wird von einem CRP-Spitzenwert am zweiten POT und einem konsekutiven Abfall danach berichtet (*Yamamoto et al. 2004*). Diese Ergebnisse unterstützen unsere Beobachtungen mit einer CRP-Spitze am 2.-3. POT und implizieren, dass durch Pankreaschirurgie allein ein CRP-Anstieg mit einem Median von 130 mg/l verursacht wird.

Wullstein hat gezeigt, dass der CRP-peak 72 Stunden nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation das Überleben des Pankreastransplantats und mit ihm assoziierte Komplikationen vorhersagen kann (*Wullstein et al. 2004b*). Nach Leber- und Nierentransplantation bei Kindern war ein persistierend erhöhtes CRP in den ersten postoperativen Tagen mit Abstoßungsreaktionen sowie bakteriellen und viralen Infektionen assoziiert und stellte sich als empfindlicherer Marker zur Detektion dieser Komplikationen dar als die Leukozytenzahl und Fieber (*Their et al. 2002*). Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein: Der CRP-Wert bleibt bei Patienten mit einer postoperativen entzündlichen Komplikation dauerhaft erhöht und normalisiert sich nicht. Andererseits ist ein frühpostoperativer CRP-Anstieg mit nachfolgender Normalisierung innerhalb von 5-10 Tagen typisch für einen unkomplizierten Verlauf, so Their. Dies wird ebenfalls durch die vorliegende Datenlage bestätigt.

Die Beobachtung einer stärkeren und persistierenden frühen CRP-Erhöhung bei entzündlichen postoperativen Komplikationen impliziert, dass der inflammatorische Prozess und somit die CRP-Stimulation der klinischen Manifestation der Komplikation vorausgehen und beinahe unmittelbar postoperativ beginnen. Die CRP-Verläufe in dieser Arbeit lassen diesen Schluss für die POPF, den Abszess, die Wundinfektion und die Pneumonie zu, nicht jedoch für die Cholangitis.

Die CRP-Produktion wird lediglich durch eine eingeschränkte Leberfunktion beeinträchtigt, die Halbwertszeit des CRP im Plasma beträgt 19 Stunden, ist

unabhängig von der Erkrankung und in allen Krankheitsstadien konstant, selbst bei einem etwaigen Organversagen, so dass die Syntheserate die einzige Determinante des zirkulierenden CRP ist (*Vigushin et al. 1993*) und somit die Intensität der pathologischen Prozesse widerspiegelt (*Pepys et Hirschfield 2003*). Wenn der Stimulus für die erhöhte Produktion komplett wegfällt, sinkt die zirkulierende CRP-Konzentration rapide auf Normalwerte ab. In dieser Studie fand sich nur ein Patient mit einer eingeschränkten Leberfunktion aufgrund einer Leberzirrhose Child B.

Die Pathogenese der frühen inflammatorischen Reaktion und Stimulation der CRP-Produktion mag durch eine lokale Pankreatitis, Ischämie oder Gewebnekrose an der Pankreatikojejunostomie im Falle einer POPF begründet sein. Im Falle einer Wundinfektion durch Ischämie und bakterielle Besiedlung. Bakterielle Endotoxine sind die potentesten Stimuli für die Akut-Phase-Antwort in welcher durch die Freisetzung von IL-6 die CRP-Synthese in Hepatozyten erfolgt. Anschließend kommt es durch das CRP zu einer Erkennung und Bindung von veränderten eigenen und fremden Molekülen mit nachfolgender Stimulation des Immunsystems. Durch die Bindung mit dem CRP werden die Liganden opsoniert. Damit wird die Adhärenz und Phagozytose durch Makrophagen und Granulozyten erleichtert (*Gabay et Kushner 1999*). CRP bindet außerdem an den Fc-Gammaglobulin-Rezeptor an Leukozyten und agiert an Endothelzellen durch IL-8 Aktivierung (*Bang et al. 2005, Venogopal et al. 2005*). Dies geschieht bereits in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Stimulation, viel eher, bevor der inflammatorische Prozess klinisch evident wird.

