

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

**Evaluation verschiedener  
Operationstechniken bei Patienten mit  
chronischer Pankreatitis**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von  
Stefanie Duderstadt  
aus Göttingen

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Birth  
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. D. Finas

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, 16. Oktober 2008

gez. Prof. Dr. med. W. Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Die chronische Pankreatitis</b>	<b>3</b>
1.1.1 Klassifikation	3
1.1.2 Epidemiologie	4
1.1.3 Ätiologie	5
1.1.4 Pathogenese	6
1.1.5 Klinik und Verlauf	8
<b>1.2 Diagnose</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Therapie</b>	<b>12</b>
1.3.1 Konservative Therapie	12
1.3.2 Operative Therapie	14
<b>2 PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Patienten</b>	<b>17</b>
2.1.1 Patientenkollektiv	17
2.1.2 Charakterisierung der Studienpopulation	18
<b>2.2 Methoden</b>	<b>21</b>
2.2.1 Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung	21
2.2.2 Befragung	21
2.2.3 Fragebögen	22
2.2.4 Lebensqualität	22
2.2.5 Statistik	24
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Die Operation</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Komplikationen</b>	<b>26</b>

3.2.1	Intra- und postoperative Komplikationen	26
<b>3.3</b>	<b>Schmerzfreiheit</b>	<b>27</b>
<b>3.4</b>	<b>Exokrine Insuffizienz</b>	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>29</b>
<b>3.6</b>	<b>Gewicht</b>	<b>30</b>
<b>3.7</b>	<b>Arbeitsunfähigkeit</b>	<b>30</b>
<b>3.8</b>	<b>Lebensqualität</b>	<b>30</b>
<b>3.9</b>	<b>Einflussgrößen auf die Lebensqualität und den Schmerzscore</b>	<b>32</b>
3.9.1	Der Nachbeobachtungszeitraum	32
3.9.2	Alkoholkonsum	33
3.9.3	Vorerkrankungen	34
3.9.4	Exokrine Insuffizienz	34
3.9.5	Diabetes mellitus	35
3.9.6	Schmerzen	35
3.9.7	Analgetikatherapie	36
3.9.8	Andere	37
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>56</b>
<b>ANHANG</b>		<b>62</b>
	<b>Fragebogen der EORTC</b>	<b>62</b>
	<b>Der Schmerzscore</b>	<b>64</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>65</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CP	chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
FFP	fresh frozen plasma, gefrorenes Frischplasma
JÜR	Jahresüberlebensrate
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
QLQ C-30	Quality of Life Questionnaire Core 30
SD	Standard Deviation
TK	Thrombozytenkonzentrat
UK-SH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VAS	Visuelle Analogskala
vs	versus
WHO	World Health Organization

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	Seite 20
<b>Tab. 2</b>	Aufenthalte, Transfusionen und Analgetika	Seite 25
<b>Tab. 3</b>	Postoperative Komplikationen	Seite 27
<b>Tab. 4</b>	Schmerzscore	Seite 28
<b>Tab. 5</b>	Schmerzscore für Patienten nach dem Frey - Verfahren	Seite 28
<b>Tab. 6</b>	Erfassung der Lebensqualität: Funktionsskalen	Seite 31
<b>Tab. 7</b>	Erfassung der Lebensqualität: Symptomskalen	Seite 31
<b>Tab. 8</b>	Einfluss der Länge des Follow-up - Zeitraums auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 32
<b>Tab. 9</b>	Einfluss des Alkoholkonsums auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 33
<b>Tab. 10</b>	Einfluss von Vorerkrankungen auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 34
<b>Tab. 11</b>	Einfluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 34
<b>Tab. 12</b>	Einfluss eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 35
<b>Tab. 13</b>	Einfluss von stärkeren Schmerzen auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 36
<b>Tab. 14</b>	Einfluss von präoperativ hochpotenten Analgetika auf den Schmerzscore und die Lebensqualität	Seite 36
<b>Tab. 15-17</b>	Vergleich von Studienergebnisse: OP nach Frey und OP nach Whipple	Seite 45-46

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Die chronische Pankreatitis**

Die chronische Pankreatitis (CP) ist ein entzündlicher Prozess, der zu einer zunehmenden und irreversiblen Schädigung der Parenchymfunktion führt. Die beiden Hauptmanifestationen sind rezidivierende abdominelle Schmerzattacken und progrediente Insuffizienz der endokrinen und exokrinen Organfunktion. Die CP ist ein inhomogenes Krankheitsbild, das nur schwer als einheitliche Entität zu verstehen ist. In einem Übersichtsartikel heißt es, die CP sei bis jetzt ein rätselhafter Prozess unsicherer Pathogenese, unvorhersehbaren klinischen Verlaufs und unklarer Behandlung (Steer et al., 1995).

Den pathophysiologischen Vorstellungen entsprechend haben sich verschiedene chirurgische Behandlungsstrategien durchgesetzt, deren Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit erstmals für die Patienten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie ausgewertet und miteinander verglichen werden.

### **1.1.1 Klassifikation**

Solange bei Ätiologie und Pathogenese von Krankheitsbildern erhebliche Kenntnislücken bestehen, ist auch eine einheitliche Klassifikation schwierig (Singer, 1989). 1963 wurde anlässlich eines internationalen Symposiums in Marseille erstmals eine Klassifikation der Pankreatitis vorgenommen, die im März 1984 - ebenfalls in Marseille- aktualisiert wurde. Sie unterscheidet eine akute von einer chronischen Pankreatitis mit der Sonderform der chronisch-obstruktiven Pankreatitis. Die Definition umfasst klinische und histologische Kriterien. Klinisch ist die CP durch rezidivierende oder persistierende abdominelle Schmerzen und Zeichen der Pankreasinsuffizienz charakterisiert, ein schmerz- oder beschwerdefreier Verlauf ist aber ebenfalls möglich. Das histomorphologische Bild ist durch unregelmäßige Sklerosierungen mit konsekutiver Zerstörung und permanentem Verlust des exokrinen Drüsengewebes gekennzeichnet, die fokal, segmental oder diffus auftreten können. Diese Veränderungen sind von dilatativen Veränderungen des Pankreasgangsystems unterschiedlichen Ausmaßes

begleitet, bei deren Entstehung Steine, Strikturen und Proteinniederschläge ursächlich eine Rolle spielen. Darüber hinaus wird in der Klassifikation auf das Vorhandensein von Fibrosen, Nekrosen und Pankreasgangsteinen eingegangen. Der erwähnten obstruktiven Form der CP liegt immer eine mechanische Obstruktion zu Grunde, die dauerhaft über eine Fibrosierung zu einer diffusen Parenchymatrophie führt. Nach Beseitigung des obstruierenden Agens ist diese Sonderform der Erkrankung grundsätzlich reversibel (Singer et al., 1985).

