

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Pankreaskopfresektion

1.1.1. Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple

Die klassische Whipple'sche Pankreaskopfresektion (partielle Duodenopankreatektomie) wurde zunächst von Kausch 1912 in Deutschland und 1935 in den USA von Whipple et al. für Malignompatienten entwickelt [^{1,2}].

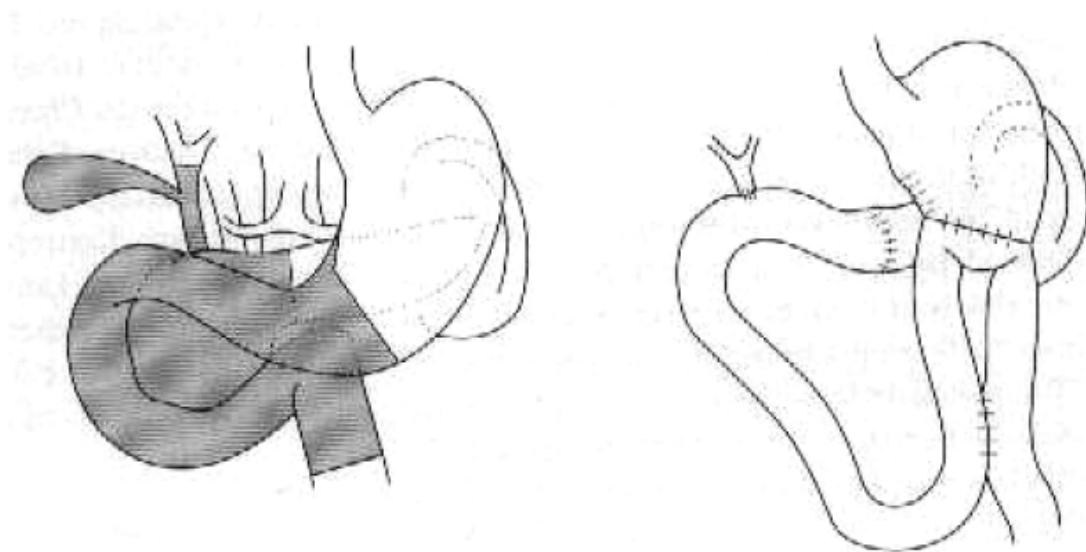


Abbildung 1: Resektionsausmass – Rekonstruktion bei klassischer Operation nach Kausch-Whipple [^{1,2}].

1.1.2. Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire

Die erste pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD) wurde 1944 von Kenneth Watson vorgestellt. Dieses Operationsverfahren fand jedoch keine Beachtung, bis es 1978 von Traverso (Seattle) und Longmire (Los Angeles) wieder eingeführt wurde. Die Vorteile wurden in einer Verbesserung der postoperativen Lebensqualität durch eine physiologische Nahrungspassage gesehen. Dieses Verfahren hat sich in den letzten Jahren als gleichwertiges Resektionsverfahren neben der klassischen Operation nach Kausch-Whipple etabliert [^{3,4}].

1.2. Epidemiologie der Pankreaskopfresektion

1.2.1. Häufigkeit

Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion gilt zur Zeit als Standardoperation bei periampullären Erkrankungen.

Nur in Ausnahmefällen wird noch eine Whipple´sche Operation durchgeführt [⁵].

Als Beispiel für die Häufigkeit der Durchführung dieser Operationsmethode dient der Jahresbericht des Universitätsklinikums Giessen von 2004. Daraus geht hervor, dass im Jahre 2004 30 pyloruserhaltende Pankreaskopfresektionen durchgeführt wurden und damit 173% mehr als im Vorjahr.

Dies lässt eine steigende Tendenz vermuten [⁶].

1.2.2. Indikationen

Die Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple sowie die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire werden bei Tumorerkrankungen des Bauchspeicheldrüsenkopfes bzw. des distalen Gallenganges und bei der chronischen Pankreatitis durchgeführt [^{1,2,3,4}].

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms beträgt 11 Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland, davon befindet sich in 60-70% der Fälle der Tumor im Pankreaskopf.

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Todesursache aufgrund eines bösartigen Tumors beim Mann und die fünfhäufigste bei der Frau.