Der hohe CRP-Anstieg bei komplizierten Fällen am 3. POT mit der nachfolgend verbleibenden CRP-Erhöhung im Gegensatz zu den unkompliziert verlaufenden Fällen, mag diese Akut-Phase-Antwort repräsentieren. Es ist noch unklar, ob eine fulminante Akut-Phase-Antwort in der frühen postoperativen Phase den Heilungsmechanismus fördert oder eine schädliche Reaktion repräsentiert, welche eine lokale inflammatorische Infiltration und Gewebserfall z.B. im Sinne einer Anastomoseninsuffizienz vorantreibt.

Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass das CRP-Profil einen komplizierten Verlauf im Gegensatz zur Leukozytenzahl und zur Temperatur viel früher anzeigt. Zudem gibt

die fehlende frühe CRP-Erhöhung bei Patienten mit einer Cholangitis Anlass zu der Annahme, dass der pathogenetische Mechanismus einer Cholangitis nicht in der früh-postoperativen Phase begründet liegt.

Ein dreifach erhöhter postoperativer Amylase-Wert als möglicher Ausdruck einer akuten Pankreatitis (*Runzi et al. 2000*), trat häufiger bei den komplizierten Fällen auf. Eine postoperative Pankreatitis kann durch das Operationstrauma bzw. die Gewebsverletzung, die letztlich zu einer POPF oder einem Abszess führt, ausgelöst werden. Hierzu passend fanden wir bei POPF die höchste und bei Wundinfektionen die niedrigste Prävalenz einer akuten postoperativen Pankreatitis. Diese Hypothese erklärt jedoch nicht, warum Patienten mit einer Pneumonie relativ hohe postoperative Amylasewerte aufwiesen.

4.4 Generierung eines CRP-Schwellenwerts

Bei der Schwellenwert-Berechnung zeigte sich ein CRP von 140 mg/l am 4. POT als derjenige Wert, der am besten die Balance zwischen Sensitivität, Spezifität und positivem prädiktiven Wert darstellt. Etwa 70% der Patienten mit postoperativen entzündlichen Komplikationen werden mit diesem Schwellenwert entdeckt, 90% der untersuchten Patienten mit einem CRP > 140 mg/l am 4. POT haben eine entzündliche Komplikation entwickelt. Auf die Gesamtheit bezogen (mittels Berücksichtigung einer Prävalenz von entzündlichen Komplikationen von 15%) bedeutet dies, dass immerhin nahezu jeder 2. Patient mit einem CRP > 140 mg/l am 4. POT eine entzündliche Komplikation entwickelt.

4.5 Kritik

Ein möglicher Kritikpunkt an dieser retrospektiven Analyse ist, dass die Datenbank ursprünglich nicht entworfen wurde, um Laborwerte mit entzündlichen postoperativen Komplikationen zu korrelieren. Es wurden deshalb nicht alle Laborparameter an jedem Tag bestimmt. Bei der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf nimmt die Anzahl

der Laborwerte gegen Ende des Beobachtungszeitraums stetig ab, am 12. POT liegen nur 7 CRP-Werte von 60 vor (Tab 4, Kap. 2.3). Die meisten Patienten wurden vorher entlassen. Um den Stimulus des erneuten Operationsreizes als Einfluss auf die Erhöhung der Entzündungswerte auszuschließen, wurden diese Daten nach operativen Revisionen nicht mehr berücksichtigt. Für den 12. POT liegen deshalb bei den komplizierten Fällen nur 53/89 Werte vor. Zudem wurden bei allen Patienten zwar postoperativ routinemäßig CRP-Werte kontrolliert, jedoch regelmäßiger bei klinisch auffälligen Patienten und solchen mit entzündlichen Komplikationen. Dies hat keinen Bias hervorgerufen, jedoch ist der CRP-Datensatz dadurch bei den komplizierten Fällen umfangreicher als bei den unkomplizierten.