Im Gegensatz zu den histomorphologischen Kriterien der Marseille-Klassifikation steht die 1983 auf einem internationalen Workshop in Cambridge erstellte Klassifikation mittels bildgebender Verfahren. Dabei werden nach Anzahl der befallenen Gangäste in der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) und pathologischen Befunden in Computertomographie oder Sonographie vier Grade der CP unterschieden. Die ausgeprägte Form Grad 4 entspricht dabei einem Befall von über drei Seitenästen und des Ductus Wirsungianus sowie dem zusätzlichen Auftreten von Zysten > 10 mm Durchmesser, Kalkuli oder Strikturen in der ERCP (Sarner, 1984).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die CP ist mit einer Inzidenzrate von 4/100 000/Jahr und einer Prävalenz von 13/100 000 eine eher seltene Erkrankung (Etemad und Whitcomb, 2001). Lankisch gibt für Norddeutschland eine Inzidenz von 6,41/100 000/Jahr an (Lankisch, 2002). Eine japanische Studie gibt Prävalenzen von 45/100 000/Jahr bei Männern und 12,4/100 000/Jahr bei Frauen an (Tandon et al., 2002). Die hohe Prävalenz kann auf regionale Unterschiede zurückgeführt werden, andererseits auch auf eine verbesserte Diagnostik mittels bildgebender Methoden (Hammer H et al 2006). Der Altersgipfel liegt in Norddeutschland zwischen 45 und 54 Jahren, es sind überwiegend Männer betroffen (Lankisch, 2002; Izbicki et al., 1997). Andere Studien unterscheiden einen Altersgipfel nach Ätiologie in eine alkoholinduzierte Form mit einem Gipfel bei 36,2 Jahre und eine nicht-alkoholinduzierte Form mit einem Erkrankungsmaximum mit 30 Jahren (Ammann et al., 1984).



### 1.1.3 Ätiologie

Lange Zeit ging man davon aus, dass chronischer Alkoholkonsum zum Entstehen einer CP führt. Exzessiver Alkoholkonsum allein führt jedoch weder beim Tier noch beim Menschen zu einer CP. Es müssen weitere, bisher nicht sicher identifizierte genetische oder umweltliche Faktoren vorhanden sein, ehe eine alkoholtoxische CP entsteht, denn nur weniger als 10 % aller schweren Alkoholiker entwickeln eine CP (Etemad und Whitcomb, 2001). Dennoch wird ein Großteil der Fälle ätiologisch auf einen Alkoholmissbrauch zurückgeführt, wobei die Daten je nach Studie zwischen 55 % und 80 % variieren (Foitzik und Buhr, 1997; Etemad und Whitcomb, 2001; Lankisch et al., 2002). Die verbleibenden Anteile werden als idiopathisch, da unbekannter Ursache klassifiziert (Lankisch, 2002).

Es wurde das TIGAR-O Klassifikations-System der ätiologischen Risikofaktoren erstellt, nach dem toxisch-metabolische, idiopathische, genetische und autoimmune Faktoren sowie rezidivierende akute und obstruktive Pankreatitiden ursächlich bei der Entstehung einer CP eine Rolle spielen (Etemad und Whitcomb, 2001).

Alkohol wird als wichtigster Co-Faktor bei der Entstehung der CP angesehen. Im Tierexperiment führt er in Kombination mit eiweißreicher sehr fettarmer oder besonders fettreicher Ernährung zu einer massiven Stimulation des exokrinen Pankreas und dadurch zu einer manifesten Parenchymschädigung (Foitzik und Buhr, 1997; Hammer H. et al., 2006). Auch Zigarettenrauch muss als unabhängiger Risikofaktor betrachtet werden, der die Wahrscheinlichkeit, an einer CP zu erkranken, um den Faktor 7,8-17,3 erhöht (Etemad und Whitcomb, 2001; Hammer H. et al., 2006).

Im Jahr 1996 wurde eine hereditäre Form der CP mit Mutation auf dem langen Arm des Chromosom 7 entdeckt, dessen Gen für das kationische Trypsinogen kodiert (Whitcomb et al., 1996). Durch die Punktmutation könnte die inaktive Protease-Vorstufe autoaktiviert werden oder aber das aktive Trypsin vor dessen proteolytischen Abbau geschützt werden und so zu einer Autodigestion des Pankreas führen (Whitcomb et al., 1996; Lankisch und Layer, 2000). Des Weiteren ließen sich Varianten des Trypsininhibitors SPINK-1 und dem „cystic

fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) nachweisen, der auch bei der Mukoviszidose mutiert ist. SPINK-1 und CFTR-Mutanten zeigten sich aber auch in Fällen einer alkoholischen Pankreatitis. Insgesamt lassen sich bei 20-25 % der erkrankten Patienten risikoreiche genetische Veränderungen nachweisen. Eine genetische Untersuchung wird empfohlen, wenn eine positive Familienanamnese vorliegt oder sich die Erkrankung bereits im Kindesalter manifestiert (Keim, 2005).

Die autoimmune Pankreatitis kann isoliert und im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen auftreten. Sie zeigt im Vergleich zu anderen Formen der CP in Entzündungs- und Fibrosearealen eine andere Zusammensetzung der Kollagenfasern (Song et al., 2005).

Klinisch wurde wiederholt der Verlauf einer akuten alkoholtoxischen Pankreatitis in eine CP beobachtet und ein möglicher Übergang debattiert, der histologisch bestätigt werden konnte (Ammann et al., 1996).

Die Sonderform der chronisch-obstruktiven Pankreatitis ist charakterisiert durch die Dilatation des Gangsystems proximal eines Verschlusses, der durch einen Tumor, Narben, Steine oder auch durch ein Pankreas divisum, bei dem der Hauptgang über die Minorpapille drainiert und so zu einer relativen Obstruktion führt, bedingt sein kann. Sie ist die einzige Form, die prinzipiell reversibel sein kann (Lankisch, 2000; Etemad und Whitcomb, 2001).

#### **1.1.4 Pathogenese**

Die Heterogenität in Ätiologie sowie Klinik und Verlauf haben zu unterschiedlichen Vorstellungen über die Schmerz- und Pathogenese der CP geführt. Bei der Pathogenese spielen folgende physiologische Mechanismen eine Rolle: während normalerweise mit der Stimulation der Azini eine erhöhte Sekretion der Ausführungsgänge einhergeht, ist letzteres bei der CP vermindert. Dadurch erhöht sich die Proteinkonzentration im Pankreassekret. Dies kann zur Ausfällung von Eiweißen in den Ganglumina und zur Bildung von Proteinpfropfen führen. Durch Einlagerung von Kalziumsalzen kommt es in den Lumina kleiner Gänge zur Bildung von Steinen und zu konzentrischen Kalkablagerungen in den Wänden größerer Gänge. Eine konsekutive Druckerhöhung im Gangsystem kann

Epithelläsionen verursachen (Klöppel und Heitz, 2001).