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis beträgt 30 Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland.

1.3. Operationsmethode

1.3.1. Technik der pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion

Die Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire erfolgt durch Absetzen des Duodenums 2 cm distal des Pylorus mit kompletter Resektion des Duodenums, des Ductus choledochus, der Gallenblase, des Pankreaskopfes und Pankreashalses sowie des Processus uncinatus. Die Wiederherstellung der Passage erfolgt entweder durch eine Pankreatojejunostomie oder eine Pankreatogastrostomie, einer End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie und eine End-zu-Seit Pylorojejunostomie nach Roux-Y [3,4].

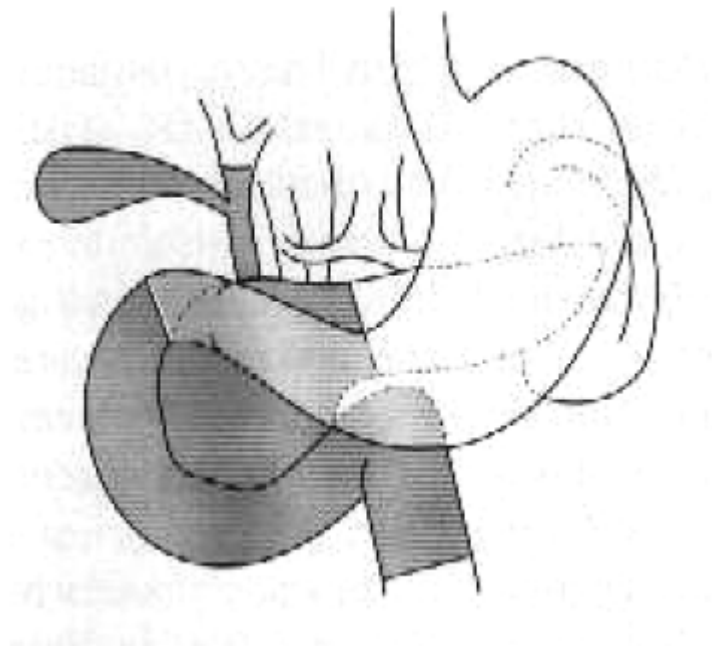


Abbildung 2: Resektionsausmass bei pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion [4,7].