Nach der neuen Konsensdefinition fanden wir nur einen Fall mit POPF Grad B und keinen Fall mit POPF Grad A in unserer Datenbank. Das mag daran liegen, dass Zieldrainagen routinemäßig bereits vor dem dritten postoperativen Tag entfernt wurden. Zudem wurde die große Mehrzahl der Operationen vor dem Erscheinen der Publikation von *Bassi et al.* in *Surgery* im Jahre 2005 durchgeführt und dokumentiert. Möglicherweise wird die Anzahl der tatsächlichen Grad A und B-Fisteln somit zu niedrig angegeben. Diese beiden Fistelarten bedürfen jedoch nicht unbedingt einer Ausweitung der Behandlung und Ziel dieser Arbeit war, interventionsbedürftige Komplikationen früher zu erkennen, um eine etwaige Therapie dadurch schneller einleiten zu können.

4.6 Fazit

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass ein postoperatives CRP-Monitoring eine wichtige und klinisch relevante Rolle in der Erkennung postoperativer entzündlicher Komplikationen nach Pankreasoperationen spielt. Patienten mit einer anhaltenden CRP-Erhöhung über 140 mg/l am 4. POT nach Pankreasresektionen mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie haben ein hohes Risiko eine inflammatorische Komplikation zu entwickeln. Dies sollte eine umgehende und intensive klinische Suche nach einem entzündlichen Prozess nach sich ziehen, insbesondere nach

einer postoperativen Pankreasfistel oder nach einem Abszess, falls eine Pneumonie in einer Röntgenaufnahme des Thorax ausgeschlossen oder unwahrscheinlich ist und keine Zeichen einer Wundinfektion vorliegen. Wir schlagen bei diesen Patienten deshalb einen Algorithmus mit einem frühen (4. POT) Abdomen-CT vor. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist es begründet, zwei routinemäßige CRP-Messungen an den postoperativen Tagen 3-5 und 7-9 zu etablieren. Die vorliegende Arbeit dokumentiert und unterstreicht die Aussagekraft des CRP als eine nicht-spezifische aber hilfreiche Ergänzung der klinischen Einschätzung im postoperativen Verlauf nach Pankreasoperationen.

4.7 Ausblick

In einer auf den Ergebnissen dieser Arbeit aufbauenden prospektiven Studie sollte untersucht werden, ob die Diagnose einer inflammatorischen Komplikation wie POPF und Abszess durch den oben vorgeschlagenen Algorithmus früher gestellt werden kann und in wie weit dies positive Auswirkungen auf die Morbidität, Mortalität und die Krankenhausverweildauer hat. Zudem sollten andere Biomarker, insbesondere Procalcitonin, in weiteren Studien bezüglich ihres prädiktiven Wertes bei entzündlichen Komplikationen bei Pankreasresektionen mit dem CRP verglichen werden.

5 Zusammenfassung

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein welches in der Leber als Antwort auf einen Entzündungsstimulus gebildet wird. Dies ist die erste Arbeit, welche die Rolle des CRP als Marker für infektiöse Komplikationen im postoperativen Verlauf nach Pankreasresektionen mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie im Vergleich mit der Leukozytenzahl und der Körpertemperatur untersucht.

Von 2002 bis 2005 wurden 688 konsekutive Pankreasresektionen mit Herstellung einer Pankreatikojejunostomie (partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple, pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire, duodenomerhaltender Pankreaskopfresektion sowie Pankreassegmentresektion) analysiert, welche aufgrund einer Neoplasie oder einer chronischen Pankreatitis durchgeführt worden sind. Alle 688 Patienten wurden nach inflammatorischen postoperativen Komplikationen (postoperative Pankreasfistel, Abszess, Cholangitis, Pneumonie und Wundinfektion) anhand einer Datenanalyse basierend auf einer prospektiven Datenbank gescreent. Neunundachtzig Patienten hatten mindestens eine der oben genannte Komplikationen und wurden mit 60 konsekutiven Patienten verglichen, die einen unauffälligen postoperativen Verlauf hatten. Im Median wurde die Komplikation am 9. postoperativen Tag (POT) mit einem medianen CRP von 166 mg/l und einer medianen Leukozytenzahl von 16/nl diagnostiziert. Im unauffälligen Verlauf nach Pankreasresektion erreichte das CRP am 2.-3. POT einen Peak mit 130 mg/l im Median und fiel danach konsekutiv ab. In komplizierten Fällen, ausgenommen bei Cholangitis, bestand die CRP-Erhöhung über den 2. POT hinaus und normalisierte sich nicht, während sich die Leukozytenzahl und die Temperatur nicht wesentlich von den Werten bei unauffälligen Verläufen unterschieden, erst ab dem 6. POT war bei der Leukozytenzahl ein Anstieg zu verzeichnen. Ein CRP-Schwellenwert von 140 mg/l am 4. POT hat eine Sensitivität von 69,5% und eine Spezifität von 87,1% für eine entzündliche postoperative Komplikation.