Die **Obstruktionstheorie** nach Sarles geht davon aus, dass sich die intraduktale Druckerhöhung, die aus den Pankreasgangveränderungen resultiert, auf das Parenchym überträgt und es dadurch zur Kompression von Nerven im Sinne eines retroperitonealen Kompartmentsyndroms oder zur Reizung von Dehnungsrezeptoren kommt (Sarles et al., 1990). Studien konnten zwar bei Patienten eine signifikante Druckerhöhung im Pankreasgang zeigen, nicht aber, dass diese zu der Schmerzintensität in Beziehung steht (Manes et al., 1994). Postuliert wird auch, dass es mit steigendem Druck im Pankreasgangsystem zum Übertritt von Pankreasenzymen ins Interstitium kommt und sich ein Pankreasödem bildet, das über den Lymphweg drainiert wird und bei Undichtigkeit der Gefäßwände zur Nekroseentstehung beiträgt (Dumont und Martelli, 1968).

Die **Nekrose – Fibrose – Sequenz - Theorie** geht davon aus, dass Parenchymnekrosen die Entzündungsreaktion und die Fibrosierung triggern und dadurch zur Obstruktion der Pankreasgänge führen (Foitzik und Buhr, 1997).

Die **Entzündungstheorie** begründet sich auf der Beobachtung, dass in den Arealen mit chronischem Parenchymprozess eine Zunahme der Nervendurchmesser nachgewiesen werden konnte. Die entstehenden entzündlichen Läsionen an den Nerven führen zu einem schmerzhaften Proliferationsreiz (Bockman et al., 1988).

Ein weiterer Faktor, der Schmerzen bei der CP erklären könnte, ist eine **Gewebeischämie**, die Alkohol durch einen gesteigerten Sauerstoffbedarf und durch das Herabsetzen der Durchblutung des Pankreas sogar noch verstärkt (Patel et al., 1995; Toyama et al., 1997).

Ein weiterer Erklärungsversuch für den Zusammenbruch der azinären Zellstruktur unter Alkoholeinwirkung ist die gesteigerte Bildung freier Sauerstoffradikale sowie möglicherweise ein alimentärer Mangel an Antioxidantien. Unterstützt wird diese **Oxidationsstress - Theorie** durch die Beobachtung, dass die Substitution von Antioxidantien wie Vitamin C und E, Selen und Riboflavin zu einer Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten führen konnte (Whiteley, 1994).

Warum manche Alkoholiker eine Leberzirrhose, andere eine CP und nur wenige

Menschen beide Erkrankungen gleichzeitig entwickeln, kann durch keine der Theorien erklärt werden (Foitzik und Buhr, 1997).

### **1.1.5 Klinik und Verlauf**

Der Spontanverlauf hinsichtlich der Schmerzentwicklung und dem Auftreten einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz ist variabel. Die Schmerzen sind typischerweise epigastrisch und strahlen nicht selten gürtelförmig in den Rücken aus und sind gelegentlich von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Bei der Erstdiagnose der CP ist das ausschlaggebende Symptom der Schmerz, nur 5,8-20 % sind primär schmerzlos (Lankisch et al., 2002). Ammann beschreibt dagegen einen schmerzlosen Verlauf in 50 % der Patienten mit nicht alkoholinduzierter CP (Ammann et al., 1984). Die Schmerzschübe dauern meist weniger als 10 Tage an und treten in unregelmäßigen Abständen und mit schmerzfreen Intervallen von bis zu über einem Jahr auf. Dieser Verlauf, auch als Typ-A Schmerz bezeichnet, steht im Gegensatz zu dem nur in 30 % auftretenden Typ-B Muster, dass durch über Monate andauernde Phasen mit persistierenden Schmerzen charakterisiert ist (Foitzik und Buhr, 1997). Als Grund für den Dauerschmerz werden pankreatische Pseudozysten, obstruktive Cholestase und Hypertension im Pankreasgang angenommen (Ammann et al., 1999).

Lange Zeit wurde diskutiert, ob die Schmerzsymptomatik mit dem progredienten Parenchymverlust im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Ammann vermutete 1984 dieses so genannte „Ausbrennen“ der Drüse, da nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum 89 % der Patienten spontan schmerzfrei waren und eine deutliche Zunahme der Fälle mit pankreatischen Kalzifikationen (75 %) und exokriner Dysfunktion (86,6 % nach 5,65 Jahren) beobachtet wurden (Ammann et al., 1984). Andere Studien haben gezeigt, dass auch nach 10 Jahren noch über die Hälfte der Patienten an regelmäßigen Schmerzattacken leidet und kein Zusammenhang zu dem Auftreten einer exokrinen Insuffizienz (57 % mit Schmerzen), Kalzifikationen (56 % mit Schmerzen) und Gangveränderungen (71 % der Patienten mit normalen Gangverhältnissen mit Schmerzen) besteht (Lankisch, 2001). Die Möglichkeit einer spontanen Verbesserung der Schmerzsymptomatik muss daher beschränkt werden auf Patienten mit fortgeschrittener unkomplizierter CP (Ammann et al., 1999).

Inwieweit bei konsequenter Alkoholabstinenz eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik erwartet werden kann, ist nicht abschließend geklärt. In Studien wird berichtet, dass 52 % der Abstinenten eine Schmerzfreiheit erreichen und im Gegensatz dazu nur 37 % der Weitertrinkenden (Steer et al., 1995). Der positive Trend wird von anderen Autoren mit 60 % versus 26 % bestätigt (Miyake et al., 1987). Als gesichert gilt, dass weiter bestehender Alkoholmissbrauch das Outcome der Patienten hinsichtlich der Mortalität und der Arbeitsunfähigkeit negativ beeinflusst (Ammann et al., 1999). Darüber hinaus kann Alkoholabstinenz zu einer Verbesserung der exokrinen Insuffizienz führen, die sich sonst in über 40 % der Patienten im Verlauf verschlechtert (Lankisch, 2001).

Nach einer medianen Erkrankungsdauer von 5,65 Jahren entwickeln fast 90 % der Patienten eine schwere exokrine Insuffizienz und 93 % eine manifeste Steatorrhoe als Zeichen des Missverhältnisses zwischen Fettverdauung und oraler Fettaufnahme (Ammann et al., 2006). Als Zeichen der Maldigestion treten auch Gewichtsabnahme, Meteorismus und Diarrhoen auf (Herold, 2006). Die Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz verlaufen nicht parallel (Lankisch et al., 1993). Warum eine endokrine Insuffizienz seltener auftritt (nach 10 jährigem Krankheitsverlauf Steigerung der Prävalenz von 8 auf 78 %) und der Diabetes mellitus nur in 40 % (versus 5 % bei Diagnose der CP) insulinpflichtig ist, bleibt unklar (Lankisch, 2001).