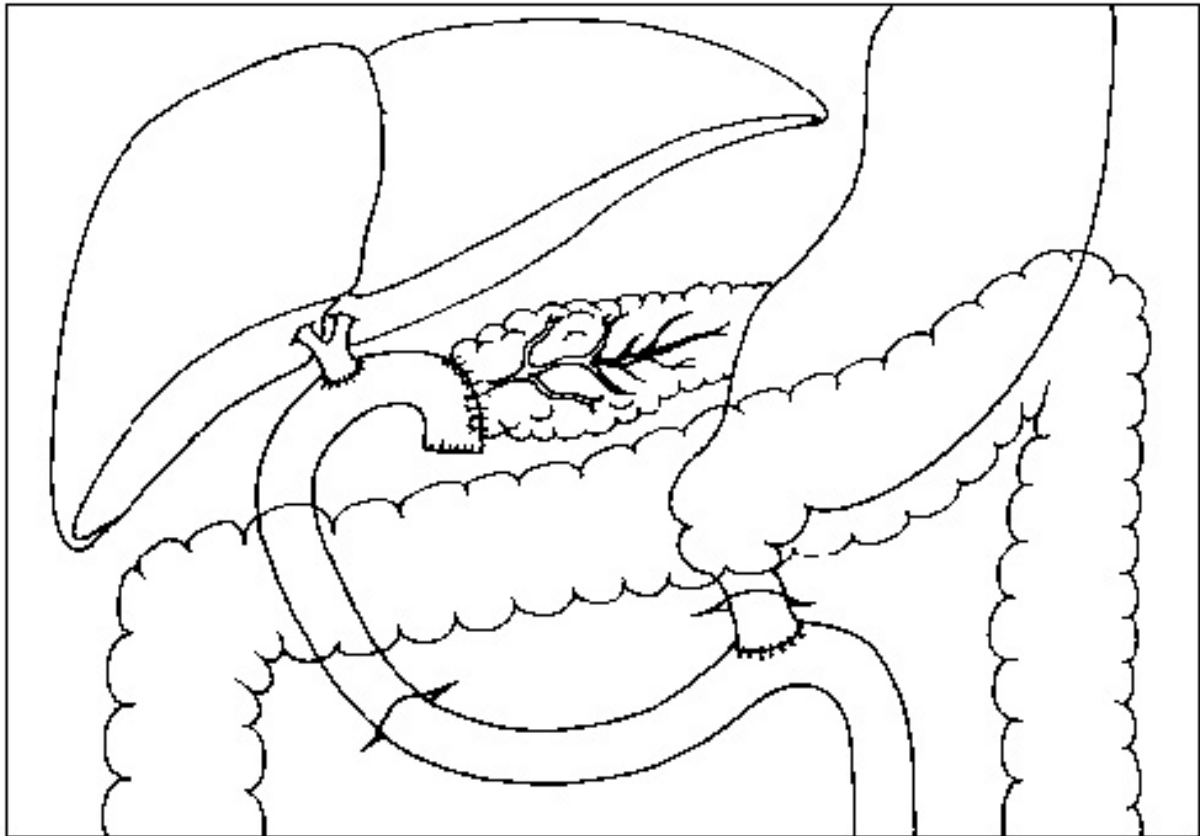


Abbildung 3: Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, die Rekonstruktion erfolgt hier mittels End-zu-Seit Pankreatojejunostomie, End-zu-Seit Hepatikojejunostomie und End-zu-Seit Pylorojejunostomie 50 cm distal der Pankreatojejunostomie [²²].

1.3.2. Unterschiede zur klassischen Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple

Bei der Operation nach Kausch-Whipple wird der Pankreaskopf, das Duodenum, der distale Gallengang inklusive der Gallenblase sowie ein Drittel des Magens entfernt.

Die Rekonstruktion des Gallenganges erfolgt über eine Hepatikojejunostomie, das Restpankreas wird über eine Pankreatikojejunostomie, der Magen über eine Gastrojejunostomie rekonstruiert (Abbildung 1) [^{1,2}].

Der Unterschied zur pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion liegt hierbei im Verlust der Pylorusfunktion. Durch den Erhalt des distalen Magens, des Pylorus und proximalen Duodenums bei der Operation nach Traverso und Longmire sollten die bei Magenresektion

beobachteten Komplikationen (Dumping, enterogastraler Reflux, Diarrhoe, Malnutrition, Vitamin B 12 Mangel und fehlendes Magenreservoir) vermieden werden. Weitere Vorteile wurden in der Verringerung der Inzidenz jejunaler Ulcera und einer Vereinfachung der Operation gesehen [7]. Die Operationsdauer, der durchschnittliche Blutverlust, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der postoperative Gewichtsverlust unterscheiden sich nicht signifikant zwischen beiden Operationstechniken bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms [8]. Die Magenentleerung kann unmittelbar postoperativ nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion verlängert sein. Dies kann durch Prokinetika, zum Beispiel Erythromycin, behandelt werden und stellt in der Regel kein Langzeitproblem dar. Die Magenentleerungsstörung kann zum Beispiel durch eine Pylorusdilatation vermindert werden [5].

1.4. Nichtinfektiöse Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion

1.4.1. Einteilung

Nichtinfektiöse Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion werden in der Literatur in schwere und in leichte Komplikationen eingeteilt [9].

1.4.2. Komplikationen

Ein großes Problem nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire stellt die Pankreasanastomoseninsuffizienz mit einer Inzidenz zwischen 7-16% dar [9,10,11], gefolgt von postoperativen gastrointestinalen Blutungen mit 3-11% [8,9,10,11].

Die postoperative Mortalität nach Anastomoseninsuffizienz liegt bei 1,2% und nach Blutungen bei 1,1 % [13].

Seltener treten postoperative intraabdominelle Hämorrhagien auf (2%). Lungenembolien wurden selten beobachtet (0%) [9].