Die CRP-Erhöhung ließ jedoch keinen Unterschied zwischen einzelnen Komplikationen zu. Die postoperative Pankreasfistel ist eine der am meisten

gefürchteten Komplikation in der Pankreaschirurgie und eine frühe Diagnose ist von elementarer Bedeutung. Eine postoperative persistierende CRP-Erhöhung über 140 mg/l nach dem 4. POT sagt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine inflammatorische Komplikation voraus und sollte umgehend klinische Untersuchungen nach einem entzündlichen Prozess, insbesondere nach einer Anastomoseninsuffizienz oder einem Abszess nach sich ziehen, sofern es keine Hinweise auf eine Pneumonie oder eine Wundinfektion gibt oder diese unwahrscheinlich sind.

6 Literaturverzeichnis

Adam U, Makowiec F, Riediger H, Trzeciak S, Benz S, Hopt UT (2001)

Distal pancreatic resection-indications, techniques and complications.
Zentralbl Chir 126(11):908-12

Adam U, Makowiec F, Riediger H, Benz S, Liebe S, Hopt UT (2002)

Pancreatic leakage after pancreas resection. An analysis of 345 operated patients.
Chirurg 73(5):466-73.

Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP (2004)

Current standards of surgery for pancreatic cancer.
Br J Surg 91: 1410-1427

Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP (2005)

Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection.
Hepatology 52(63): 857-861

Bang R, Marnell L, Mold C, Stein MP, Clos KT, Chivington-Buck C, Clos TW (2005)

Analysis of binding sites in human C-reactive protein for Fc{gamma}RI, Fc{gamma}RIIA, and C1q by site-directed mutagenesis.
J Biol Chem 280(26):25095-102

Bassi C, Falconi M, Molinari E, Mantovani W, Butturini G, Gumbs AA, Salvia R, Pederzoli P (2003)

Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial.
Surgery 134(5):766-71

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M (2005)

Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition.
Surgery 138(1):8-13

Beger HG, Krautzberger W, Gogler H (1981)

Resection of the head of the pancreas (cephalic pancreatectomy) with conservation of the duodenum in chronic pancreatitis, tumours of the head of the pancreas and compression of the common bile duct.
Chirurgie 107(8):597-604

Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Buchler MW (1999)

Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience.
Ann Surg 230(4):512-9

Behrman SW, Rush BT, Dilawari RA (2004)

A modern analysis of morbidity after pancreatic resection.
Am Surg 70(8):675-82

Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Buchler MW (1999)

Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery.
Dig Surg 16(4):327-36

Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, Roman M, Devereux RB, Fabsitz RR, Tracy RP, Robbins D, Davidson M, Ahmed A, Howard BV (2005)

C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study.
Circulation 112(9):1289-95

Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, Schmitt S, Barsom H, Suriyaphol P, Han SR, Lackner KJ, Husmann M (2004)

Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence.
Circulation 109(15):1870-6

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE (2002)

Hospital volume and surgical mortality in the United States.
N Engl J Med 346(15):1128-37

Birkmeyer JD, Sun Y, Goldfaden A, Birkmeyer NJ, Stukel TA (2006)

Volume and process of care in high-risk cancer surgery.
Cancer 106(11):2476-81

Bottger TC, Junginger T (1999)

Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections.
World J Surg 23: 164-171

Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG (1986)

Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study.
Int J Pancreatol 1(3-4):227-35

Buchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R (1992)

Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection.
Am J Surg 163(1):125-30

Buchler MW, Friess H, Muller MW, Wheatley AM, Beger HG (1995)

Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis.

