

Viszerale Medizin

2/09

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

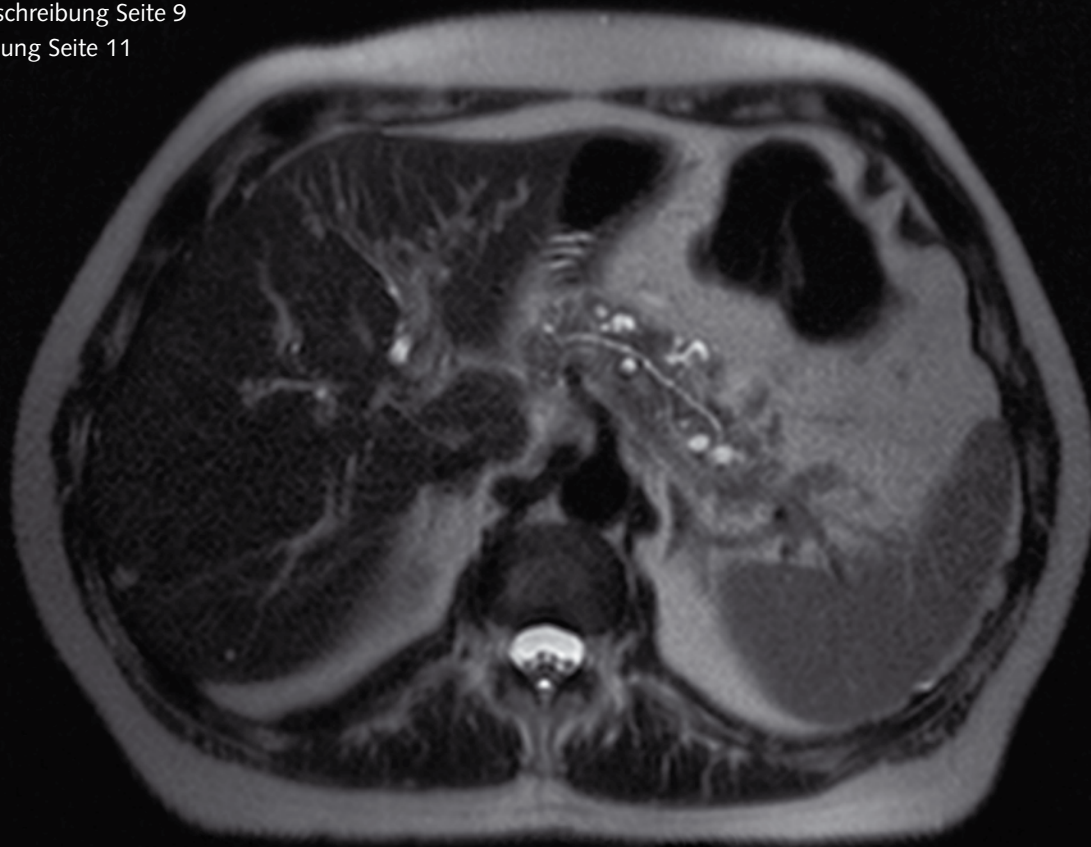
→ Qualität in der Pankreaschirurgie: Fallzahlen plus Team

→ Neoadjuvanter Ansatz als Option

Blickdiagnose Pankreas: Auf welches Krankheitsbild lässt diese MRI-Abbildung schliessen?

Fallbeschreibung Seite 9

Auflösung Seite 11



Editorial

Eigentlich ist es gar nicht so absurd, einen Hepatologen das Editorial zur Ausgabe über das Pankreas verfassen zu lassen: die Pankreatologen hinken den Hepatologen immer ca. 20 bis 30 Jahre hinterher. Grund für diesen Rückstand ist die Tatsache, dass bis vor Kurzem die Biopsie einer pankreatischen Läsion ein grösseres Unterfangen war; das hat sich mit EUS/FNA und Laparoskopie dramatisch geändert (siehe Beiträge Prof. Gloor und Dr. Jost). Das Hauptthema dieser Ausgabe sind Pankreastumore. Als ich vor 30 Jahren mein Handwerk als Gastroenterologe erwarb, war das 5-Jahres-Überleben eines Pankreas-Karzinoms 5% – heute werden Überlebensraten über 30% erzielt. Dies ist nicht nur der Chirurgie, sondern auch der

Onkologie zu verdanken (Proff. Fey/Borner). Nicht jeder Tumor im Pankreas ist ein Adenokarzinom. Die moderne Bildgebung ermöglicht die Diagnose von Präkursoren (Prof. Gloor) und die bessere Definition von neuroendokrinen Tumoren (Prof. Christ).

Ein wunderschöner Beitrag betrifft eine klinische Studie von PD Beldi: Nicht Händewaschen oder Handschuhwechsel allein determinieren postoperative Wundinfekte, entscheidend sind vielmehr operationsspezifische Risikofaktoren sowie die Hygienesziplin des gesamten Teams.

Jürg Reichen, Dezember 2009

Inhalt

Viszerale Chirurgie und Medizin (VCM)

- 3** Mindestfallzahlen in der Pankreaschirurgie
Daniel Candinas
- 4** Stellenwert der Endosonographie bei
Pankreastumoren – Christian Jost
- 6** Aktuelle Pankreaschirurgie
Beat Gloor
- 8** Pankreastumore und die Endokrinologie
Emanuel Christ
- 10** Medikamentöse Therapie für Pankreas-
karzinome – Martin Fey/Markus Borner

Forschung

- 12** Operationsteam ist beste Prophylaxe
Guido Beldi
- 13** Natürliche Darmflora wirkt schützend im
Typ1-Diabetes-Modell – Alain Schöpfer

Portrait

- 14** Radu Tutuian
Verständnis jenseits der Säurehemmung

Kunst aus der Klinik

- 15** Zum Greifen real – Arthur Bates van Cleef

Provisorischer Veranstaltungskalender

- 16** Veranstaltungen der Universitätsklinik für
Viszerale Chirurgie und Medizin 2010

Impressum:

Herausgeber: Prof. Dr. med. Jürg Reichen (Hepato-logie)
Prof. Dr. med. Andrew J. Macpherson (Gastroenterologie)
Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Viszeralchirurgie)
Redaktion: Dr. med. Antje Lechleiter, antje.lechleiter@insel.ch
Christian Bernhart (chr), chrbernhart@bluewin.ch
Verena Allenbach, verena.allenbach@insel.ch
Auflage: 5600 Exemplare, erscheint 2 bis 4 mal jährlich
Grafik: Hannes Saxer, 3074 Muri
Druck: Haller + Jenzer AG, 3401 Burgdorf
Korrespondenz / Leserbrief: Prof. Dr. med. Daniel Candinas
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern
daniel.candinas@insel.ch
Sekretariat: Frau Liselotte Balmer, liselotte.balmer@insel.ch
Tel: +41 (0) 31 632 24 04, Fax: +41 (0) 31 382 47 72

News aus der Klinik

An unserer Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin hat es in den letzten Monaten einige **personelle Veränderungen** gegeben: **PD Dr. Ulrich Güller** ist seit 1. August 2009 neu als leitender Arzt im Fachbereich Viszeralchirurgie tätig. **PD Dr. Radu Tutuian** (siehe auch Porträt auf Seite 14) wurde per 1. Oktober 2009 zum leitenden Arzt auf der Gastroenterologie befördert.

Folgende Ärzte sind zu Oberärzten befördert worden oder aus dem Ausland zurück: Dr. Eliane Angst, Dr. Markus Böhnert, Dr. Adrian Businger, Dr. Roman Inglin, Dr. Philipp C. Nett (alle Viszeralchirurgie) sowie Dr. Ana-Maria Kunz (Gastroenterologie).

PD Dr. Stephan Vorburger und Dr. Lukas Brügger wurden zum Oberarzt I im Fachbereich Viszeralchirurgie befördert.

PD Dr. Guido Beldi (Viszeralchirurgie) wurde am 12. August 2009 die Venia docendi für das Fach Chirurgie verliehen.

Prof. Daniel Candinas erhielt im Oktober 2009 einen Ehrendoktor der Universität Varna, Bulgarien.

Der diesjährige DKF-Preis für die beste Arbeit in der präklinischen Forschung ging an **Dr. sc. Emma C. Slack** (Gastroenterologie) für eine in Science veröffentlichte Arbeit zur angeborenen Immunität.

Dr. Anne vom Berg und **PD Dr. Daniel Inderbitzin** sowie Prof. Stefan Weber vom Research Unit for Computer aided surgery gewannen den ersten Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie für eine experimentelle Arbeit zur Lebernavigation.