Des Weiteren werden auch pulmonale Komplikationen beobachtet, hier treten besonders häufig Atelektasen (67%) und Pleuraergüsse auf (49%) [9], die mittels intensiven Atemtrainings und Thoraxdrainagen gut zu beherrschen sind.

Die bereits erwähnte Magenentleerungsstörung wurde bei 7-26% der Patienten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion beobachtet [5,9,10,12], eine deutliche Senkung der Inzidenz von 26% auf 11,5% konnte durch eine Pylorusdilatation in einer Studie erreicht werden [5].

Weitere Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen in 7% [9], Ileus in 3% [9], Galleleckage in 1-6% [8,9,10,12] und dislozierte Drainagen in 2% [9] der Fälle.

Sehr selten wurden Radikulopathien (1%) [9] und jejunale Torsionen (rund 1%) [11] beobachtet.

1.4.3. Relaparatomien

Die Rate von Relaparatomien aufgrund von Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion liegt zwischen 2-15% [8,9,11,12].

1.4.4. Mortalität

Die Mortalität nach Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire liegt zwischen 1-6% [8,10,12]. Sie unterscheidet sich nicht signifikant von der Mortalität nach der klassischen Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple [8].

In einer Studie von Trede et al. wurde beschrieben, dass die Mortalität bei Auftreten einer Pankreasanastomoseninsuffizienz (4% der Patienten) auf 1,2% anstieg und nach Blutungen (7% der Patienten) eine Mortalität von 1,1% vorlag [13].

Das zeigt, dass schwere Komplikationen die Mortalitätsrate erhöhen können.

1.5. Bakterielle Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion

1.5.1. Nosokomiale Infektionen

1.5.1.1. Allgemeine Prävalenz

Trotz großem Fortschritt in der Intensivmedizin, Hygiene, chirurgischen Operationstechniken und dem universellen Einsatz einer Antibiotikaphylaxe stellen nosokomiale Infektionen ein schwerwiegendes klinisches Problem für die Morbidität, Mortalität, Dauer des stationären Aufenthaltes sowie für die Kosten der Behandlung dar.

Die Inzidenz von nosokomialen Infektionen liegt in Deutschland zwischen 3,5-9%, auf Intensivstationen sogar zwischen 15-46% [^{14,15,16,17}]. Der entscheidende Risikofaktor hierfür ist die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation [¹⁸]. Hier treten Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis gehäuft auf [¹⁹].

1.5.1.2. Risikofaktoren

Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von bakteriellen Infektionen sind ein reduzierter allgemeiner Gesundheitszustand (APACHE II-Score), ein hohes Lebensalter, kardiovaskuläre und maligne Begleiterkrankungen, Diabetes mellitus sowie Erkrankungen der Leber und Niere [^{19,20}]. Nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen tritt eine Kombination mehrerer Risikofaktoren auf und zusätzlich operativer Stress.

Häufige Erreger der bakteriellen Infektionen nach viszeralchirurgischen Eingriffen sind *Escherichia coli* und *Enterokokken* [^{14,20}]. Abstriche bei 355 Patienten mit postoperativer Peritonitis ergaben zu 51% *Escherichia coli*, zu 30% *Enterokokken* und zu 25% *Bacteroides fragilis* [²⁰].

1.5.2. Bakterielle Translokation als Ursache für nosokomiale Infektionen

1.5.2.1. Definition

Als bakterielle Translokation wird die Passage von Bakterien und ihren Produkten zu extraintestinalen sterilen Orten, zum Beispiel die freie Bauchhöhle und das Blut- und Lymphsystem, durch eine intakte Barriere definiert [23], sowie die Veränderung eines andernfalls physiologischen Mechanismus der intestinalen Antigenaufnahme durch das Immunsystem [24]. Der vermutete Ausgangsort für die bakterielle Translokation ist das Kolon, da dort die Bakteriendichte mit 10^9 - 10^{11} Keimen/g Darminhalt am höchsten ist. Die Translokation wird als entscheidender Mechanismus in der Pathogenese von bakteriellen Infektionen angesehen [25,26,27,28].