Die Mortalität der Patienten ist gegenüber der Normalbevölkerung um das 3,6-fache erhöht. Die 10-Jahresüberlebensrate (10-JÜR) liegt bei 70 %, die 20-JÜR bei 45 % (Lankisch et al., 2002). 19 % der Patienten sterben an pankreasassoziierten Komplikationen, ein Großteil der anderen Todesursachen scheint in direktem Zusammenhang mit dem Alkohol- und Zigarettenkonsum zu stehen, wie Herz-Kreislauf- und maligne Tumorerkrankungen (13 %) (Ammann et al., 1984). Die CP muss als Präkanzerose angesehen werden, da durchschnittlich 2,8 % der Patienten ein Pankreaskarzinom entwickeln, nach 10 Jahren in 1,8 % und nach 20 Jahren in 4 % der Patienten mit CP (Lankisch et al., 2002; Ammann et al., 1984). Allerdings können nur 0,1 bis 5 % der Pankreaskarzinome auf eine CP zurückgeführt werden. Darüber hinaus scheinen größere Mengen Alkohol die Entstehung eines Pankreaskarzinoms unabhängig von den Risikofaktoren CP und Nikotin zu begünstigen (Leder et al., 2006).

Das Geschlecht und eventuelle stattgefundene vorherige abdominelle Operationen haben keinen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung (Lankisch et al., 2002).

## 1.2 Diagnose

Über die zu erfüllenden Kriterien bei der Diagnose einer CP besteht nur begrenzt Übereinstimmung. Entsprechend den Klassifikationen nach Cambridge und Marseille kann die Diagnose aufgrund von morphologischen oder histologischen Kriterien allein oder als Kombination von morphologischen, funktionellen und klinischen Befunden erfolgen (Etemad und Whitcomb, 2001; Lankisch et al., 2002). Schwierigkeiten bestehen insbesondere bei denjenigen Patienten, die unter einer frühen, milden Form der Pankreatitis oder lediglich unter den typischen Schmerzepisoden leiden als auch wenn differentialdiagnostisch eine Neoplasie in Betracht kommt (Etemad und Whitcomb, 2001). Soweit möglich sollte jede Diagnose einer Pankreatitis Informationen bezüglich der Ätiologie, des Schweregrades der Erkrankung und der funktionellen und morphologischen Veränderungen beinhalten (Singer, 1989). Die diagnostische Verzögerung, das heißt die Periode von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung, liegt zwischen 30 Monaten bei Alkoholikern und 60 Monaten bei Patienten mit CP aller Ätiologien (Lankisch und Layer, 2000).

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen im akuten Schub der CP entsprechen denen einer akuten Pankreatitis. Amylase- und Lipasebestimmungen können normal ausfallen, wenn die Syntheseleistung durch zugrunde gegangenes Pankreasparenchym bereits eingeschränkt ist.

Zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz können direkte Tests, mit denen die Produkte der Pankreassekretion erfasst werden, und indirekte Funktionsuntersuchungen zum Nachweis einer verminderten Verdauungsleistung, durchgeführt werden.

Der Sekretin-Pankreozymin - Test ist der empfindlichste, aber in der Umsetzung sehr aufwendiger direkter Pankreasfunktionstest. Es erfolgt eine Pankreasstimulation durch intravenöse Zufuhr von Sekretin und Pankreozymin und eine Absaugung des Pankreassekretes über eine Duodenalsonde zur

Bestimmung von dessen Volumen und Bikarbonatgehalt sowie der Aktivität von Pankreasenzymen. Dabei spricht die Verminderung von mindestens zwei Parametern für eine beginnende Pankreasinsuffizienz, die aller Parameter für eine Globalinsuffizienz (Pschyrembel, 1993). Indirekte Funktionstests sind insbesondere in der Frühdiagnose wegen der niedrigen Sensitivität weniger geeignet. Beim Pankreolauryl-Test wird oral gegebenes Fluorescein durch pankreasspezifische Arylesterasen gespalten und das Abbauprodukt quantitativ im Urin bestimmt. Eine weitere Methode ist die Bestimmung von Chymotrypsin und Elastase-1 im Stuhl. Die Konzentration der fäkalen Elastase-1 korreliert mit den pankreatischen Gangveränderungen in der ERCP (Hardt et al., 2002; Witzigmann et al., 2002).

Zur Prüfung der endokrinen Pankreasfunktion dienen der orale Glucosetoleranztest und Blutzuckertagesprofile.

Die einfachste bildgebende Diagnostik ist die röntgenologische Leeraufnahme des Oberbauches zum Nachweis von Verkalkungen, die als pathognomonisch gelten und bei etwa 30 % der Patienten vorkommen (Steer et al., 1995). Sie können im Früh- wie im Spätstadium auftreten und auch wieder verschwinden (Lankisch und Layer, 2000). Bezüglich der Veränderungen des Pankreas selbst und zur Beurteilung pankreatitisbedingter Veränderungen an den Nachbarorganen ist die Computer-Tomographie sehr geeignet. Sie ist mit einer Sensitivität von 90 % der Sonographie überlegen (Mössner und Keim, 2003; Etemad und Whitcomb, 2001; Steer et al., 1995). Die ERCP gilt als Goldstandard der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik und Therapieplanung (Steer et al., 1995). In jedem Fall sollte sie bei Verdacht auf eine CP durchgeführt werden, wenn sich aus dem Nachweis von pathologischen Veränderungen therapeutische Konsequenzen ergeben. Dies betrifft vor allem Patienten mit unbeeinflussbaren Schmerzen, als deren Ursache Pankreasgangstenosierungen, Konkremente im Gangsystem oder Neoplasien angenommen werden (Lankisch und Layer, 2000). Etemad und Whitcomb schlagen nach Übereinstimmung von Experten die Gewebeprobe zur Sicherung der Diagnose vor (Etemad und Whitcomb, 2001).

## 1.3 Therapie

### 1.3.1 Konservative Therapie

Die medikamentöse Therapie der CP verfolgt die Behandlung der abdominellen Schmerzsymptomatik, die Behandlung der exokrinen Insuffizienz inklusive Verhinderung eines Gewichtsverlustes, die Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage, die Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verhinderung von Komplikationen und schließlich die psychosoziale Betreuung der Patienten unter besonderer Berücksichtigung eines Alkoholproblems (Schneider und Singer, 2005).