Auch sonst war die Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin auf wissenschaftlicher Seite erfolgreich. Hier **5 ausgewählte Publikationen** aus den letzten 4 Monaten:

Piguet AC, Stroka D, Zimmermann A, Dufour JF: Hypoxia aggravates non-alcoholic steatohepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. Clin Sci (Lond). Oct 2009 [Epub ahead of print]

Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, Dufour JF: Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int. Sep 2009

Macpherson AJ, Slack E, Geuking MB, McCoy KD: The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. Semin Immunopathol. Aug 2009

Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, Gloor B, Candinas D: Systematic review of atraumatic splenic rupture. Br J Surg. Oct 2009

Banz VM, Medová M, Keogh A, Furer C, Zimmer Y, Candinas D, Stroka D: Hsp90 transcriptionally and post-translationally regulates the expression of NDRG1 and maintains the stability of its modifying kinase GSK3beta. Biochim Biophys Acta. Oct 2009



Mindestfallzahlen in der Pankreaschirurgie

Quantität zur Sicherung der Qualität

Die Diskussion um Fallzahlen nimmt konkrete Formen an. Ziel ist es, Versorgungsqualität mit einer wirtschaftlichen Spitalversorgung zu verknüpfen. Mindestfallzahlen allein können den Qualitätsanspruch jedoch nicht erfüllen. Es kommt auf die Erfahrung des Teams an.

Mindestfallzahlen sind in der Chirurgie nichts Neues. Seit Jahren legt die FMH die minimalen Eingriffszahlen für die Erlangung eines operativen Facharzttitels fest, um eine fundierte ärztliche Ausbildung sicherzustellen. Neu ist, dass Fallzahlen zunehmend vom Staat als Steuerungsinstrument in der Spitalversorgung eingesetzt werden. Hierbei geht es neben Qualität auch um Behandlungseffizienz.

Fallzahlen alleine reichen nicht

Bereits vor 30 Jahren wiesen Publikationen auf die enge Korrelation von Fallzahlen und guten Behandlungsergebnissen hin. Seither konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine lineare Beziehung zwischen dem case load und der Ergebnisqualität besteht. Anders ausgedrückt: bei gleicher Behandlungsstrategie und vergleichbarem Patientengut stellt der Chirurg resp. das involvierte Team einen separaten prognostischen Risikofaktor dar. Besondere Bedeutung haben die Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen und komplikationsträchtigen Operationsverfahren. Hierzu zählen die grossen onkologischen Eingriffe der Viszeralchirurgie. Für das Pankreaskarzinom ermittelte Birkmeyer beispielsweise, dass die risikoadaptierte 30-Tage-Mortalität in sog. Low-Volume-Kliniken gegenüber High-Volume-Kliniken um das 5fache erhöht war. Analoge Zahlen wurden in der Schweiz für das Rektumkarzinom ermittelt.

Die verbesserten Ergebnisse sind darin begründet, dass in High-Volume-Kliniken spezialisierte Chirurgen die Operation durchführen, Komplikationen durch das spezialisierte Team früher erkannt werden und multimodale Therapiekonzepte Standard sind. Dies impliziert, dass Fallzahlen einen Surrogatparameter für das technische Knowhow und die Erfahrung des gesamten Teams darstellen. Gute Resultate bei hohen Fallzahlen sind folglich Ausdruck einer zunehmenden Zentrumsbildung und einer optimierten Struktur- und Prozessqualität.

Cuius regio, eius religio?

Problematisch wird es, wenn konkrete Mindestfallzahlen festgelegt werden sollen – insbesondere wenn diese zur Folge haben, dass sich dadurch der Leistungsauftrag ändert. Eine im Auftrag des Bundes durchgeführte Meta-

analyse des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern zeigte, dass aufgrund der besonderen Spitallandschaft in der Schweiz, wo sehr kleine mit grossen Leistungserbringern in Konkurrenz stehen, die ermittelten minimalen Fallzahlen eher Ausdruck der geographischen und politischen Besonderheiten als einer medizinischen Notwendigkeit sind. Dass dies kein schweizspezifisches Problem darstellt, erkennt man, wenn man Vergleiche mit dem Ausland anstellt: in Österreich werden vom Staat 10 Pankreaseingriffe pro Klinik verlangt; in Ontario fordert das Expertenpanel für onkologische Leber-, Gallengangs- und Pankreaschirurgie 50 Fälle pro Jahr. In der Schweiz gab es 2005 gerade einmal 10 Spitäler (von 67), an denen mehr als 20 ausgedehnte Eingriffe an Leber, Gallenwegen und Pankreas durchgeführt wurden (darunter das Inselspital mit über 100 Fällen/Jahr). Im Kanton Bern empfiehlt eine Expertenkommission nun eine Mindestzahl von 20 für derartige Eingriffe pro Jahr, während im Kanton Zürich einzelne Kliniken aufgrund ihrer Infrastruktur mit entsprechenden Aufträgen mandatiert wurden.

Yes, we can

Die Festlegung von Mindestfallzahlen wird Auswirkungen auf unsere Spitallandschaft haben und die Tendenz zur Zentrumsbildung fördern. Dies ist eine Chance, das Versorgungsniveau für seltene und komplexe Krankheitsbilder kontinuierlich zu verbessern, Studien zu koordinieren und die Qualität mit der nötigen Transparenz zu messen. Unabhängig von der Politik sind auch die Fachgesellschaften zunehmend auf diesem Gebiet aktiv. So bietet die Schweizerische Gesellschaft für Viszeralchirurgie in Kürze eine auditierte Qualitätsdatenbank für spezialisierte Eingriffe an und hilft so, die Versorgungsqualität mit einer wirtschaftlichen Spitalversorgung zu verknüpfen.

Mindestfallzahlen sind nur sinnvoll, wenn sie für alle Leistungsbereiter gleichermassen gelten und an faire Regeln gekoppelt sind. Dies erfordert die Bereitschaft zur Kooperation. Profitieren werden Beitrags- und Steuerzahler, Weiterzubildende und mündige Patientinnen und Patienten. Helfen Sie mit, diese Chancen zu nutzen.



Stellenwert der Endosonographie bei Pankreastumoren

Gewebediagnose und Tumorstadium beeinflussen das Management

Früherkennung und eine zuverlässige Diagnostik von Gewebetyp und Tumorstadium haben in den letzten Jahren die Überlebenschance bei Pankreastumoren erhöht. Dazu verhalfen insbesondere technische Fortschritte in der Gastroenterologie, die dank Endosonographie inklusive Feinnadelaspiration eine differenzierte Analyse mit Entnahme von Gewebeproben ermöglichen.

Die Überlebenschancen bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsentumoren hängen vom Gewebetyp und vom Stadium des Tumors bei der Diagnosestellung ab. Um die Prognose der Patienten mit Pankreastumoren zu verbessern, ist daher eine Frühentdeckung essentiell. Für die Wahl und Planung der Therapieform ist es wichtig, die genaue Ausdehnung des Tumors zu kennen und zu wissen, ob Fernmetastasen vorliegen.

Die Bauchspeicheldrüse kann mit nicht invasiven bildgebenden Methoden wie der Oberbauchsonographie, der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MR) dargestellt werden. Die Endosonographie, auch endoskopischer Ultraschall (EUS) genannt, ist eine weitere etablierte Methode. Dabei wird der Ultraschallkopf im Rahmen einer Endoskopie über den Magen und Dünndarm direkt an die Bauchspeicheldrüse herangeführt. Zusätzlich kann dann unter Sedoanalgesie schmerzlos Gewebe aus der Bauchspeicheldrüse gewonnen werden, ohne dass die Gefahr der Verschleppung von Tumorzellen in die Bauchdecke besteht (als EUS/Feinnadelaspirat (EUS/FNA) oder EUS/TruCut-Biopsie je nach Fragestellung und lokalem Befund; siehe Abbildung 1).

Frühdiagnose mittels EUS verbessert Überleben

Vor 3 Jahren konnte Canto et al. (Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:766–81) zeigen, dass bei Pankreastumoren die Früherkennung mit Hilfe von fokussiertem Screening möglich ist. In Tabelle 1 sind diejenigen Personengruppen aufgeführt, die von einem entsprechenden Screening profitieren würden. Zur Frühdagnostik sind nur Methoden geeignet, die bereits kleine Läsionen erkennen können. Obwohl es heutzutage technisch möglich wäre, kleine operable Tumore mit guter Prognose zu entdecken, wird immer noch die Hälfte der Tumore erst in einem fortgeschrittenen, nicht mehr

resektablen Stadium diagnostiziert. Dies ist darin begründet, dass klinische Warnsymptome wie Ikterus, Gewichtsverlust oder in den Rücken ausstrahlende dumpfe Oberbauchschmerzen meist erst im Spätstadium der Erkrankung auftreten (siehe Tabelle 2). Andererseits ist aber auch die Tatsache zu erwähnen, dass viele Patienten, bei denen ein fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsentumor diagnostiziert wird, bereits Monate zuvor über unklare Beschwerden berichteten. Mit den üblichen Abklärungsmethoden (Laborbefunde, Magenspiegelung, Oberbauchsonographie) konnten häufig jedoch keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Tabelle 1: **Menschen mit erhöhtem Risiko für Pankreastumore**

- Mindestens 2 Blutsverwandte 1. Grades mit Krebs des Pankreasgangs (duktale Adenokarzinome)
- Pankreaskarzinom in Familien mit genetischem Syndrom
- Vorliegen eines genetischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für Pankreaskarzinom (Peutz-Jeghers-Syndrom, hereditäre Pankreatitis, familiäres atypisches multiples Molen / Melanom-Syndrom (FAMMM), familiäre adenomatöse Polyposis (Papillencarcinom bei FAP) etc.