Es erfolgt eine Einteilung in obligat pathogene Keime, wie zum Beispiel *Shigellen* und *Salmonellen*, die mit Hilfe von bakteriellen Faktoren wie Toxinen die intakte Darmbarriere überwinden können [29,30] und in fakultativ pathogene Keime, wie zum Beispiel *Escherichia coli* und *Enterokokken*, die eine Translokation erst durch eine vermehrte Permeabilität der Darmbarriere induzieren [20,31].

1.5.2.2. Transportmechanismus

Die intestinale Epithelschicht wird entweder parazellulär, über die engen Zwischenzellverbindungen [32] oder transzellulär, indem die Bakterien das bakterizide Milieu in der Zelle überleben [33], überwunden. Der weitere Transport erfolgt wiederum lymphogen oder hämatogen, da die Bakterien nach Operationen zumeist in den mesenterialen Lymphknoten und später auch im Blut, Milz oder Leber kultiviert werden können [34,35]. Jedoch ist auch eine dritte Variante möglich, die direkte Migration in die freie Bauchhöhle [36].

1.5.2.3. Abwehrmechanismen

Zur bakteriellen Translokation kann es kommen, wenn die mikrobiellen, mechanischen oder immunologischen Faktoren der intestinalen Barriere oder die protektiven Faktoren der Darm-Leber-Achse ausfallen. Die einzelnen Faktoren sind in der folgenden Tabelle aufgelistet (Tabelle 1).

mikrobiell	mechanisch	immunologisch	Darm-Leber-Achse
- Mikroflora	- Mukosa	- sekretorische Immunglobuline	- Gallensäure
- Kolonisationsresistenz	- Magensäure	- Darm-assoziiertes Lymphgewebe	- Retikuloendotheliales System
	- Epithel		
	- Peristaltik		
	- „tight-junctions“		

Tabelle 1: Physiologische Abwehrmechanismen gegen bakterielle Translokation.

1.5.2.4. Risikofaktoren

Zudem spielen folgende Risikofaktoren eine wesentliche Rolle: intestinale bakterielle Überwucherung, Mangel der Immunabwehr, erhöhte Permeabilität oder Schäden der Schleimhautbarriere. Gehäuft auftretende bakterielle Translokationen werden bei entzündlichen Darmerkrankungen [37], Antibiotikatherapie [38], intestinalen Obstruktionen [36], Infektionen [39], abdominalchirurgischen Eingriffen [35], langem Aufenthalt auf der Intensivstation [40], Ischämie [41] und Malnutrition [42] sowie bei totaler parenteraler Ernährung [26] beobachtet.

1.5.2.5. *Therapeutische Möglichkeiten*

Als Möglichkeit der Bekämpfung von bakterieller Translokation stehen frühzeitige enterale Ernährung und selektive Darmdekontamination bzw. Antibiotikaprophylaxe zur Verfügung. Da eine fehlende enterale Ernährung postoperativ bereits nach zwölf Stunden eine Atrophie der Darmmukosa, die auch durch parenterale Ernährung nicht verhindert werden kann, und eine verminderte Barrierefunktion der Mukosa verursacht, wird eine enterale Ernährung aufgrund von erfolgreichen Studien frühzeitig empfohlen [43].

Die selektive Darmdekontamination beinhaltet eine gezielte Reduktion der bakteriellen Kolonisation von potentiell pathogenen, vor allem gramnegativen Bakterien im Gastrointestinaltrakt durch die orale Gabe von Antibiotika. Die Verabreichung von Polymyxin, Tobramycin und Amphotericin B kann bereits nach zehn Tagen die orale und rektale Kolonisation von pathogenen (gramnegativen) Keimen auf 0-5% senken [18].

Die Kosten für die selektive Darmdekontamination liegen bei etwa 30 Euro pro Tag und Patient. In Meta-Analysen an chirurgischen Patienten konnte jedoch durch selektive Darmdekontamination die Gesamt-Infektionsrate und die Mortalität nicht gesenkt werden.

1.5.3. Inzidenz von bakteriellen Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion

Pankreaskopfresektionen sind noch immer mit relativ hohen postoperativen Infektionsraten assoziiert, sie liegen bei 46-57% [9,10].

Ungeachtet der Operationstechnik –pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion oder Whipple-Operation nach Kausch-Whipple – entwickeln bis zu 10% der Patienten intraabdominelle Abszesse, sowie 1-14% der Patienten Fisteln [8,9,11,12].