Am J Surg 169(1):65-9

Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K (2003)

Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy.

Arch Surg 138(12):1310-4

Christein JD, Smoot RL, Farnell MB (2006)

Central pancreatectomy: a technique for the resection of pancreatic neck lesions.

Arch Surg 41(3):293-9

Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM (1994)

Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management.

Am J Surg 168: 295-298

Cunningham JD, Weyant MT, Levitt M, Brower ST, Aufses AH Jr (1998)

Complications requiring reoperation following pancreatectomy.

Int J Pancreatol 24: 23-29

Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leondros E, Bramis J, Wigmore SJ (2005)

Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery.

Br J Surg 92(9):1059-67

Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V (2004)

C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.

N Engl J Med 350(14):1387-97

Du Clos TW (2000)

Function of C-reactive protein.

Ann Med 32: 274-278

Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ (2004)

C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer.

JAMA 291(5):585-90

Farley DR, Schwall G, Trede M (1996)

Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy.

Br J Surg 83: 176-179

Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD (2003)

Hospitale volume and operative mortality in cancer surgery: a national study.
Arch Surg 138(7):721-5

Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R (1976)

Quantitation of „acute-phase proteins“ postoperatively. Value in detection and monitoring of complications.
Am J Clin Pathol 66(5):840-6

Frey CF, Smith GJ (1987)

Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis.
Pancreas 2(6):701-7.

Frey CF, Amikura K (1994)

Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis.
Ann Surg 220(4):492-504

Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ, Buchler MW (1995)

Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis.
Br J Surg 82(9):1270-3

Friess H, Kleeff J, Fischer L, Muller M, Buchler MW (2003)

Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom.
Chirurg 74: 183-190

Gabay C, Kushner I (1999)

Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.
N Engl J Med 340: 448-454

Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB (2000)

C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity.
J Exp Med 192: 1353-1364

Gloor B, Friess H, Uhl W, Buchler MW (2001)

A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis.
Dig Surg 8(1):21-5

Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H (2000)

Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume.

Ann Surg 232(6):786-95

Guillem P, Triboulet JP (2005)

Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer.

Dis Esophagus 18(3):146-50

Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP (2002)

Complications of pancreatic cancer resection.

Dig Surg 19: 138-146

Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, Yamaoka T, Iwatani Y, Akazawa K, Takenaka K (2005)

The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.

Cancer 103(9): 1856-64

Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA (2006)

C-reactive protein levels and subsequent cancer outcomes: results from a prospective cohort study.

Eur J Cancer 42(6):704-7

Ho HS, Frey CF (2001)

The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy.

Arch Surg 136(12):1353-8.

Hosotani R, Doi R, Imamura M (2002)

Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreaduodenectomy.

World J Surg 26(1):99-104

Imaizumi T, Harada N, Hatori T, Fukuda A, Takasaki K (2002)

Stenting is unnecessary in duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy even in the normal pancreas.

Pancreatology 2(2):116-21

Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE (1998a)

Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 228(6):771-9

Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE (1998b)

Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg* 227(2):213-9

Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R, Imrie CW (2005)

Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 17;92(1):21-3.

Kausch (1912)

Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir* 78:439

Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA (2005)

Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. *Arch Surg* 140(9):849-54

Kleeff J, Michalski C, Friess H, Buchler MW (2006)

Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas* 33: 111-118

Koenig W (2005)

Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 98: 199-206

Koninger J, Friess H, Muller M, Wirtz M, Martignioni M, Buchler MW (2004)

Duodenum-preserving pancreas head resection – an operative technique for retaining the organ in the treatment of chronic pancreatitis. *Chirurg* 75: 781-8.

Langrehr JM, Bahra M, Jacob D, Glanemann M, Neuhaus P (2005)

Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 29(9):1111-9

Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ (2004)

Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial.
J Gastrointest Surg 8(7):766-72

Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, Bjerve KS (2002)

Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery.
Scand J Clin Lab Invest 62: 189-194

Liuzzo B, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994)

The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina.
N Engl J Med 331(7):417-24

Marnell L, Mold C, Du Clos TW (2005)

C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation.
Clin Immunol 117(2): 104-11

McMillan DC, Canna K, McArdle CS (2003)

Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer.
Br J Surg 90(2):215-9.