Eine kontinuierliche Schmerzbehandlung verbessert die Lebensqualität und verhindert eine Gewichtsabnahme durch inadäquate Nahrungsaufnahme, die häufig als Folge von Schmerzen auftritt. Grundlage jeder Schmerzbehandlung bei CP ist die Alkoholabstinenz (Hammer H. et al., 2006). Neben den in Dosis und Potenz steigenden Schmerzmitteln nach dem WHO-Stufenschema für Karzinomschmerzen kann eine gewisse Schmerzlinderung durch diätetische Maßnahmen in Form von häufigen kleinen Mahlzeiten erzielt werden (Lankisch und Layer, 2000). Als adjuvante Schmerzmedikamente sind aufgrund ihrer spezifischen Wirkung bei neuropathischen Schmerzen trizyklische Antidepressiva oder Antikonvulsiva wie Gabapentin indiziert. Wenn zur ausreichenden Schmerztherapie der langfristige Einsatz von Opiaten der 3. Therapiestufe notwendig ist, muss als Alternative eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden (Hammer H. et al., 2006). Englische Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Opioidtherapie im Vergleich zu denen ohne Opioideinnahme einen fortgeschritteneren Krankheitsgrad und eine höhere postoperative Komplikationsrate hatten, so dass bei diesen Patienten frühzeitig eine Operationsindikation gestellt werden sollte (Alexakis et al., 2004).

Der Einsatz von Somatostatin-Analoga zur Hemmung der Pankreassekretion und damit einhergehender Drucksenkung im Pankreasgangsystem zur Schmerzreduktion konnte keinen Profit zeigen (Uhl et al., 1999; Medina und Sarr, 2006). Auch das Konzept, durch die Verabreichung von Verdauungsenzymen in Form von porkinem Pankreatin über einen negativen Feedback-Mechanismus die



Pankreassekretion und damit den Druck im Pankreasgang und den Schmerz zu drosseln, konnte in placebo-kontrollierten Studien nicht bestätigt werden (Larvin et al., 1991; Mössner et al., 1992; Mössner, 1999).

Pankreatin zur Enzymsubstitution und zur Wiederherstellung einer ausreichenden Fettverdauung ist jedoch weiter indiziert bei Steatorrhoe und Gewichtsverlust (Lankisch und Layer, 2000). Bei nachgewiesener CP mit anhaltenden abdominellen Beschwerden oder Gewichtsverlust kann probatorisch eine Pankreasenzymsubstitution über einen Zeitraum von bis zu acht Wochen eingeleitet werden. Eine Fettrestriktion sollte unter der Therapie nicht erfolgen (Mössner et al., 1998; Mössner und Keim, 2003). Die Wirksamkeit der Pankreasenzymsubstitutionstherapie wird klinisch anhand von Gewichtszunahme und Abnahme von Meteorismus, Diarrhoe und Steatorrhoe beurteilt (Lankisch und Layer, 2000).

Die Therapie des pankreopriven Diabetes unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Therapie eines Insulinmangeldiabetes. Bei unregelmäßiger oder unzureichender Nahrungsaufnahme oder fehlender Compliance bei Alkoholismus sollte wegen der Gefahr von Hypoglykämien auf eine allzu strenge Insulintherapie verzichtet werden (Mössner et al., 1998).

Die Therapie des akuten Schubes einer CP unterscheidet sich nicht von der einer akuten Pankreatitis anderer Genese und ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Die endoskopische Behandlung der CP mit Implantation von Stents in den Pankreasausführungsgang ist aufgrund der niedrigen Erfolgsrate und der begleitenden Risiken nicht indiziert (Schwarz et al., 2000). Eine aktuelle randomisierte Studie zum Vergleich des endoskopischen und operativen Vorgehens konnte einen klaren Vorteil der Operation hinsichtlich Schmerzfreiheit und generellem Gesundheitszustand bei gleicher Rate an Komplikationen, Krankenhausaufenthaltsdauer und Einschränkung der Pankreasfunktion zeigen (Cahen et al., 2007). Ähnliches gilt für die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die nur bei Auftreten von einzelnen Steinen empfohlen werden kann (Lankisch, 1997).

### 1.3.2 Operative Therapie

Nach jahre- bis jahrzehntelangem Krankheitsverlauf ist oft nicht nur das Limit der Analgesie erreicht, es treten neben den schweren langfristigen Schmerzen auch Organkomplikationen auf, die konservativ oder interventionell nicht beherrschbar sind. Zu diesen zählen Gangstenose, Duodenalstenose, Pfortadereinengung mit portalem Hypertonus, Pseudozystenbildung, Pankreasnekrosen, pankreatogener Aszites und Ausbildung von Pankreasfisteln (Schoenberg et al., 1999). Spätestens ein Jahr nach erfolgloser konservativer Therapie sollte die chirurgische Option erwogen werden (Mössner et al., 1998). Bei beinahe jedem zweiten Patienten wird im Verlauf der Erkrankung die Indikation zur Operation gestellt (Ammann et al., 1999).

Die meisten Patienten mit einer CP unterziehen sich einer operativen Intervention aufgrund unerträglicher Schmerzen, eines Tumorverdachtes oder pankreasassoziierter Organkomplikationen. Bei etwa 10 % der Patienten mit Pankreastumoren ergibt sich eine Operationsindikation aufgrund der unklaren Dignität der in der Bildgebung dargestellten Veränderungen (Schoenberg et al., 1999; Kennedy et al., 2006).

Idealerweise sollte die Operation einen malignen Prozess sicher ausschließen, zu langfristiger Schmerzfreiheit führen und lokale Komplikationen der CP beseitigen. Darüber hinaus sollte die chirurgische Intervention eine niedrige Morbidität und Letalität haben, einfach und sicher umzusetzen sein und nach Möglichkeit die endokrine und exokrine Sekretion der Drüse erhalten (Ho und Frey, 2001). Die Therapie sollte deshalb organsparend nach dem Motto „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ durchgeführt werden (Schoenberg et al., 1999).

Keine der Standard-Operationen kann all diese Kriterien immer ausreichend erfüllen und alle individuellen Besonderheiten und krankheitsassozierten Komplikationen berücksichtigen. In der operativen Therapie haben sich entsprechend der pathophysiologischen Vorstellungen drei chirurgische Verfahrensprinzipien durchgesetzt: gangdrainierende Verfahren, radikal resezierende Operationen und lokale Resektionen.

Die erste gangdrainierende Pankreasoperation wurde 1954 von Duval als kaudale Pankreatojejunostomie beschrieben. Das Verfahren bot einen zusätzlichen

Ausgang der Pankreassekretion über den distal mit einer jejunalen Y-Roux-Schlinge anastomosierten Hauptgang.

Der Berliner Chirurg Kausch vollführte 1912 die erste erfolgreiche kephale Pankreatoduodenektomie. Allen Oldfield Whipple machte die nach ihm benannte Whipple-Operation berühmt und beschrieb erstmalig 1946 als zweistufige Operation für einen Patienten mit CP (Whipple, 1946). Die Operation nach Whipple ist die erweiterte kephale Pankreatoduodenektomie mit Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, distalem Ductus choledochus, Gallenblase und distaler Magenteilresektion. Die Rekonstruktion erfolgte primär durch Hepatikojejunostomie, antekolischer Gastroenterostomie mit Braun-Enteroanastomose und Pankreatojejunostomie. Die Whipple-OP hat sich für eine Vielzahl von malignen und benignen Prozessen, die den Pankreaskopf oder die periampulläre Region betreffen, durchgesetzt (Yeo, 1999).