Besonders schwere Infektionen wie Pneumonie werden bei 9% [9] und Sepsis bei 2-13% der operierten Patienten beobachtet [9,10].

Zudem entwickeln 10-21% der Patienten Wundinfektionen [^{9,10,12}] und 10% der Patienten Harnwegsinfektionen [⁹], sowie weitere 5% der Patienten Cholangitiden [¹²].

Selten wurden Infektionen des Zentralvenenkatheters (5%) [⁹], Thrombophlebitiden (1%) [⁹] und Pankreatitiden (2%) [¹²] beobachtet (Tabelle 2). Treten andere Komplikationen wie Pankreasfisteln oder Magenentleerungsstörungen auf, steigt die Zahl der Infektionen deutlich [²¹].

Infektionen	Inzidenz
Wundinfektion	10-21 %
Fisteln	1-14%
Sepsis	2-13%
Abszesse	2-10%
Harnwegsinfektionen	10%
Pneumonie	9%
Bakteriämie	5%
Infektionen des Zentralvenenkatheters	5%
Cholangitis	5%
Pankreatitis	2%
Thrombophlebitis	1 %

Tabelle 2: Inzidenz von bakteriellen Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopf resektion (Literaturangaben).

Die Haupterreger der beobachteten Infektionen sind *Enterokokken* und *Escherichia coli*, die durch bakterielle Translokation in mesenteriale Lymphknoten und das Blut gelangen [^{10,20}].

1.6. Präbiotika und Probiotika: Definition und Wirkungsmechanismus

1.6.1. Präbiotika

Präbiotika (Ballaststoffe) sind nicht verdaubare Nahrungsbestandteile, die selektiv das Wachstum und die Aktivität von einem oder mehreren Bakterienstämmen im Kolon stimulieren und so dem Menschen nutzen [^{44,45}]. Nach Gibson et al. sind folgende drei Aspekte für die Definition von Präbiotika wichtig: Verdauungsresistenz, Fermentation im Kolon durch die Mikroflora und gesundheitsfördernde Wirkung durch selektive Effekte auf die Mikroflora [⁴⁵]. Diese Ballaststoffe werden von natürlichen Darmbakterien zu Omega-3-Fettsäuren umgebaut [⁴⁶], die wiederum die Darmmembran stabilisieren. Weiterhin erhöhen Präbiotika die Stuhlmasse und senken den Druck im Kolon. Nach Verabreichung von Ballaststoffen wurde ein positiver trophischer Effekt durch eine Steigerung der DNA-Synthese der Enterozyten, der intestinalen Masse und der absorptiven Funktion nachgewiesen [³⁵].

Kontrollierte klinische Studien zur Untersuchung des Effektes von Präbiotika auf die Inzidenz von postoperativen Infektionen wurden bisher nicht veröffentlicht.

1.6.2. Probiotika

Als Probiotika werden Produktpräparationen mit lebenden, definierten Mikroorganismen in ausreichender Anzahl bezeichnet, die die Mikroflora in einem Kompartiment des Wirts verändern und dadurch positive Effekte auf die Gesundheit ausüben [⁴⁷].

Der Gastrointestinaltrakt eines gesunden Menschen beherbergt rund 1,5 kg Mikroorganismen, diese bilden ein wichtiges Organ, das für folgende drei Aufgaben verantwortlich ist:

Kolonisationsresistenz, Immunmodulation und Beitrag zur Ernährung (Fettsäuren) [⁴⁸].

So wurde bereits im 19. Jahrhundert von Mikrobiologen herausgefunden, dass die Mikroflora eines gesunden Individuums sich von derer eines Kranken unterscheidet. Diese Mikroflora

des Gesunden wurde Probiotika genannt, bedeutend „für das Leben“ [49].

Heute werden Probiotika als Joghurt, Milch oder andere fermentierte Nahrung zu sich genommen.

Probiotika sind in der Lage, die Darmmotilität zu steigern und eine Stabilisation der intestinalen Barriere durch Ernährung der Enterozyten, durch die Produktion von Omega-3-Fettsäuren sowie durch die Stimulation der Schleimsekretion [50] und der Phosphorylation von Aktinin und Occludin in tight junctions [51] zu bewirken.