Molino D, Perrotti P, Antropoli C, Bottino V, Napoli V, Fioretto R (2001)

Central segmental pancreatectomy in benign and borderline neoplasms of the pancreatic isthmus and body.
Chir Ital 53(3):319-25

Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, Fegiz G, Fissi S, Roviato G, Peracchia A (1995)

Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial.
Surgery 117(1):26-31

Morley JJ, Kushner I (1982)

Serum C-reactive protein levels in disease.
Ann N Y Acad Sci 389: 406-418

Mustard RA Jr, Bohnen JM, Haseeb S, Kasina R (1987)

C-reactive protein levels predict postoperative septic complications.
Arch Surg 122(1):69-73

Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B (1997)

Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group.
Br J Surg 84(10):1370-6

Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG (1994)

Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group.
Br J Surg 81(2):265-9

Pepys MB, Hirschfield GM (2003)

C-reactive protein: a critical update.
J Clin Invest 111: 1805-1812

Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J (2002)

Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy.
Am J Surg 183(1):42-52

Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A (1998)

Procalcitonin in early detection of postoperative complications.
Dig Surg 15(3):260-5

Risch M (2002)

Labordiagnostik der Entzündung, 2-4
In: Risch G (Hrsg): Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik
Ausgabe Nr. 37, Hausmitteilung Institut Dr. Risch, Schaan, CH

Roder JD, Stein HJ, Bottcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR (1999)

Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study.
Ann Surg 229(1):41-8

Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C (1999)

Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein.
Clin Chem Lab Med 37(3):275-9

Runzi M, Layer P, Buchler MW, Beger HG, Ell C, Folsch UR, Goebell H, Hopt UT, Lankisch PG, Schmidt WE, Schmiegel W, Scholmerich J (2000)

The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialties.
Z Gastroenterol 38(7):571-81

Santoro R, Carlini M, Carboni F, Nicolas C, Santoro E (2003)

Delayed massive arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy for cancer. Management of a life-threatening complication.
Hepatogastroenterology 50(54); 2199-204

Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Buchler MW (2005)

Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection - long term results.
Br J Surg 92(5):547-56

Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, Sastre B, Fagniez PL; And the French Association for Surgical Research (2003)

Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial.
Ann Surg 237(1):57-65

Their M, Ronnholm K, Sairanen H, Holmberg C, Jalanko H (2002)

Serum C-reactive protein in pediatric kidney and liver transplant patients.
Pediatr Transplant 6:153-60

Thomas L (2000)

Untersuchungen zur Diagnose von Entzündungen, 714-716
In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose
5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main

Tillet WS, Francis T (1930)

Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus.
J Exp Med 52: 561-571

Tocchi A, Lepre L, Mazzoni G, Costa G, Liotta G, Miccini M, Bettelli E, Cassini D (2002)

Pancreatic anastomotic fistula after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance and treatment.
G Chir 23(5):185-9

Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H (2004)

Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors.
Ann Surg 240(5):738-45

Traverso LW, Longmire WP (1978)

Preservation of the pylorus in pancreateoduodenectomy.
Surg Gynecol Obstet 146:959

van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (1997)

Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant.
J Am Coll Surg 185: 18-24

Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I (2005)

Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role.
Curr Opin Nephrol Hypertens 14(1):33-7

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993)

Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.
J Clin Invest 91(4):1351-7

Verma S, Szmitko PE, Ridker PM (2005)

C-reactive protein comes of age.
Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2(1): 29-36

Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2006)

Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys.
Gut 55(3):426-31

Wada K, Traverso LW (2006)

Pancreatic anastomotic leak after the Whipple procedure is reduced using the surgical microscope.
Surgery 139(6):735-42

Wang Q, Zhu X, Xu Q, Ding X, Chen YE, Song Q (2005)

Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 288(4):H1539-45

Warshaw AL, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Z'graggen K (1998)

Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue.
Arch Surg 133(3):327-31

Watson K (1944)

Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection.
Br J Surg 31:368

Weitz J, Koch M, Kleeff J, Muller MW, Schmidt J, Friess H, Buchler MW (2004)

Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results.
Chirurg 75: 1113-1119

Wente MN, Shrikhande SV, Kleeff J, Muller MW, Gutt CN, Buchler MW, Friess H (2006)

Management of Early Hemorrhage from Pancreatic Anastomoses after Pancreaticoduodenectomy.