Tabelle 2: **Symptome bei Pankreas-Karzinom**

Die Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten

- Gelbsucht mit Juckreiz
- Gewichtsverlust
- Dumpfe Schmerzen im Oberbauch, häufig in den Rücken ausstrahlend

Tabelle 3: **Sensitivität für Entdeckung von kleinen Pankreastumoren (<2 cm), DeWitt et al. 2006**

Methode	EUS/FNA (n 837)	CT (n 782)	MRI (n 55)
Auffinden von Karzinomen	83%	78%	55%

Die EUS ist derzeit im Auffinden kleiner Tumore (<2cm) allen anderen Methoden überlegen (siehe Tabelle 3). Daher sollte bei unklaren Beschwerden mit Vorliegen erhöhter Bauchspeicheldrüsenwerte, bei einer Bauchspeicheldrüsenentzündung unklarer Ursache oder bei familiärer Häufung von Pankreaskrebs eine EUS frühzeitig in den Abklärungsgang einbezogen werden (siehe Abbildung 2).

Bestimmung des Tumorstadiums beeinflusst Therapiekonzept

Durch exakte Bestimmung des Tumorstadiums können die Patienten im Hinblick auf eine chirurgische Behandlung evaluiert und der für sie geeigneten Therapie zugeführt werden, d.h. je nach Stadium folgt eine Operation bzw. eine neoadjuvante oder palliative Chemotherapie. Für die Bestimmung des lokoregionären Tumorstadiums sind die nicht invasiven bildgebenden Verfahren CT und/oder MR der EUS unterlegen. Insbesondere lässt eine CT-Untersuchung keine detaillierte Aussage bezüglich einer möglichen Gefässinfiltration zu; mittels EUS kann besser beurteilt werden, ob der Tumor in Gefäße einwächst. Für die Pfortader spielt dies chirurgischerseits eine geringe Rolle, da diese problemlos ersetzt werden kann. Für die Arteria mesenterica superior ist der Befund allerdings relevant und sagt in der Regel eine inkomplette Resektion voraus.

Gewebediagnose vor allem bei zystischen Läsionen und NET entscheidend

Neben dem duktalem Adenokarzinom gibt es zahlreiche, vor allem zystisch wachsende Differenzialdiagnosen mit unterschiedlichem Malignitätspotenzial. Solide Tumore mit typischer Dilatation der Gallenwege und/oder des Ductus Wirsungianus sind bis zum Beweis des (operativ bewiesenen) Gegenteils als Malignome zu behandeln und benötigen keine präoperative Histologie – die zudem falsch negativ sein kann. Im Gegensatz dazu ist die Kenntnis der Histologie bei zystischen Läsionen oftmals für die Therapie- richtung wegweisend und deshalb grundsätzlich zu empfehlen. Auch sehr grosse, primär nicht operabel scheinende Tumore, die keine typischen Stauungszeichen der Gangstrukturen verursachen, sollten mittels EUS /FNA abgeklärt werden, weil in derartigen Situationen oftmals ein Neuroendokriner Tumor (NET, vgl. dazu S. 8/9) oder eine Metastase eines nicht-pankreatischen Tumors zugrunde liegt.

Für die Gewebeentnahme wird hauptsächlich die EUS/FNA eingesetzt. CT-gesteuerte Punktionen werden nur durchgeführt, wenn die Tumormasse (z.B. eine Lungenmetastase) nicht über die EUS erreicht werden kann oder wenn bei ausgedehnter Metastasierung in die Leber von einer palliativen Situation ausgegangen werden muss und das

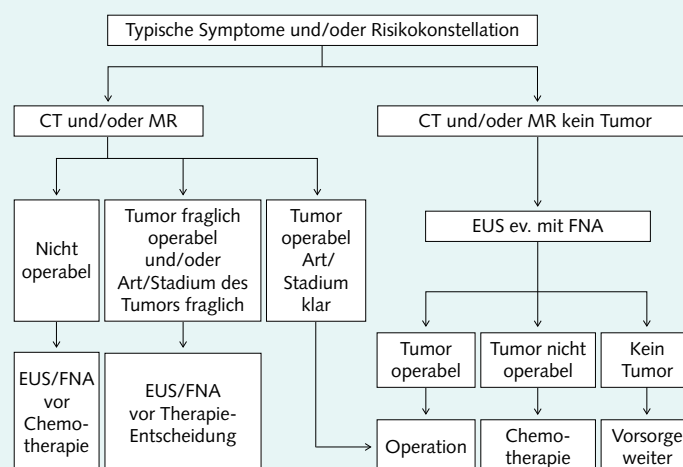
durch die transkutane Biopsie mögliche Tumorseeding damit prognostisch unbedeutend wird. Die EUS/FNA ist für den Patienten schmerzlos. Kann mittels Gewebeentnahme keine endgültige Diagnose erreicht werden, muss diese in aller Regel operativ erzwungen werden.

Zusammenfassend hat die Endosonographie ihren Stellenwert vor allem bei zystischen Läsionen und in der Frühdiagnostik sowie bei der Beurteilung der lokalen Gefässinfiltration von Tumoren. Daher sollte sie bei Symptomen und Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Bauchspeicheldrüsenkrebs auch bei unauffälliger Bildgebung mittels CT und/oder MR eingesetzt werden. Wann immer eine Gewebsdiagnostik des Pankreas zur Diskussion steht, ist die EUS/ FNA die Methode der Wahl.



Abb. 1: **EUS/FNA eines Pankreastumors.** Die Punktion erfolgt mit dem linearen Punktionsgerät unter Ultraschallbeobachtung, so dass verletzbare Strukturen (Gefäße, Gänge, etc.) mit grosser Sicherheit vermieden werden können.

Abb. 2: **Abklärungsalgorithmus für Pankreastumore**





Aktuelle Pankreaschirurgie

Neoadjuvanter Ansatz als Option wegen verbleibenden Resttumors

Entscheidend für eine Verbesserung der Diagnose beim Pankreastumor wäre die radikale Resektion ohne Residualtumor (R0). In rund 70 Prozent der Fälle gelingt diese radikale Entfernung jedoch nicht, sodass sich eine neoadjuvante Therapie vor der Resektion im Rahmen eines Studienprotokolls aufdrängt – umso mehr als sich dadurch die Morbidität und Letalität nicht erhöhen.

Die Pankreaskopfresektion – die häufigste am Pankreas durchgeführte Resektion – wird seit den ersten Veröffentlichungen durch die Herren Kausch und Whipple sowie der 1978 publizierte pyloruserhaltende Modifikation vom Wesen her unverändert durchgeführt. Trotzdem ist festzuhalten, dass sich die Pankreaschirurgie in den letzten 10 Jahren weiterentwickelt hat (vgl. Tabellen 1 und 2 sowie Abb. 1 und 2)

Dazu beigetragen haben auch neue Erkenntnisse seitens der Pathologie: So kennen wir heute die Vorstufenläsionen des duktales Adenokarzinoms. Zudem unterscheiden wir neben diesem nach wie vor häufigsten Malignom des Pankreas insbesondere verschiedene muzinös-zystische Tumoren, deren Vorliegen oft schon aufgrund einer detaillierten Bildgebung vermutet werden kann. Dazu gehören die Mehrphasen-Kontrast-Dünnschicht-CT (ev. alternativ eine MR-Untersuchung) sowie vielfach eine Endosonographie. Tabelle 3 zeigt die wichtigsten Charakteristika der beiden häufigsten muzinös zystischen Läsionen, die in der Regel eine Indikation zur Resektion darstellen.

Resektion bei prämaligen Läsionen

Die Laparoskopie ist nicht mehr nur reines Diagnostikum, sondern hat sich nun auch für die Therapie von prämaligen Läsionen im Korpus- und Schwanzbereich durchgesetzt. Die Frage nach dem sichersten Verschluss des linksseitigen Schnitttrandes am Pankreas ist nach wie vor Gegenstand von Studien, und keine der angewandten Techniken zeigt zuverlässig eine signifikant tiefere Fistelrate. An der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin bevorzugen wir den Verschluss mittels linksseitiger Pankreatikojejunostomie¹.

Die Linksresektion erfolgt je nach Lage und Dignität der zu resezierenden Läsion isoliert oder zusammen mit einer Splenektomie (siehe Abb. 2). Auch das lokal radikale Resezieren des Pankreasschwanzes unter Mitnahme der Milzgefässe und Belassen der Milz, welche dann über die kurzen Magen Gefässe durchblutet wird, gehört heute zu den etablierten Techniken. Hierbei muss man jedoch klar festhalten, dass die verfügbaren Daten lediglich eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der chirurgischen Morbidität zulassen und dass demzufolge das Ausweiten der Indikation für laparoskopie-



Abb. 1: Übersicht Resektionsausmass (blau) der Pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion sowie Rekonstruktion durch Anastomosen an den Dünndarm



Abb. 2: Resektionsausmass (blau) der klassischen Whipple- Operation, der zentralen oder Mittelsegment-Resektion und der onkologischen Linksresektion mit Splenektomie en bloc (von links nach rechts)

sche Resektionen auf Fälle von duktalem Adenokarzinom nur im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen sollte.