Klassische Resektionsverfahren wie die partielle Pankreatoduodenektomie oder die Pankreaslinksresektion zeigen gute Ergebnisse bezüglich der Schmerzfreiheit, sind aber in einem signifikanten Ausmaß mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet, wie insbesondere dem Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus oder einer Postpancreatektomiemaldigestion. Lokal resezierende Verfahren vertreten das Konzept, Symptome und Komplikationen der Erkrankung ohne Organopfer und mit reduziertem Risiko an operationsbedingten Langzeitnebenwirkungen zu behandeln (Büchler et al., 1997). Sie sollen eine adäquate Kombination von Drainage und Resektion gewährleisten und sind vom anatomischen und physiologischen Argument her radikal resezierenden Verfahren überlegen (Beger et al., 1997).

Die Arbeitsgruppe um Beger aus Ulm widmete sich diesem Problem und führt 1972 eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion durch. In Form einer subtotalen Resektion des Pankreaskopfes wird der entzündliche Pankreaskopftumor zwischen Pfortader und intrapankreatischem Choledochussegment unter Erhaltung von Magen, Duodenum, Ductus choledochus und Gallenblase entfernt. Die Rekonstruktion erfolgt mit einem Jejunuminterponat zwischen Pankreaskorpus und dem schalenartigen Pankreaskopfrestand an der Duodenumwand (Beger et al., 1997). Die Operation

wurde konzipiert, um die Komplikationen der CP im Bereich des Pankreaskopfes zu therapieren und gleichzeitig möglichst viel Pankreasparenchym zu erhalten (Büchler et al., 1997). Die Operation wird auch als Modifikation der 95 %-igen distalen Pankreatektomie nach Child verstanden und ist auch bei CP aufgrund eines Pankreas divisum indiziert (Frey und Smith, 1987).

Charles F. Frey, Chirurg an der Universität von Kalifornien in Sacramento, veröffentlichte 1987 eine neue Operationstechnik (Frey und Smith, 1987). Die Operation umfasst eine lokale Kopfresektion kombiniert mit longitudinaler Gangspaltung und anschließender Seit-zu-Seit Pankreatojejunostomie an Körper und Schwanz und wird auch als „erweiterte Drainageoperation“ verstanden. Sie wurde entwickelt, um das Duodenum und den Ductus choledochus intakt zu lassen, das geschädigte Gewebe zu entfernen und eine vollständige Entlastung des kompletten ausführenden Gangsystems zu erreichen. Es beinhaltet keine Abtrennung des Kopfes und reduziert damit das Risiko einer Gefäßverletzung (Frey, 1999; Ho und Frey, 2001).

Die Indikationsstellung für das entsprechende Verfahren ist nach wie vor ein nicht vollständig gelöstes klinisches Problem, wobei nicht nur die Morbidität sondern insbesondere die postoperative Lebensqualität zu berücksichtigen ist.

In der vorliegenden Studie haben wir die Daten aller Patienten, die zwischen 1995 und 2003 in der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH), Campus Lübeck aufgrund einer CP operiert wurden, aufgearbeitet und eine aktuelle Befragung der Patienten durchgeführt. Dabei interessierte uns besonders der Profit der verschiedenen Operationen hinsichtlich einer postoperativen Verbesserung der Lebensqualität.

## **2 PATIENTEN UND METHODEN**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

In dem Zeitraum von März 1995 bis April 2003 wurden in der Klinik für Chirurgie des UK-SH, Campus Lübeck, 54 Patienten aufgrund einer CP operiert. Es wurden nur die Patienten in die Auswertung einbezogen, bei denen postoperativ histopathologisch eine CP bestätigt wurde. Entscheidende Einschlusskriterien waren ein entzündlicher Pankreaskopftumor und das Auftreten von schweren rezidivierenden Schmerzattacken oder Organkomplikationen. Ausschlusskriterien waren das gleichzeitige Vorliegen einer malignen Neoplasie.

Die Geschlechtsverteilung lag bei 13 Frauen und 41 Männern. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen 34 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von 48,6 Jahren (Median 47,5 Jahre).

Alle Patienten wurden von Gastroenterologen, Endoskopikern und Chirurgen gesehen, die gemeinsam anhand von Klinik, Anamnese und Befunden die Indikation zur chirurgischen Therapie stellten. Die Operationsindikation wurde gestellt, wenn konservative und endoskopisch-interventionelle Techniken ohne Therapieerfolg blieben oder primär nicht erfolgsversprechend waren

Bei fast allen Patienten erfolgte die Aufnahme in die Klinik für Chirurgie durch eine Überweisung aus einem anderen Krankenhaus, der Klinik für Innere Medizin des UK-SH, Campus Lübeck oder durch den behandelnden Hausarzt. Zwei Patienten wurden notfallmäßig eingewiesen. Die Hauptbeschwerde bei Aufnahme war in über 75 % der Fälle der akute Schmerz. In 17 % wurde ein Karzinom des Pankreas differentialdiagnostisch in Betracht gezogen. Seltener Ursachen für eine stationäre Aufnahme waren eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, ein primär dysregulierter Diabetes mellitus und ein unklarer Ikterus. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose einer CP und dem Zeitpunkt der Operation lag zwischen wenigen Tagen und über 20 Jahren (259 Monate) mit einem Mittelwert von 5 Jahren und einem Median von zweieinhalb Jahren.

### 2.1.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Anamnestisch wurde bei 38 Patienten (70 %) ein übermäßiger Alkoholkonsum als Ursache der CP eruiert. 90 % der 38 Patienten gaben an, täglich oder mehrmals wöchentlich größere Mengen Alkohol zu trinken.

Insgesamt 16 % der Patienten hatten ein Pankreas divisum oder eine anatomische Variante, die die Ursache der CP hatte erklären können. Bei 22 % der Patienten wurde die CP als idiopathisch eingestuft. Genetische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. 87 % der Patienten waren Raucher.

Von den 54 Patienten zeigten 3 Patienten (5,6 %) einen primär schmerzlosen Verlauf. 45 % aller Patienten erlitten drei oder mehr Exazerbationen. Fast die Hälfte der Patienten befand sich in reduziertem (35 %) oder kachektischem (11 %) Allgemeinzustand. 37 % der Patienten wurden in ihrer Konstitution als asthenisch beurteilt. Eine Gewichtsabnahme gaben zwei Drittel der Patienten an. Diese lag im Durchschnitt bei 14 % des Körpergewichts vor Erkrankungsbeginn.