Dig Surg 23(4):203-208

Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW (2003)

Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis.

Pancreatology 3: 115-127

Whicher J (2000)

C-reactives Protein, 717-724

In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose

5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main

Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR (1935)

Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater.

Ann Surg 102:763

Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW (1989)

C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis.

Br J Surg 76: 177-181

Wullstein C, Bechstein WO (2004a)

Acute pancreatitis.

Chirurg 75:641-652

Wullstein C, Drognitz O, Woeste G, Schareck WD, Bechstein O, Hopt UT, Benz S (2004b)

High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival.

Transplantation 77: 60-64

Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y (2004)

A comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection.

Surg Endosc 18: 1447-1451

Yeh ET (2004)

CRP as a mediator of disease.

Circulation 109(21 Suppl 1):II11-4.

Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA (2000)

Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial.

Ann Surg 232(3):419-29

Z'graggen K, Uhl W, Friess H, Buchler MW (2002)

How to do a safe pancreatic anastomosis.

J Hepatobiliary Pancreat Surg 9(6):733-7

7 Lebenslauf

Name Klaus Michael Frommhold
Geburtsdatum 08.04.1969
Geburtsort Münster
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet mit Simone Frommhold, Juristin
Kinder: Leonhard *2000, Johannes *2002, Sophie *2004
Konfession römisch-katholisch
Vater Peter Frommhold, Rechtsanwalt und Notar
Mutter Lieselotte Frommhold, CTA

Schulische Ausbildung

1975-1979 Pleisterschule Münster (Grundschule)
1979-1988 Gymnasium Paulinum Münster
1985 Dover Grammar School for Boys, Dover, England
06.06.1988 Abitur

Wehrdienst

07/1988-06/1990 Soldat auf Zeit in der Fallschirmjägerbrigade 25 in Calw,
Ausbildung zum Reserveoffizier

Studium der Humanmedizin

10/1990-09/1992 Christian-Albrechts-Universität Kiel, Medizinische Fakultät
19.08.1992 Ärztliche Vorprüfung
10/1992-03/1996 Ruhruniversität Bochum, Medizinische Fakultät
26.08.1993 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.09.1995 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

- 04/1996-03/1997 Humboldt-Universität Berlin, Medizinische Fakultät,
Praktisches Jahr in der Klinik für Orthopädie der Charité
(Direktor Prof. Dr. med. H. Zippel) und der Klinik für Innere
Medizin II am Krankenhaus Moabit Berlin
(Direktor Prof. Dr. med. K.P. Hellriegel)
- 11/1996-03/1997 University of Natal Durban, Südafrika, Faculty of Medicine,
Praktisches Jahr am Department of General Surgery
(Head Prof. J.V. Robbs)
- 25.04.1997 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

- 13.06.1997 Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufs als Arzt im
Praktikum, Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales
Berlin
- 11/1997 – 04/1999 Arzt im Praktikum in der I. Chirurgischen Klinik,
Krankenhaus Moabit Berlin,
Chefarzt Prof. Dr. med. E. Kraas
- 03.05.1999 Approbation als Arzt, Landesamt für Gesundheit und
Soziales Berlin
- 05/1999 – 01/2002 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik St. Martinus-
Hospital Olpe, Chefarzt Dr. med. H.-J. Meyer
- 02.08.1999 Fachkunde Rettungsdienst, Ärztekammer Brandenburg
- 08/1999 – 11/2006 Tätigkeit als Notarzt im Kreis Olpe
- 02/2002 – 12/2004 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik Schwerpunkt
Allgemein- und Visceralchirurgie Chefarzt Dr. med. K.-H.
Ebert, Schwerpunkt Gefäßchirurgie Chefarzt Dr. med. E.V.
Braganza, Schwerpunkt Unfall- und Wiederherstellungs-
chirurgie Chefarzt Dr. med. M. Nosiadek St. Martinus-
Hospital Olpe
- 22.02.2003 Facharzt für Chirurgie, Ärztekammer Westf.-Lippe