Rolle der Mittelsegment-Resektion

Im Korpusbereich ist die Mittelsegment-Resektion eine etablierte Alternative, um zystische, prä maligne Läsionen oder neuroendokrine Tumore ohne Zeichen der Malignität Pankreasgewebe-sparend lokal radikal entfernen zu können (siehe Abb. 2). Auch diese Operation kann laparoskopisch assistiert erfolgen. Am Inselspital führen wir die Anastomose am linksseitigen Pankreasrest dann aber in offener Technik durch, um den Eingriff rasch und sicher abschliessen zu können. Inwieweit hier in Zukunft der Einsatz des Da-Vinci-Roboters ein komplett laparoskopisches Vorgehen erlauben wird, bleibt abzuwarten.

Problem lokal radikale Resektion

Betreffend der Pankreaskopf-Resektion bei duktalem Adenokarzinom haben Metaanalysen der letzten Jahre gezeigt, dass die extensive Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil erbringt. Mehrere Arbeiten unterstützen die Ansicht, das Adenokarzinom als primär systemische Erkrankung einzustufen. Obwohl noch in den Jahren 2004 und 2006 sowohl namhafte internationale Pankreaszentren wie auch wir selbst zeigen konnten, dass sogenannte R0-Resektionen entsprechend einer lokal radikalen Resektion des Primärtumors entscheidend sind für eine Verbesserung der Prognose, müssen wir heute zur Kenntnis nehmen, dass man dabei von falsch hohen R0-Resektionsraten ausgegangen ist. Werden sämtliche Schnittränder, insbesondere auch retropankreatisch kranial und kaudal systematisch untersucht, so resultiert eine R1-Resektionsrate (mikroskopisch erkennbarer Resttumor) von rund 70%².

Neoadjuvanter Ansatz

Aufgrund dieser Erkenntnis sollte heute vermehrt eine präoperative systemische Chemotherapie erwogen werden – dies gilt auch allgemein für Patienten mit sog. *borderline resectable disease* oder lokal fortgeschrittenen Karzinomen ohne Fernmetastasen. Die Vor- und Nachteile eines solchen Konzeptes sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Festgehalten werden kann, dass nach einer neoadjuvanten Therapie die Morbidität und Letalität einer Pankreas-Resektion nicht erhöht sind. Um möglichst rasch und umfassend Daten zur Rolle der neoadjuvanten Therapie zu erhalten, sollten alle Patienten, denen eine solche Therapie angeboten wird, im Rahmen von Studien-Protokollen begleitet werden.

¹Wagner M, Gloor B, Ambuhl M, et al: Roux-en-Y drainage of the pancreatic stump decreases pancreatic fistula after distal pancreatic resection. J Gastrointest Surg 11:303–8, 2007

²Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al: Most pancreatic cancer resections are R1 resections. Ann Surg Oncol 15:1651–60, 2008

Tabelle 1: **Fixpunkte der modernen Pankreaschirurgie**

<i>Bereich</i>	<i>Neuerung / Weiterentwicklung in den letzten Jahren</i>
<i>Pathologie</i>	PanIN als Vorstufen des duktales Adenokarzinoms Zystische Läsionen als eigene Entitäten mit charakteristischen Eigenheiten und unterschiedlicher Prognose
<i>Laparoskopie</i>	Linksresektion als Standard bei benignen oder prä malignen Läsionen
<i>OP-Technik</i>	Zentrale Resektion bei benignen oder prä malignen Läsionen zur maximalen Erhaltung von gesundem Pankreasgewebe Venenresektion und Rekonstruktion bei begrenzter lokaler Infiltration als Standard bei der Resektion des Pankreaskopfes aus onkologischer Indikation
<i>Resultate</i>	Letalität der Pankreasresektion deutlich unter 5%

Tabelle 2: **Kennzahlen** (severe morbidity and mortality) von allen an der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin von Okt. 2001 bis Dez. 2008 durchgeführten Pankreasoperationen. Die Letalitätsrate sowie die Anzahl Re-Operationen weisen eine weiter sinkende Tendenz auf, die Fistelrate scheint stationär zu bleiben.

– Anzahl Eingriffe	471	– Fistelrate	8.7 %
– Re-Operationen	3.8 %	– Letalität	3.6 %

Tabelle 3: **Muzinös-zystische Tumore im Pankreas**

(aus Gloor B, Erfolgreiche Strategien bei maligner Pankreas-Neoplasie. Hausarzt Praxis, September 2008;15:7–10)

<i>Tumor</i>	<i>Kommentare</i>
<i>a) intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)</i>	– Anteil Frauen ca. 30%, Lokalisation im Pankreaskopf ca. 70% – 10% Risiko eines Rezidives im Restpankreas bei nicht invasiver IPMN im Resektat – 2 Subtypen: Main duct type und branch duct Variante – Main duct type – Prävalenz eines invasiven Karzinomes 23%–70% – Branch duct type – Prävalenz eines invasiven Karzinomes 0–31%; multifokal in bis zu 30%
<i>b) mucinous cystic neoplasm (MCN)</i>	– Anteil Frauen >95%; Lokalisation im Pankreaskopf ca. 5% – histologisch auf Grund des ovarian type Stroma charakterisiert – Meist solitär, rezidiert nicht nach kompletter Resektion – Prävalenz eines invasiven Karzinomes 6–27%

Tabelle 4: **Vor- und Nachteile einer neoadjuvanten Behandlung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas**

<i>Mögliche Vorteile</i>	<i>Mögliche Nachteile</i>
– Erhöhung der Resektionsrate	– Verzögerung der Resektion
– Frühere Systemtherapie	– Unsichere Ansprechrate der Chemotherapie
– Höhere Behandlungsquote	
– Vermeiden der OP bei rasch progredientem Karzinomleiden	



Pankreastumore und die Endokrinologie

Zwischen angepasster Insulintherapie und seltenen Tumoren

Patienten mit pankreatoprivem Diabetes mellitus nach Pankreasresektion brauchen eine aggressive Insulin-Therapie. Da die Regulation über das Glukagon fehlt, eine Restfunktion der Beta-Zellen für den basalen Insulinbedarf aber häufig besteht, ist das kurzwirksame Essens-Insulin anstelle einer Langzeit-Insulin-Therapie zu bevorzugen. Neuroendokrine Tumore sind nur durch die Chirurgie kurativ behandelbar. Andere Therapiemodalitäten können zu einer Stabilisierung führen, sind aber in jedem Fall interdisziplinär abzusprechen.

Als Subspezialisten sind die Diabetologen/Endokrinologen bei Patienten mit Pankreastumoren oft auf zwei Gebieten gefordert:

1. Durch die Resektion des Pankreas verliert der Patient häufig einen signifikanten Anteil seiner Inselzellmasse mit konsekutivem Auftreten eines pankreatopriven Diabetes mellitus.
2. Auf der anderen Seite gibt es seltene Tumoren des endokrinen Pankreas, sog. Neuroendokrine Tumoren (NET). Diese sind vereinzelt funktionell aktiv und sezernieren mit entsprechenden klinischen Symptomen unreguliert Hormone, häufiger aber funktionell inaktiv, maligne oder benigne.

Pankreatopriver Diabetes mellitus

Das Auftreten eines pankreatopriven Diabetes mellitus hängt im Wesentlichen vom Ausmass der Resektion ab. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass ein pankreatopriver Diabetes mellitus bei einem ca. 70–80%igen Verlust an Beta-Zellen manifest wird. Bei einer gleichzeitig bestehenden Insulin-Resistenz mit entsprechender Beta-Zell-Dysfunktion – was nicht selten vorkommt – kann eine diabetische Stoffwechsellaage auch schon früher auftreten. Zwei Aspekte scheinen mir bei der Therapie wichtig:

1. Patienten mit Pankreastumoren sind vor und nach der Operation häufig extrem katabol, was sich klinisch durch eine signifikante Körpergewichtsabnahme bemerkbar macht. Insulin ist das wahrscheinlich wichtigste anabole Hormon und wird deshalb auch auf der Dopingliste der World Anti-Doping Agency (WADA) aufgeführt. Insulin reguliert nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel, sondern hemmt auch den Abbau der Muskel- und Fettmasse. Die Messung der Glucosekonzentration im Blut spiegelt dabei die Insulin-Wirkung am Zielgewebe (i.e.

Muskel, Fett, Leber) wider. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei normalem Blutzucker Eiweiss- und Fettstoffwechsel ebenfalls im Gleichgewicht sind. Aus vorwiegend anti-katabolem Grund drängt sich eine aggressive Insulin-Therapie im postoperativen Verlauf auf.