In 70 % der Fälle litten die Patienten unter keiner (44 %) oder nur einer (26 %) anderen Begleiterkrankung wie Erkrankungen des Herzens, Kreislaufes, der Lunge, Niere, des Hirnes oder der Psyche.

Die präoperative Diagnostik umfasste eine abdominelle Sonographie und Computertomographie (CT), sowie eine ERCP. Bei einem Teil der Patienten wurde darüber hinaus eine Endosonographie (69 %), eine Pankreasbiopsie (32 %), eine Magnetresonanztomographie (MRT) (19 %), eine Positronenemissionstomographie (PET) (17 %) und eine mesenteriale Angiographie (5,6 %) durchgeführt.

Nach der Camebridge-Klassifikation hatten 68 % der Patienten eine CP Grad IV, 22 % Grad III und 10 % Grad II. In der ERCP zeigten 75 % der Patienten Ektasien und 60 % Stenosen im Pankreasgangsystem. Typische ausgeprägte Kaliberschwankungen („chain-of-lakes“) wurden in 43 % der Patienten beschrieben. In der Hälfte der Fälle zeigte sich eine Erweiterung der extrahepatischen Gallengänge auf > 10 mm.

35 % der Patienten hatten zuvor eine Stentimplantation in den Pankreasgang

erhalten. Die Zeitspanne von der ersten Stenteinlage bis zur Operation lag im Mittel bei 15 Monaten (1-120 Monate). Bei 35 % der Patienten war zuvor eine Papillotomie durchgeführt worden.

Bei der Mehrzahl der Patienten war ausschließlich der Pankreaskopf von der CP betroffen, in 15 % zusätzlich das Korpus und in 13 % das gesamte Pankreas. In 54 % war der Pankreaskopf vergrößert, im Mittel auf einen Durchmesser von 51,7 mm.

In der CT wurden häufig Pseudozysten (43 %), Steine (56 %) und Verkalkungen (70 %) diagnostiziert.

26 % der Patienten boten laborchemische Zeichen einer Cholestase. In 17 % wurde eine Duodenalstenose nachgewiesen. 2 Patienten (3,7 %) hatten eine Milzvenenthrombose.

3 Patienten (5,6 %) waren zuvor bereits am Pankreas operiert worden. Je ein Patient hatte 15 Monate zuvor eine Drainage - Operation, 56 Monate zuvor eine OP nach Frey und vor 40 Jahren eine traumatisch bedingte Pankreasteilresektion erhalten. Alle drei Patienten wurden jetzt mit dem Verfahren nach Whipple operiert. Bei weiteren 3 Patienten (5,6 %) war zuvor bereits eine Pseudozyste therapiert worden.

Von den 54 Patienten wurden 39 (72,2 %) mit der OP nach Frey, 12 (22,2 %) mit der OP nach Whipple und 3 (5,6 %) mit einer Drainage - OP nach Partington-Rochelle versorgt.

Tabelle 1:

<b>Klinische Charakteristika der Studienpopulation</b>		
	<b>Frey-Gruppe n = 39</b>	<b>Whipple-Gruppe n = 12</b>
<b>Alter</b> (Jahre, MW $\pm$ SD)	46,6 $\pm$ 9,1	54,1 $\pm$ 9,7
<b>Geschlecht</b> (m/w)	30/9	10/2
<b>Ätiologie</b> , Anzahl der Patienten		
alkoholtoxisch	27 (69%)	8 (66%)
Pankreas divisum	7 (18%)	0
idiopathisch	8 (20%)	4 (33%)
<b>Schmerzen</b> seit > 12 Monaten		
Anzahl der Patienten	38 (97%)	10 (83%)
<b>Zeitspanne</b> Diagnose CP bis OP (Monate, MW $\pm$ SD)	60,1 $\pm$ 73,1	48,6 $\pm$ 71,6
<b>Gewichtsverlust</b> > 8%		
Anzahl der Patienten	22 (56%)	6 (50%)
<b>Kopfvergrößerung</b> , Anzahl der Patienten		
> 35 mm	11 (28%)	7 (58%)
> 50 mm	7 (18%)	4 (33%)
<b>Pseudozyste</b> , Anzahl der Patienten	19 (49%)	4 (33%)
<b>Gangstenose</b> , Anzahl der Patienten	23 (59%)	7 (58%)
<b>Duodenalstenose</b> , Anzahl der Patienten	7 (18%)	1 (8%)
<b>Milzvenenthrombose</b>		
Anzahl der Patienten	1 (3%)	1 (8%)
<b>Cambridge Grad</b> , Anzahl der Patienten		
Grad II	4 (10%)	1 (8%)
Grad III	11 (28%)	3 (25%)
Grad IV	24 (62%)	8 (67%)

**Mehrfachnennungen möglich.**



## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung**

Die direkt krankheits- und operationsassoziierten Daten der Patienten wurden über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes prospektiv erfasst. Sie umfassen eine genaue Alkohol- und Analgetikaanamnese, Diagnosen einer Pankreasinsuffizienz, diagnostische Maßnahmen und Befunde und Informationen über den Operationshergang und den postoperativen Verlauf.

Informationen über die prä- und postoperative Lebensqualität, das Neuauftreten eines Diabestes mellitus und einer pankreopriven Maldigestion, die genaue Schmerzanamnese und den langfristigen Krankheitsverlauf wurden retrospektiv erfasst. Zur Beurteilung der Lebensqualität und der Schmerzintensität wurden standardisierte und validierte Erhebungsbögen verwendet.

### **2.2.2 Befragung**

In der Zeitspanne von Oktober 2004 bis Februar 2005 wurde versucht, alle Patienten telefonisch zu ihrem jetzigen und damaligen Gesundheitszustand und Befinden zu befragen. Von den 54 Patienten waren 6 Patienten bereits verstorben. 11 weitere Patienten konnten nicht befragt werden, da weder ihre Telefonnummer noch ihre Adresse über Hausärzte und Telefonbücher ermittelt werden konnte. Von den 54 Patienten wurden somit 37 Patienten befragt. Die Verteilung der Patienten ohne Befragung war unregelmäßig.

Es ergaben sich Nachbeobachtungszeiträume (Follow-up) zwischen 20 und 90 Monaten mit einem Mittelwert und Median von 50 Monaten. Aufgrund der unterschiedlichen Follow-up - Perioden wurde auch ein Vergleich diesbezüglich durchgeführt.

### **2.2.3 Fragebögen**

Die Schmerzintensität wurde anhand eines definierten Schmerzscore evaluiert, der eine visuelle Schmerzanalogskala (VAS) und die Frequenz der Schmerzattacken als subjektive Parameter und den Analgetikaverbrauch sowie die Zeit der erkrankungsbedingten Arbeitsunfähigkeit als objektive Parameter einschließt. Die Summe der Werte dividiert durch vier ergibt den „Painscore“, der Werte zwischen 0 (keine Einschränkung) und 100 (stärkste Einschränkung) annehmen kann. Die Arbeitsgruppe des Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg bewertete den Schmerzscore bei Patienten mit CP als gültig hinsichtlich Validität und Reliabilität (Bloechle et al., 1995).