01/2005-11/2006	Funktionsoberarzt in der Chirurgischen Klinik Schwerpunkt Allgemein- und Visceralchirurgie St. Martinus-Hospital Olpe, Chefarzt Dr. med. K.-H. Ebert
22.04.2006	Zusatzbezeichnung Proktologie, Ärztekammer Westf.- Lippe
seit 12/2006	Oberarzt in der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. B. Mann
24.11.2007	Schwerpunktbezeichnung Visceralchirurgie, Ärztekammer Westf.-Lippe

Veröffentlichung aus dieser Arbeit

Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, Buchler MW, Schmidt J (2008)

Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications.

Surgery 143(1):20-8

8 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Schmidt für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt dem Initiator dieser Arbeit, Herrn Dr. med. Thilo Welsch, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, für die hervorragende Betreuung zu aller Zeit, seiner Hilfsbereitschaft und Unterstützung und seiner Geduld mit mir. Zudem bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Schwager Herrn Dr. med. Christian-Rolf Becker, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, der den Kontakt zu Thilo Welsch hergestellt hat und mich in vielerlei Hinsicht während der letzten zwei Jahre unterstützt hat, mich ermutigte und antrieb, mir mit Rat und Tat zu Seite stand und mir nicht zuletzt immer wieder seine Wohnung in Heidelberg zur Verfügung gestellt hat. Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dipl.-Inform.Med. Ulf Hinz, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, für die Hilfestellung bei den statistischen Berechnungen. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Helmut Friess und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kleeff, ehemals Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, mittlerweile Chirurgische Klinik am Klinikum rechts der Isar der TU München, dafür, dass sie die Daten der Pankreas-Datenbank für die Analyse zur Verfügung gestellt haben.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem ersten Chef, Herrn Prof. Dr. med. Ernst Kraas, I. Chirurgische Klinik im (mittlerweile leider geschlossenen) Krankenhaus Moabit Berlin, der mir die Tür zur Visceralchirurgie und insbesondere zur minimal invasiven Chirurgie geöffnet hat. Vielen Dank sage ich meinem alten Chef und Mentor, Herrn Dr. med. Karl-Heinz Ebert, visceralchirurgische Klinik am St. Martinus-Hospital Olpe, der mich jederzeit bei meinem Dissertationsprojekt unterstützt hat, mich unzählige Male, auch kurzfristig, aus dem klinischen Alltag entlassen hat, damit ich nach Heidelberg fahren konnte. Ohne seine großzügige Unterstützung wäre die nebenberufliche Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Zudem danke ich ihm und meinem alten Chef Herrn Dr. med. Everard Braganza, gefäßchirurgische Klinik am St. Martinus-Hospital Olpe, für die hervorragende fachliche Ausbildung während meiner Olper Zeit und manchen guten Ratschlag. Vielen Dank auch

meinem Schwiegervater Herrn Dr. med. Rolf Becker, für viele gute Anregungen und Tips und jede Menge moralische Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich bei den Menschen bedanken, deren Unterstützung und Liebe für mich am Wichtigsten sind – meiner Familie. Mein Dank gilt zunächst meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir bis heute mit Ihrer Liebe und Hilfe zur Seite stehen. Mein besonderer Dank, meine Liebe und Bewunderung gilt meiner Frau Simone und meinen Kinder Leonhard, Johannes und Sophie. Ihr habt mich zu allen Zeiten unterstützt, mir Kraft und Rückhalt gegeben, mich aufgebaut und Mut gemacht. Die Zeit, die für euch übrig blieb, war in den letzten Jahren knapp bemessen. Eure Liebe und euer Vertrauen haben diese Arbeit erst möglich gemacht und geben ihr einen Sinn.