

Anna Schuck

Dr. med.

Morphologische und biochemische Parameter als prädiktive Faktoren zur Bestimmung von Anastomosen- Komplikationen nach Pankreasresektion

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Jens Werner

Pankreasfisteln und Anastomoseinsuffizienzen stellen bei Resektionen des Pankreas nach wie vor aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität das größte Problem postoperativer Komplikationen dar. Neben technischen Problemen wie der Wahl der passenden Anastomose-technik, der notwendigen Erfahrung des Chirurgen und der Auswahl des richtigen Zeitpunkts der Operation bestehen auch patientenspezifische Risikofaktoren. Ein weiches und lipomatöses Pankreasgewebe, ein kleiner Pankreasgang, sowie ein intraoperativer Blutverlust von über 1000 ml gelten als gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten von Anastomosekomplikationen. Neben diesen makroskopischen Risikofaktoren, konnten jedoch noch keine auf molekularer Ebene der Pankreasgewebe gefunden werden. Einen wachsenden Stellenwert nehmen Dysregulationen von Mediatoren und Zytokinen ein.

In dieser Arbeit wurde untersucht, in wie weit sich die Resektionsränder der Pankreasgewebe nach Pankreaskopf- oder -linksresektion bei Patienten mit bzw. ohne Auftreten der zwei relevantesten Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz oder Pankreasfistel) unterschiedlich darstellen. Es wurde die Frage untersucht, in wie weit Patienten mit Pankreasfistel biochemisch andere Grundvoraussetzungen haben als Patienten ohne und ob sich biochemische Markerproteine finden lassen, die die Vorhersage einer erfolgreichen Anastomosenanlage erlauben.

Hierzu wurden in der chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg die nicht tumorös infiltrierte Resektionsränder von Patienten bei Pankreaskopf- und linksresektion intraoperativ entnommen und im Labor des Europäischen Pankreaszentrums mittels quantitativer Multiplexing-Proteinanalyse und Immunhistochemie, sowie in der Pathologie auf ihren histologischen Aufbau und Zusammensetzung untersucht. Es wurden zwei Gewebesammlungen gebildet: Eine Gruppe A mit Resektionsrand-Gewebe von Patienten ohne Anastomosekomplikationen und eine Gruppe B mit diesen.

1. Die orientierende histologische Untersuchung der Anatomie der Gewebe ergab einen höheren Fibrosegrad und höhere inflammatorische Aktivität, sowie weniger Verfettung in Geweben von Gruppe A im Vergleich zu Geweben von Gruppe B.
2. In der auf 38 selektive, mit der Wundheilung in Verbindung stehende, Biofaktoren quantitativ auswertenden biochemische Multiplexing-Analyse fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und B in 14 Biomarkern.

Innerhalb der Zytokine wurden höhere Konzentrationen in Gruppe A für: IL-6, IL-8, IL-12, GLP-1, MMP-1, MMP-2, MMP-3 und MMP-7 gemessen und im Vergleich zu Gruppe B niedrigere Konzentrationen für: IL-10, IL-17, TNF- α und GIP gemessen.

3. Die histologische und die biochemische Analyse korrelierten in großen Teilen in dem sich in beiden Analysen mehr Entzündungsaktivität, Entzündungsinfiltrat und proinflammatorische Biofaktoren in Gruppe A fanden.

4. In der immuno-histo-chemischen Validierungsstichprobe der biochemischen Ergebnisse der Multiplexing-Proteinanalyse zeigte sich IL-6 und IL-8 höher in Gruppe B und MMP-1 und MMP-2 höher in Intensität und Verteilung in Gruppe A.

Zusammenfassend scheinen demnach das histologisch höhere inflammatorische Infiltrat und die inflammatorische Aktivität, sowie die höheren Konzentrationen der Resektionsrandgewebe an proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-8 und das niedrigere antiinflammatorische IL-10 in Gruppe A für eine geringere Anastomosekomplikationsrate zu prädisponieren. Zudem war eine höhere Konzentration der Gewebe mit MMP-1, MMP-2, MMP-3 und MMP-7 mit einer besseren Heilungsrate, bzw. weniger Fistel-Formation assoziiert.

Als Biomarker wurde eine Substanz definiert, die ein objektiv messbarer Indikator für einen biologischen Prozess oder eine therapeutische Intervention darstellt. Die vorliegende Studie untersuchte das Vorliegen von morphologischen und biochemischen prädiktiven Faktoren für Anastomosekomplikationen (Anastomoseinsuffizienz und Pankreasfistel) nach Pankreasresektionen. Die Entwicklung eines intraoperativen Schnelltests zur Vorhersage der erfolgreichen Durchführung einer Anastomoseanlage würde helfen die intra- und postoperative Morbidität und Mortalität nach Pankreasresektionen zu senken, da Gegenmaßnahmen ergriffen werden könnten. Hierzu zählt ein erfahrener Chirurg, Sandostatin und gegebenenfalls der Verzicht auf eine Anastomose.

In Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie sind noch weitere Studien und die Entwicklung eines schnellen, vertrauenswürdigen und kosten-effizienten Vorhersagetests notwendig. Besonders die weitere Evaluation von Entzündungsmodulierenden Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen als potentielle Biomarker scheinen nach dieser Studie am vielversprechendsten.