Probiotika fördern außerdem das kongenitale Immunsystem über Induktion von Interleukin-10 [52], Hemmung von T₁-Helferzellpopulationen durch dendritische Zellen [53], Makrophagenaktivierung, Stimulation der Ig-A Sekretion und Steigerung der Neutrophilen mit einer Reduktion von inflammatorischen Zytokinen [54,55] und Produktion von transforming-growth-factor-beta [55,56].

Um die Verträglichkeit von Probiotika zu untersuchen, erhielten gesunde, freiwillige Probanden für 30 Tage *Lactobacillus rhamnosus*. Es wurde eine deutliche Steigerung der anaeroben und aeroben Bakterien im Stuhl mit einem Abfall von Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor-alpha nachgewiesen. Zudem traten keine Nebenwirkungen auf, und die Verträglichkeit war gut [57].

Die therapeutische Spannbreite von Probiotika in einer Rezension von Parvez S. et al. zusammengefasst [49]. Sie reicht von positiven Effekten bei Diarrhoe, Laktoseintoleranz, hepatischer Enzephalopathie, Arthritis, HIV, Allergie [61], Hypertonus, Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie, Calciumstoffwechselstörungen über Harnwegsinfektion, vaginale Infektionen, *Helicobacter pylori*-Gastritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Reiz-Darm-Syndrom. Jedoch treten diese teilweise nur bei täglicher Einnahme und ausreichend hoher Konzentration auf und unterliegen

individuellen Reaktionen. Diese Effekte soll die folgende Übersicht veranschaulichen (Flowchart 1). Die Wirkmechanismen von Probiotika legen nahe, dass Probiotika bakterielle Infektionen, die von Darmbakterien verursacht werden, vermieden werden können.

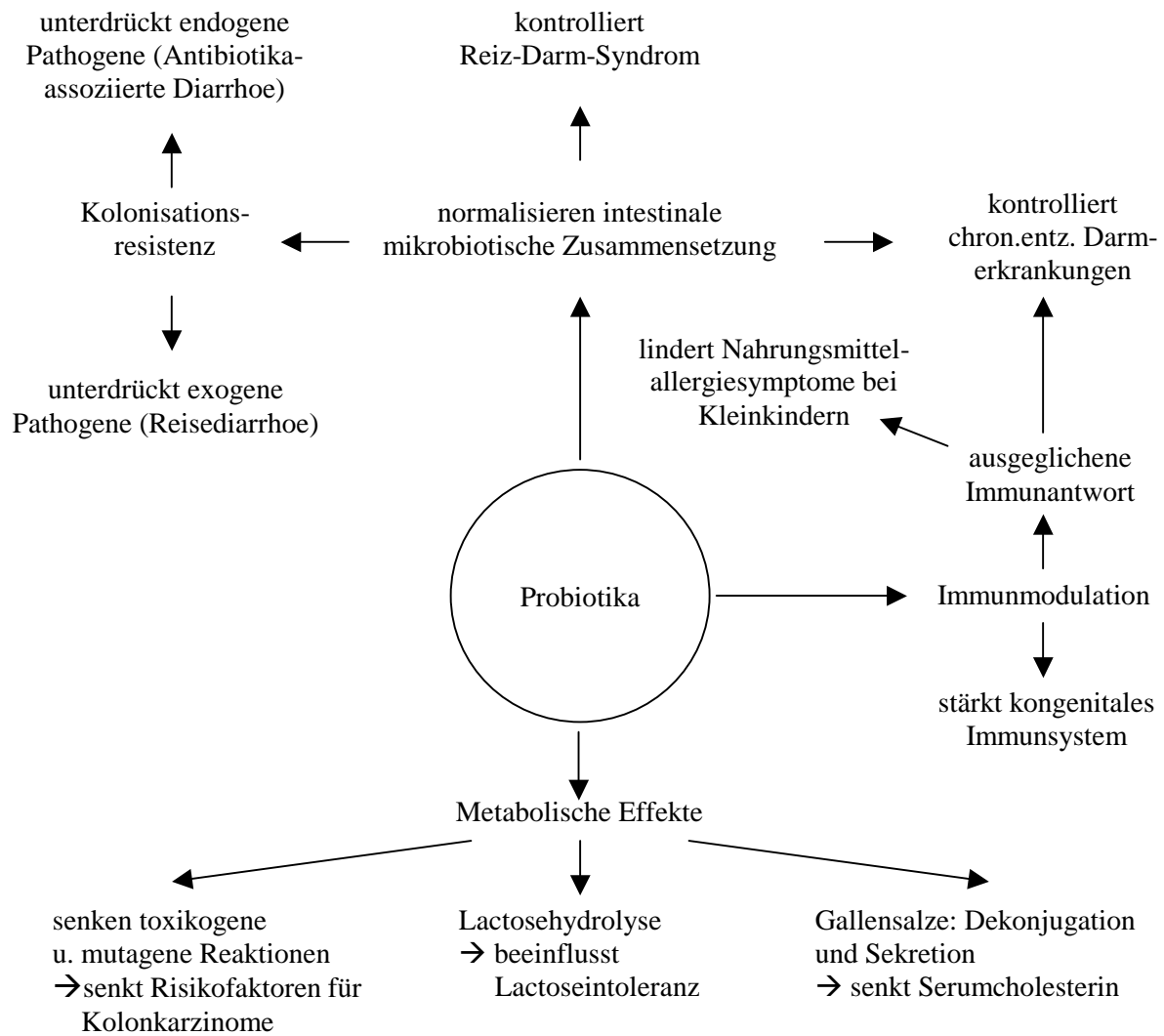
Bisher wurden bereits zwei randomisierte Studien mit Patienten nach visceralchirurgischen Eingriffen sowie nach Lebertransplantation durchgeführt, die eine signifikante Reduktion der Infektionsrate bei einer Verabreichung von einer Kombination mit einem Lactobacillenstamm (*Lactobacillus plantarum* 299) und einem Ballaststoff aufwiesen im Vergleich zur parenteralen und enteralen Ernährung ohne Prä- und Probiotika [^{58,59}].