2. In Bezug auf die therapeutischen Modalitäten ist der pankreatoprive Diabetes mellitus dadurch charakterisiert, dass ein wichtiges Gegenregulationshormon, das Glukagon, ebenfalls fehlt. Dies muss im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden. Gleichzeitig besteht häufig noch eine Restfunktion der Beta-Zellen, welche für den basalen Insulinbedarf ausreicht (Insulinbedarf im nüchternen Zustand, z.B. während der Nacht). Im Allgemeinen sind wir deshalb bei diesen Patienten zurückhaltend mit Langzeit-Insulin und bevorzugen kurzwirksames Essens-Insulin. Dieses Schema hat den Vorteil, dass es sehr flexibel angewendet werden kann (Insulin nur bei Einnahme von Nahrung), bedingt aber eine entsprechende Schulung des Patienten (Ernährungserkenntnisse und Blutzucker-Selbstmessung).

Neuroendokrine Tumoren

Häufigster Tumor der Inselzelle ist der gut differenzierte, nicht funktionelle Neuroendokrine Tumor (NET, siehe Abbildung). Oft werden diese Tumoren erst durch die Tumormasse symptomatisch und werden dementsprechend in bereits fortgeschrittenem Stadium, nicht selten mit Lebermetastasen diagnostiziert. Ein Charakteristikum dieser Tumoren – wie im Übrigen vieler NET des gastrointestinalen Trakts – ist, dass sie viele und homogen verteilte Somatostatin-Rezeptoren aufweisen. Ihre spezielle Eigenschaft wird diagnostisch ausgenutzt durch den sog. Octreoscan. Dabei wird Octreotid (ein Somatostatin-Analogon) mit dem Radioisotopen Indium111 liiert. Diese nuklearmedizinische

Abklärung kann die Ausdehnung des Tumors erfassen und gleichzeitig in vivo das Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptoren dokumentieren. Therapeutisch kann die Eigenschaft durch die Applikation eines langwirksamen Somatostatin-Analogs (Sandostatin LAR®, i.m. Injektion alle 3–4 Wochen) ausgenutzt werden. Diese Therapie ist insbesondere bei funktionellen NET des Pankreas zugelassen (z.B. VIPom oder malignem Insulinom) und sehr wirksam. Eine etwas spärlich dokumentierte, aber im Allgemeinen sehr gut verträgliche Therapie stellt das sog. Yttrium90-DOTATOC dar. Sie wird nur an wenigen Orten durchgeführt (in der Schweiz am Universitätsspital Basel). Dabei wird wiederum Octreotid mit dem Radioisotop Yttrium90 oder Lutetium177 mittels eines Chelators (DOTA) verbunden. Die Verabreichung des Moleküls führt zu einer Bindung am Somatostatin-Rezeptor und so zu einer lokalisierten Strahlen-Therapie. Im Unterschied zu NET des Dün- und Dickdarms sprechen NET des Pankreas in ca. 20–40% auf eine systemische Chemotherapie an. Ebenso haben lokal interventionelle Methoden (Chemoembolisation von Lebermetastasen) ihren festen Platz im Therapiekonzept dieser Tumoren. Neuere Moleküle (Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Antagonisten) werden aktuell in klinischen Studien evaluiert. All diese Massnahmen führen in den seltensten Fällen zu einer vollständigen Remission, aber doch in ca. 60–75% der Fälle zu einer vorübergehenden Stabilisierung. Sie kann Monate, teilweise über Jahre andauern,

was die relativ gute Prognose von ca 60–70% 5-Jahres-Überleben dieser Patienten bestätigt.

Wichtig zu wissen ist, dass eine Heilung der Tumorkrankheit zum aktuellen Zeitpunkt nur durch eine vollständige chirurgische Resektion erfolgen kann. Diese muss zu Beginn, aber auch im Verlauf der Krankheit wenn immer möglich angestrebt werden. Deshalb sollten diese Patienten an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, damit die optimale Therapiemodalität empfohlen werden kann.

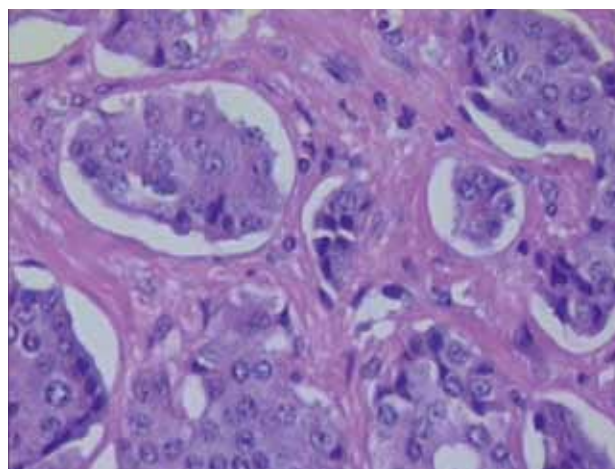


Abb.: Histologie eines gut differenzierten neuroendokrinen Tumors (NET) des Pankreas

Fallbeschreibung zum Titelbild:

Das MRI stammt von einer 66jährigen Patientin, die aufgrund von seit mehreren Jahren bestehenden rezidivierenden Schmerzen im Bereich des gesamten Abdomens in unserer Universitätsklinik vorgestellt wurde. Bereits zuvor waren in Regional- und Privatspitälern diverse bildgebende Untersuchungen durchgeführt worden. Alle hatten multiple zystische Raumforderungen im Bereich des Pankreas gezeigt. Wiederholt waren Zystenpunktionen erfolgt, anschliessend kam es jeweils zu einer kurzfristigen Besserung der Symptomatik. Zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Sprechstunde klagte die Patientin zudem über eine zunehmende Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Steatorrhoe. Laborchemisch fanden sich keinerlei Auffälligkeiten. In der Feinnadelpunktion konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden. (Auflösung auf Seite 11)



Endosonographie-Befund der Patientin



Medikamentöse Therapie für Pankreaskarzinome

Postoperativ wie palliativ ist Gemcitabine der Standard

Gemcitabine hat sich aufgrund klarer Resultate klinischer Studien sowohl für die adjuvante wie auch die palliative medikamentöse Therapie aufgrund klarer Resultate klinischer Studien als Standard erwiesen. So betrug die Überlebensrate bei den nach der Pankreastumor-Operation damit behandelten Patienten die Überlebensrate nach fünf Jahren 21 % gegenüber 9 % in der Kontrollgruppe. Palliativ wirkt Gemcitabine positiv auf die Lebensqualität in punkto Körpergewicht und Schmerzbehandlung.

Die chirurgische Behandlung von Pankreaskarzinomen hat sich im Lauf der Zeit ständig verbessert (vgl. dazu S. 6/7). Trotzdem treten auch nach bester Chirurgie bei vielen Patienten früher oder später Rezidive auf, die einer lokalen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Bereits heute kann die Medizinische Onkologie einen wesentlichen Beitrag zur Behandlung dieser Patienten leisten. So wird die Heilungschance nach der Pankreaschirurgie mit einer konventionellen Chemotherapie mehr als verdoppelt. Auch wenn Rezidive auftreten, hat die Chemotherapie nicht nur einen günstigen Effekt auf die Lebensdauer, sondern auch auf die Lebensqualität. Möglichkeiten der molekularen Therapie und der individualisierten Behandlung zeichnen sich ebenfalls ab.

Eliminiert Mikrometastasen

Bei Patienten, die trotz «radikaler» Resektion eines malignen Tumors ein mehr oder weniger gewichtiges Rezidivrisiko tragen, kann eine sogenannte «adjuvante» Therapie von Nutzen sein. Diese dient der Risikoreduktion und somit der «Prophylaxe» späterer Rezidive, indem sie klinisch noch nicht nachweisbare residuelle Mikrometastasen eliminiert.

Beim Mammakarzinom, bei nodal-positiven Kolonkarzinomen und bei anderen Tumoren ist diese Option seit langem «monnaie courante». Der Stellenwert der adjuvanten postoperativen Therapie beim Pankreaskarzinom war bis vor nicht allzu langer Zeit umstritten. Den Durchbruch brachte die erste Studie der internationalen ESPAC-Gruppe (European Study Group for Pancreatic Cancer). Diese wies nach, dass eine adjuvante Therapie mit den Medikamenten Leucovorin und Fluorouracil für Patienten nach radikaler Pankreaskarzinomoperation von Nutzen ist. Unser heutiger praktischer Standard für die adjuvante Therapie von Pankreaskarzinomen stützt sich jedoch auf die später

veröffentlichte randomisierte CONKO-001 Studie einer deutschen Gruppe um Helmut Oettle. Hier erhielten die Patienten nach der operativen Entfernung des Pankreaskarzinoms 6 Monate Gemcitabine (Gemzar) oder eben keine adjuvante Therapie. Die Resultate dieser sehr sauber durchgeführten Studie schufen einen neuen Standard, an den wir uns bis heute halten.

Bessere Verträglichkeit

Das mediane rückfallfreie Überleben unter Gemzar war 13,4 Monate, aber lediglich 6,9 Monate in der Kontrollgruppe, was fast einer Verdoppelung der Zeit bis zum Rezidiv dank Gemzar entspricht. Wichtiger noch, nach 5 Jahren lag die Überlebensrate der mit Gemzar behandelten Patienten bei 21 % gegenüber 9 % in der Kontrollgruppe. Diese Zahlen sind praktisch identisch mit den Resultaten der ESPAC-1 Studie. Da die meisten Rückfälle beim Pankreaskarzinom in den ersten 1–2 Jahren auftreten, kann man nach 5 Jahren von einer Heilung sprechen. Trotz den vergleichbaren Resultaten der beiden Studien hat sich Gemzar als Standard etabliert – dies aufgrund des überzeugenderen Studiendesigns der CONKO-001 Studie und vor allem wegen der besseren Verträglichkeit von Gemzar, die sich auch im Direktvergleich in der kürzlich vorgestellten ESPAC-3 Studie an über 1000 Patienten bestätigt hat.

Dank seiner ausgezeichneten subjektiven Verträglichkeit ist Gemzar auch das Zytostatikum der Wahl bei Patienten mit inoperablen und metastasierten Pankreaskarzinomen. Sein Stellenwert wurde mit einer randomisierten Studie von Burris et al. etabliert. Diese stellt auch deshalb einen Meilenstein in der onkologischen Literatur dar, da sie ein wichtiges neues Erfolgskriterium in den Evaluationsprozess von palliativen Therapien einführte. Früher wurden medi-

kamentöse Therapien bei metastasierenden soliden Tumoren oftmals anhand der erzielten Remissionsraten bewertet, d.h. anhand der messbaren Tumorrückbildungen. Die Verkleinerung eines radiologisch erfassbaren Tumorherdes (beispielsweise einer Lungenmetastase) muss für den Patienten jedoch subjektiv nicht unbedingt einen Nutzen bringen, sofern nicht eine nennenswerte Lebensverlängerung und/oder eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. Diese unkritische Tumorkleinerung um jeden Preis hat dem Ruf der medikamentösen Tumorbehandlung sehr geschadet.

Weniger Schmerzen, mehr Gewicht

Demgegenüber haben Burris und Kollegen den Stellenwert von Gemzar in der palliativen Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome mit einem für die Patienten nützlichen Erfolgskriterium etabliert. Sie definierten eine «Clinical Benefit Response» als wichtigstes Mass der Wirksamkeit. Dabei quantifizierten sie Schmerzen, Allgemeinzustand (Karnofski performance status) und Gewicht mit einem Score. Eine Clinical Benefit Response war definiert als eine Verbesserung des Scores durch die palliative Therapie mit Gemzar. Sowohl eine Hebung des Allgemeinzustandes, eine Reduktion des Schmerzmittelbedarfs als auch eine Gewichtszunahme wurden als Clinical Benefit Response verbucht. Tatsächlich führte eine Therapie mit Gemzar in gut einem Viertel der Patienten zu einer klinisch signifikanten Verbesserung des Clinical Benefit Scores. Auf dieser Basis etablierte sich Gemzar als wichtigste aktuelle Komponente zur Behandlung metastasierender Pankreaskarzinome.

Gegen diesen Standard müssen sich neue Therapien messen und eine Vielzahl von Studien an mehreren tausend Patienten haben – erfolglos – versucht, diesen Standard durch die Kombination mit anderen Medikamenten zu verbessern. Eine Ausnahme bildet die Kombination mit Erlotinib (Tarceva), einem molekularen Therapeutikum,

das den Epidermal Growth Factor Rezeptor hemmt. Auch wenn das Überleben der ganzen Studienpopulation durch Erlotinib lediglich um eine Woche verlängert wurde, so zeigte sich bei den wenigen Tumoren mit dem geeigneten molekularen Muster ein erheblicher Vorteil, währenddem die übrigen Patienten keinen Profit von der Therapie hatten. Gemittelt resultierte ein geringer aber statistisch signifikanter Nutzen für die ganze Studienpopulation. Die Herausforderung wird also sein, die molekularen Eigenschaften herauszuarbeiten, welche ein Ansprechen eines Pankreaskarzinoms auf die Kombination von Gemzar mit Tarceva oder andere Therapiemöglichkeiten voraussagen helfen (sogenannte prädiktive Faktoren).

Sichere klinische Studien

Alle diese Fortschritte wurden mit sauber durchgeführten klinischen Studien erzielt. Wenn wir also unsere Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an Studien motivieren, so dienen wir nicht nur dem wissenschaftlichen Fortschritt, sondern auch dem Patienten selber. Allzu oft wird vergessen, dass klinische Studien auch ein sehr wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung im klinischen Alltag darstellen. Die Behandlungs- und Kontrollschritte sind genau standardisiert, und unerwartete Probleme werden innert kürzester Frist unter den teilnehmenden Institutionen ausgetauscht. So profitieren die Patienten nicht nur von der Erfahrung ihres eigenen Arztes, sondern auch von einem grossen, häufig internationalen Ärzteteam. Vor diesem Hintergrund verpflichten wir uns gemeinsam mit unseren Kolleginnen und Kollegen vom Departement für Viszerale Chirurgie und Medizin der klinischen Forschung. So können wir unseren Patienten mit der höchsten Qualität, den neusten Möglichkeiten, kurzum mit der besten Behandlung in ihrer belastenden Situation helfen.

Referenzen: Oettle et al., JAMA 2007; 297: 267; Neoptolemos et al., NEJM 2004; 350: 1200; Moore et al.; J Clin Oncol 2007; 25: 1960

Auflösung Titelbild

Es handelt sich um eine intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN). Typisch ist ein primär intraduktales Wachstum mit Ausbildung von Gangektasien, welche sich dann in der Bildgebung als zystische Veränderungen darstellen. Symptome entstehen durch eine passagere Verlegung des Pankreasganges durch den vom Tumor produzierten zähen Schleim. Häufig bleiben die Patienten jedoch asymptomatisch. Histologisch reicht das Differenzierungsspektrum vom Adenom bis zum invasiven Karzinom; in unserem Beispiel handelte es sich um ein IPMN mit Epitheldysplasien niedrigen Grades (s. Abb.). Unterschieden wird zwischen dem eher gutartigen Branch duct type und dem eher bösartigen Main duct Typ (vgl. dazu Tab 3 S. 7). In der Regel ist die Resektion die Therapie der Wahl.

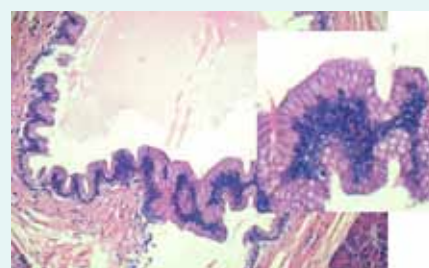


Abb.: Histologiebefund zum Fallbeispiel



Published in «American Journal of Surgery»

Operationsteam ist beste Prophylaxe

In der Viszeralchirurgie werden postoperative Wundinfekte in der Regel durch die patienteneigene Bakterienflora hervorgerufen. Wie eine prospektive Studie unserer Klinik zeigte, verhindern in erster Linie nicht zusätzliche Hygienemassnahmen, sondern ein diszipliniertes, gut eingespieltes Operationsteam solche klinisch relevanten Wundinfekte.

Hände waschen oder nicht ist in der Medizin längst keine Frage mehr. Mit grossem Aufwand werden vor kleinen oder grösseren Interventionen sowohl die Hände des Chirurgen wie auch die Inzisionsstelle beim Patienten nach genau definierten und über die Jahre überprüften Regeln desinfiziert. Diese Praktiken haben vor 150 Jahren die Medizin revolutioniert und sicherer gemacht. Trotzdem sind postoperative Wundinfekte heutzutage noch immer klinisch sehr relevant, führen zu verlängerten Hospitalisationen und erhöhten Kosten. Die Bakterienflora, die in infizierten Wunden gefunden wird, stammt praktisch ausschliesslich vom Patienten, insbesondere aus dessen Operationsfeld. Bei viszeralchirurgischen Eingriffen sind dies häufig gramnegative Bakterien wie zum Beispiel Klebsiellen oder E. coli, also Bakterien, die den Gastrointestinaltrakt und kaum die Haut kolonisieren.

Im Rahmen einer prospektiven Studie, welche an unserer Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin durchgeführt wurde, wollten wir patientenspezifische und operationsspezifische Risikofaktoren für postoperative Wundinfekte erheben. Zudem wollten wir den Einfluss der Hygienesdisziplin vom gesamten Operationsteam auf das Auftreten von Wundinfekten erfassen. Hierzu wurde mit Frau Brigitte Dubach, Leiterin Pflegedienst des Operationszentrums, und Frau Prof. Kathrin Mühlemann vom Institut für Infektionskrankheiten ein Score entwickelt. Ein unbeteiligter Beobachter beurteilte dazu zehn Kriterien wie z.B. Lautstärke im Operationssaal,

Anzahl Besucher, Anzahl beteiligtes Operationspersonal, eingehaltener Abstand zu den Operationstischen, Bewegung im Operationssaal. Da die Sterilität des Operationsgebietes zu jedem Zeitpunkt der Operation gewährleistet war, ist dieser Score mehr ein Surrogat für die Disziplin des gesamten Teams als ein Parameter für Kontaminationen. Gleichzeitig wurde untersucht, ob eine Ausweitung der heutigen Hygienestandards zusätzlich Wundinfekte verhindern kann.