Eine weitere Studie an Ratten, die simultan einer Leberresektion und Kolonanastomose unterzogen wurden, ergab, dass eine orale Gabe von Probiotika die bakterielle Konzentration in mesenterialen Lymphknoten, Leber, Milz und Pfortaderblut senken konnte im Vergleich zu alleiniger Gabe von herkömmlichen Rattenfutter [⁶⁰].

Bei den oben genannten Studien wurden jeweils ein Probiotikastamm und ein Präbiotikum verwendet. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Kombination verschiedener Probiotikastämme synergistisch wirken kann [^{62,66}]. Deshalb wurden verschiedene probiotische Spezies zunächst auf ihre Wirksamkeit untersucht [⁶²].

Es waren lediglich acht der untersuchten Bakterienstämme in der Lage, den Transport durch den Gastrointestinaltrakt zu überleben und antimikrobielle Substanzen zu produzieren. Von diesen acht untersuchten Stämmen wurden vier ausgewählt: zwei *Lactobacilli* (*Lactobacillus paracasei subspecies paracasei* und *Lactobacillus plantarum* 236), ein *Leuconostoc* (*Leuconostoc mesenteroides*) und ein *Paediococcus* (*Paediococcus pentosaceus*).

Diese wurde mit vier für ihre hohe Bioverfügbarkeit bekannten Ballaststoffen (Betaglukan, Inulin, Pectin und resistente Stärke) angereichert [63,64]



Flowchart 1: Wirkung der Probiotika auf den menschlichen Organismus [49].

1.6. Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung der Arbeit war die Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Kann die Inzidenz von nosokomialen bakteriellen Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion durch die Gabe einer Kombination mehrerer Prä- und Probiotika vermindert werden?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie an Patienten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion durchgeführt. Die Studiengruppe erhielt prä- und postoperativ eine Kombination verschiedener Prä- und Probiotika. Eine Kontrollgruppe erhielt lediglich die Präbiotika.

Primärer Studienendpunkt war die postoperative bakterielle Infektionsrate innerhalb der ersten 30 Tage.