Die Resultate der Studie zeigen Erstaunliches (s. Tabelle): Operationsspezifische Risikofaktoren sind deutlich relevanter als patientenspezifische. Bei unserer Population erreichte bei den patientenspezifischen Risikofaktoren nur der Body Mass Index statistische Signifikanz. Operationsspezifische Risikofaktoren wie die Operationszeit oder das Anfertigen einer Darmanastomose waren deutlich relevanter. Die Hygienesdisziplin wurde als Risikofaktor für einen Wundinfekt identifiziert. Der neu entwickelte Hygienescore zeigte signifikant höhere Werte bei Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Wundinfekt. Ob der erhöhte Score vorwiegend Abbild einer schwierigen Operation ist, welche naturgegeben mit einer Fokussierung auf operationstechnische Schritte verbunden ist, wird zur Zeit in einer Folgestudie untersucht. Zusätzliche Hygienemassnahmen konnten die Wundinfektrate nicht reduzieren. Da nur in Ausnahmefällen Erreger vom Operations-Personal auf den Patienten übertragen werden, erstaunte dieser Befund nicht.

Tabelle: **Multivariate Analyse von Risikofaktoren**

	Odds ratio	95% CI	P
Body Mass Index ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ vs. $> 30 \text{ kg/m}^2$)	1.975	1.220–3.197	0.006
Chirurg (Leitender Arzt vs. Oberarzt)	1.271	0.795–2.032	0.316
Operationsdauer ($\leq 3 \text{ h}$ → $> 3 \text{ h}$)	3.342	1.820–6.135	0.000
Hygienescore ($0 \rightarrow \geq 1$)	2.016	1.047–3.882	0.036
Darmanastomose	6.739	3.415–13.298	0.000

CI: Confidence interval

Mit der vorliegenden Studie konnten wir illustrieren, dass Sterilität und Hygiene nicht nur das Einhalten starrer Regeln durch einzelne Teammitglieder bedeutet, sondern vielmehr von der Leistung des gesamten Teams abhängt. Es ist anzunehmen, dass auch in anderen medizinischen Disziplinen ein Zusammenhang zwischen Teamleistung und Komplikationen aufgezeigt werden kann.

Die vorliegende Arbeit erschien im «American Journal of Surgery» unter dem Titel «Impact of intraoperative behavior on surgical site infections» (Autoren: Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V, Mühlemann K, Candinas D.)



Dr. med. Alain Schoepfer

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Gastroenterologie, derzeit post-doctoral fellow im Labor von Prof. Kathy McCoy am Farncombe Family Institute for Digestive Health Research, McMaster University, Hamilton, Canada
schoepf@mcmaster.ca



Letter from Hamilton

Natürliche Darmflora wirkt schützend im Typ1-Diabetes-Modell

Darmbakterien beeinflussen die Überreaktion des Immunsystems positiv. So können sie bei Mäusen Diabetes vom Typ1 über längere Zeit unterdrücken. Diese Erkenntnis führt nun zur intensiven Suche nach Art und Dosis von Darmbakterien, die allenfalls vor weiteren Immun-erkrankungen wie Morbus Crohn oder Multiple Sklerose schützen können.

Beim Typ1-Diabetes kommt die autoimmune Schädigung der Langerhans-Inseln des Pankreas durch einen Toleranzverlust gegen die Antigene der Insulin-produzierenden Beta-Zellen zustande. Die sogenannte NOD-Maus (Non-obese-diabetic) entwickelt auf der Basis von mehreren genetischen Veranlagungen spontan einen Typ1-Diabetes. Interessanterweise ist dabei die Diabetes-Entwicklung stark vom Hygienestatus abhängig: so entwickeln selektiv pathogenfreie NOD-Mäuse beschleunigt Typ1-Diabetes im Vergleich zu NOD-Mäusen mit «konventioneller» Darmflora, die damit offenbar vor der Diabetes-Entwicklung besser geschützt sind. Dieser Vorgang illustriert eindrücklich, dass nicht nur die genetische Veranlagung, sondern auch Umweltfaktoren dafür ausschlaggebend sind, wie und in welchem Umfang das Immunsystem auf körpereigene und körperfremde Strukturen reagiert. Diese Erkenntnis wurde erstmals Ende 1980 als «hygiene hypothesis» kommentiert und gilt nicht nur für den Typ1-Diabetes, sondern auch für die Pathogenese einer Vielzahl anderer Erkrankungen wie Morbus Crohn oder multiple Sklerose (s. Letter from Canada von Prof. Kathy McCoy, Viszerale Medizin 1/08)

Wir möchten nun herausfinden, durch welche Mechanismen die Kolonisierung mit Darmflora die Reifung und Regulierung des Immunsystems systemisch und mukosal beeinflussen kann. Da sich die Darmflora aus über 1000 bakteriellen Spezies zusammensetzt, leuchtet es ein, dass ein Modell mit wenigen und kontrollierbaren Variablen angewendet werden muss, um diese Frage zu evaluieren. Die Voraussetzungen zur Untersuchung des Einflusses spezifischer Bakterien auf das Immunsystem sind mit der keimfreien Animal Facility der McMaster University (Direktorin Prof. Kathy McCoy) gegeben. Wir arbeiten aktuell an folgenden Fragen: Welche Art von Bakterienkontakt vermittelt eine schützende Wirkung in diesen Mäusen? Reicht ein mehr oder weniger natürlicher Kontakt (per os)

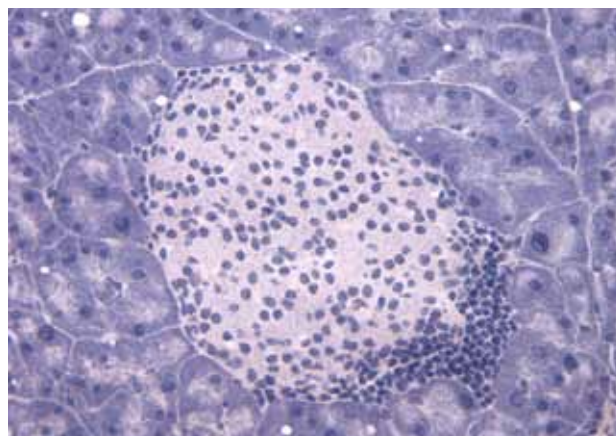


Abb: Pankreas-Insel einer 16 Wochen alten keimfreien NOD Maus (normale Blut-Glukose) mit lymphozytären Infiltraten 3 bis 6 Uhr (HE, 200x)

oder müssen die Bakterien in den Blutkreislauf gelangen? Was ist die minimale bakterielle Dosis für einen schützenden Effekt? Braucht es überhaupt lebendige Bakterien oder genügen auch abgetötete Bakterien? Letztere Frage ist von speziellem Interesse im Hinblick auf die Entwicklung eines «Bakterien-Cocktails» zur gezielten Beeinflussung von autoimmun-vermittelten Erkrankungen.

Zusammenfassend ermöglicht es nur das kontrollierte Umfeld einer keimfreien Maus-Einheit respektive einer Einheit mit spezifisch kolonisierten Tieren, den Einfluss von speziell ausgewählten Darmbakterien auf die Entwicklung des Immunsystems im Typ1-Diabetes-Modell zu untersuchen. Die eindrücklichen Resultate bezüglich Diabetes-Protektion bei spezifisch pathogenfrei kolonisierten Tieren motivieren uns, den genaueren Mechanismen auf den Grund zu gehen. Das Fernziel ist die gezielte Modulation des Immunsystems durch Darmbakterien (oder Teile davon) bei autoimmun-vermittelten Erkrankungen.



«Inbesondere bei der viszerale Perzeption gibt es noch vieles, das wir erst jetzt zu verstehen beginnen.»

PD Dr. med. Radu Tutuian

Verständnis jenseits der Säurehemmung

Langjährige klinische Erfahrung sowie sensitive Messinstrumente verhelfen Radu Tutuian zu neuen Erkenntnissen des Sodbrennens. Eine davon ist, dass Refluxbeschwerden nicht primär durch die Verätzung der Speiseröhre verursacht werden. Die USA wollten ihn für einen Lehrstuhl gewinnen. Der Familie und den Kindern zuliebe kehrte er jedoch in die Schweiz zurück und folgte dem Ruf ans Inselspital.

Sein nicht alltäglicher Name Radu Tutuian, der für seine rumänische Herkunft steht, macht die Nachforschung im Internet zum Kinderspiel. Sie führt geradewegs ins Gebiet der Gastroenterologie und dort zur Speiseröhre. Des Weiteren kommen in Einträgen öfter vor: die Universitätsklinik von Charleston in South Carolina und Professor Donald O. Castell, der in den USA gemeinhin als Mister Ösophagus bekannt ist. Die 91 wissenschaftlichen Publikationen, die der 38-jährige Tutuian unter seinem Namen oder als Co-Autor bereits publiziert hat, geben einem das Gefühl, auf die Fährte eines verbissen forschenden Mediziners, eines akribisch veranlagten Akademikers gestossen zu sein. Es sind dann die bescheidene Zurückhaltung und die geduldige Ader, die im persönlichen Kontakt als erstes auffallen. Mit konzentriertem Blick aus tief liegenden, blauen Augen unter hoher Stirn signalisiert er die Fähigkeit, vorurteilslos und genau zuhören zu können. Von sich selbst gibt er nur preis, wonach man ihn direkt befragt. Die Ruhe und Offenheit, die Tutuian ausstrahlt, sorgen alsbald für eine vertraute Atmosphäre, in der man sich gerne stundenlang unterhalten würde – wäre da nicht die stete Abrufbereitschaft über den Piepser. Und tatsächlich unterbricht dieser beim dritten Läuten das Gespräch definitiv.

Ganz am Ende der Begegnung gibt es einen Hinweis, wie Tutuian seine ruhige geduldige Lebensart mit dem rigoros fordernden Forschernaturrell unter einen Hut zu bringen weiss. In Brasov – zu Deutsch Kronstadt – wo er in der Nähe von grossflächigen, mit Gewässern durchzogenen Naturparks aufgewachsen ist, liebte er es zu angeln. Als jugendlicher Sportsfischer streifte er Flussläufen entlang und kehrte oft mit Bachforellen heim, weil er am fliessenden Wasser geduldiges Warten mit der fortwährenden Suche nach dem richtigen Fangort ideal zu kombinieren wusste.

Das entscheidende Erlebnis für die Berufswahl trug sich beim Spielen an einer Geburtstagsparty zu, als ein Schulkollege vom Baum stürzte, sich die Hand brach, zwei Stun-

den später jedoch mit eingegipstem Arm bereits wieder lachend ins Spiel eingriff, nachdem ihn im Spital der eigene Vater bestens verarztet hatte. «Mich hat als Neunjähriger diese effiziente ärztliche Behandlung bleibend beeindruckt», sagt Tutuian. Die elterlichen beruflichen Vorbilder mit Mathematik und Informatik konnten da nicht mithalten. «Bei der Informatik hätte ich den intensiven menschlichen Kontakt vermisst», ist Tutuian überzeugt.

In der klinischen Forschung mit Castell in den USA 1999 bis 2005 wuchs auch dank intensivem Patientenkontakt die Erkenntnis, dass die Refluxerkrankung – immerhin nach der nicht-infektiösen Diarrhö und dem Gallensteinleiden das dritthäufigste gastroenterologische Erkrankungsbild – in der Mehrheit keine Verätzung durch aufstossenden sauren Mageninhalt darstellt, sondern auf andere funktionelle Ursachen zurückzuführen ist. Neue diagnostische Verfahren, die Refluxepisoden mittels Widerstandsmessungen sehr verlässlich identifizieren, bringen weitere Erkenntnisse über die Ursachen der Refluxbeschwerden. Falls eine säurehemmende Therapie keine Linderung erbringt, kann so geklärt werden, ob die Beschwerden mit dem Reflux zusammenhängen oder nicht. «Für manche Patienten ist es erleichternd zu wissen, dass sie säurehemmende Medikamente gar nicht benötigen», erklärt Tutuian.

Die Suche nach den anderen Ursachen, die womöglich den muskelskelettalen Bereich betreffen, ist jedoch noch längst nicht abgeschlossen. Sie können ebenso mit Blähungen, Magenbrennen und dem Vollgefühl wie beim Reizmagen oder Reizdarm zusammenhängen. «Auf diesem Gebiet, insbesondere bei der viszerale Perzeption, gibt es noch vieles, das wir erst jetzt zu verstehen beginnen», meint Tutuian und spielt dabei auf das Gehirn im Darm, auf das enterale Nervensystem an. Er folgt mit der Bemerkung: «Dabei ist auch wichtig, die Interaktion Mensch-Darmflora besser zu verstehen.» Auf diesem Gebiet, das von Milliarden von Darmbakterien beeinflusst wird, hat Tutuian nun am Inselspital

Zum Greifen real

Der amerikanische, in der Schweiz lebende Maler Arthur Bates van Cleef malt die Dinge des Lebens zum Greifen nah realistisch. Das Bild «Out of Africa» ist zur Zeit in der Lifthalle Geschoss H unserer Abteilung für Viszerale Chirurgie und Medizin zu sehen. Seinen in Öl auf Leinwand gemalten Werken verleiht Arthur Bates van Cleef fotorealistische Qualität. Nicht einzig das täuschend Echte der einzelnen Darstellungen beeindruckt dabei, auch erhalten die Bildkompositionen oft eine dreidimensionale Tiefenwirkung, so dass der Betrachter das Gemalte von deren Originalvorlage kaum noch unterscheiden kann. Für seine Sujets lässt sich van Cleef durch den Alltag, die kleinen, oft belanglos erscheinenden Dingen des Lebens inspirieren.

Der New Yorker van Cleef, der seit über 20 Jahren in der Schweiz lebt, wurde 1945 in der amerikanischen Metropole geboren. Seine ausserordentliche Begabung für die Malerei wurde 1957 entdeckt und durch das Metropolitan Museum of Art mit einem Stipendium gefördert. 1964 bis 1968 bildete sich der Künstler im renommierten Pratt-Institut in New York weiter. Seit den 80er Jahren finden regelmässig Ausstellungen seiner Bilder im In- und Ausland statt. Von 1982 bis 1987 gestaltete van Cleef zahlreiche Wandgemälde für das North Shore University Hospital, Manhasset, in New York.

Arnalda Paggi, Kunstbeauftragte Inselspital



Arthur Bates van Cleef
«Out of Africa»

eine fruchtbare Zusammenarbeit mit Professor Andrew Macpherson gefunden (vgl. Letter from Hamilton S. 13).

Als bis heute einflussreichste Zwischenstation im Leben des Ösophagusforschers ist Chur zu erwähnen. Dorthin zog er während seines Studiums aus Bukarest, zunächst für zwei Austauschmonate, die er dann zu einem Jahr verlängerte. In der Notfallmedizin in Chur wusste er seine gute rumänische Ausbildung so umzusetzen, wie er es damals Zuhause nicht tun konnte. Und hier lernte er auch seine Frau kennen, so dass er nach Ende des Studiums 1997 in die Schweiz als Internist ans Basler Universitätsspital zurückkehrte. Zwei Jahre später ging er zur Weiterbildung zunächst nach Philadelphia und danach nach Charleston zu Professor Castell, als dessen Nachfolger er letztlich vor-

gesehen war. Massgebend für die dritte Rückkehr in die Schweiz – zunächst ans Universitätsspital Zürich, dann ans Kantonsspital Baden und jetzt ans Inselspital – war die familiäre Situation. «Unsere drei Töchter sind in der Schweiz besser aufgehoben, auch weil sie so in der Nähe der Grosseltern aufwachsen können», begründet Tutuian und gibt zu erkennen, dass er der Familie neben dem Beruf den grössten Wert beimisst. Daneben zählen noch die kurze Erholung auf dem Velo, die Geselligkeit bei einem feinen Essen und immer erwünscht die gute Kommunikation, die dann auch wieder den Patienten zugutekommt: «Ich habe einst gedacht, dass für die klinische Medizin das Wissen den höchsten Stellenwert hat. Doch es gibt auch die spürbaren Momente über die nichtverbale Kommunikation, die das Verstehen verbessern.» /chr

Provisorischer Veranstaltungskalender 2010

Interdisziplinäre Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital

Ort: Inselspital Bern, Hörsaal F Chirurgie, Zeit: 18:15 bis 20:00 Uhr mit anschliessendem Apéro.
Die Fortbildungsreihe wird durch die Nycomed AG unterstützt

«Red flags» in Viszeraler Chirurgie und Medizin

04. Februar 2010

Blut im Stuhl

18. März 2010

Gewichtsverlust

06. Mai 2010

Der Grosse Bauch

10. Juni 2010

Der «stabile» Patient

02. September 2010

Gefährliche Ärzte

28. Oktober 2010

Zurück aus dem Spital

Dezember 2010

9. De Quervain Lesung

Gastroenterologie – von der Forschung in die Praxis

26. Januar 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:00 Uhr

04. März 2010

Poliklinik Trakt 2 D517 18:00 Uhr

15. April 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:00 Uhr

20. Mai 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:00 Uhr

24. Juni 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:15 Uhr

16. September 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:00 Uhr

14. Oktober 2010

Kursraum I Kinderklinik 18:00 Uhr

25. November 2010

Poliklinik Trakt 2 D517 18:00 Uhr

Themen und Referenten werden noch bekannt gegeben

21. Berner Chirurgie Symposium

Ort: Inselspital Bern, Auditorium Ettore Rossi, Erdgeschoss Kinderklinik

05. November 2010

Evidence based surgery