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde ein standardisierter Fragebogen der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) verwendet (Aaronson et al., 1993). Der Lebensqualitätsfragebogen bildet aus 30 krankheitsunspezifischen Fragen verschiedene Skalen zu Symptomen, physischem Status, emotionaler, kognitiver und sozialer Funktion sowie zur allgemeinen Lebensqualität. Es können Werte zwischen 0 - entsprechend Symptom tritt nicht auf oder Funktion ist sehr stark eingeschränkt – und 100 – entspricht stärkster Ausprägung des Symptoms oder Funktion gar nicht eingeschränkt - angenommen werden. Die Skalen erlauben eine Beurteilung der verschiedenen Teilaspekte der Lebensqualität und dürfen nicht zu einer globalen Lebensqualität aufsummiert werden. Der Fragebogen war zuvor für Patienten mit CP validiert worden (Bloechle et al., 1995).

### **2.2.4 Lebensqualität**

Die Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen verfolgt letztlich kein anderes Ziel, als Antworten zu erhalten auf die Frage an den Patienten „Wie geht es Ihnen?“ (Rose, 2003). Beides zielt darauf ab, Auskunft über das subjektive Wohlbefinden zu erzielen, beziehungsweise dessen Beeinträchtigung, die den Patienten zum Arzt führte und dessen Wiederherstellung Ziel der Behandlung ist.

Dabei wird meist angenommen, dass eine organische Dysfunktion die subjektiven Beschwerden ausgelöst hat, die in der Folge auch zu einer Beeinträchtigung des

psychischen Wohlbefindens und der sozialen Funktionsfähigkeit führen, die das Gesamtbild der Erkrankung prägen. Folglich zielt die medizinische Therapie vor allem auf die Korrektur dieser organischen Dysfunktion ab, in der Annahme, dass sich damit auch das subjektive Befinden bessere.

Bei chronischen Erkrankungen kann eine Heilung der organischen Befunde nicht immer in Aussicht stehen. Meist kann durch die medizinische Therapie nur eine Stabilisierung der organischen Restfunktion erreicht werden, so dass verschiedene Therapieschemata in erster Linie hinsichtlich ihres unmittelbaren Effektes auf das subjektive Wohlbefinden beurteilt werden müssen. Unter dem geltenden Wissenschaftsparadigma, wie es besonders akzentuiert in Form der „Evidence-based Medicine“ formuliert wird, ist es notwendig, dass das Erreichen dieses Ziels ebenso empirisch überprüfbar ist wie die Verbesserung somatischer Parameter.

Die Aufgabe der Lebensqualitätsforschung besteht also vor allem darin, ein objektives Maß des subjektiven Befindens zu entwerfen (Rose, 2003).

Im Jahr 1962 wurde in Belgien von bedeutenden Onkologen der führenden europäischen Forschungszentren eine internationale Organisation gegründet, die 1968 den Namen „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) erhielt. Die EORTC hat es sich zur Aufgabe gemacht, experimentelle und klinische Karzinom-Forschung in Europa zu entwickeln, zu koordinieren und zu unterstützen, um die Versorgung von Malignomen und seinen assoziierten Problemen zu verbessern.

Eine Untergruppe der EORTC ist die „Quality of Life Study Group“, die seit 1980 besteht und in der Spezialisten aus Europa, den USA, Kanada und Australien vertreten sind, um Messinstrumente zur Beurteilung der Lebensqualität zu entwickeln. Ein Kernfragebogen wurde erstmals 1987 vorgestellt und liegt seit Dezember 1997 als „Quality of Life Questionnaire Core 30“ (QLQ-C 30) in seiner 3. Version vor. Seither wurde er für eine Vielzahl von Krankheiten validiert und in zahlreiche Sprachen übersetzt. Für die akademische Nutzung muss mit einer Projektvorstellung eine Genehmigung zur Benutzung des QLQ-C 30 und deren Auswertungsverfahren eingeholt werden (EORTC, 2006). Die Ausstellung der Genehmigung sowie die Bereitstellung der Software für die Auswertung erfolgten im September 2004.

### **2.2.5 Statistik**

Alle erfassten Daten wurden zur statistischen Auswertung mit Excel digitalisiert. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS für Windows. Abhängige Variablen, insbesondere zum Vergleich von prä- und postoperativen Ergebnissen, wurden mit dem Wilcoxon-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Zur vergleichenden Quantifizierung wurden p-Werte der Testgrößen angegeben. P-Werte  $< 0,05$  werden als signifikant, p-Werte  $< 0,01$  als hochsignifikant bezeichnet.

Die Ergebnisse parametrischer Daten sind als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben, nicht-parametrische, nicht-stete Daten als Median.

Da es sich um die ersten Ergebnisse bei operierten Patienten mit CP an der Medizinischen Universität Lübeck handelt, wurden Daten auch beschreibend ohne Anspruch auf statistische Auswertung erhoben.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Die Operation

Die mittlere Operationszeit betrug 240 Minuten in der Frey - Gruppe und 411 Minuten in der Whipple - Gruppe. Die Anzahl der durchschnittlich transfundierten Blutkonserven lag bei 1 in der Frey - Gruppe und bei 4,5 in der Whipple - Gruppe. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der gesamte Krankenhausaufenthalt waren in der Frey - Gruppe kürzer. Die 30-Tage Mortalität lag bei null für alle Patienten.

Tabelle 2:

<b>Aufenthalte, Transfusionen und Analgetika</b>		
	<b>Frey-Gruppe n = 39</b>	<b>Whipple-Gruppe n = 12</b>
<b>Krankenhausaufenthalt</b> (Tage, MW±SD)	19,6 ± 9,4	24,9 ± 5,8
<b>Operationszeit</b> (Minuten, MW±SD)	240 ± 61,8	411 ± 161,1
Intraoperative <b>Transfusionen</b> (Anzahl, MW±SD)		
Erythrozytenkonzentrat	1 ± 1,5	4,5 ± 6,5
Plasma	1 ± 1,8	4,2 ± 6
Thrombozytenkonzentrat	0	0,2 ± 0,6
<b>Intensivstation</b> (Tage, MW±SD)	1,3 ± 1,5	2,3 ± 3,1
<b>Analgetikaverbrauch</b> (Tage, MW±SD)		
Novalgine/Tramadol	5,4 ± 3,6	5,8 ± 2,6
Periduralkatheter-Anästhesie	2,9 ± 4,4	3,2 ± 3,2
Opioide	3,8 ± 7,2	5,5 ± 7,8
<b>Parenterale Ernährung</b> (Tage, MW±SD)	2,8 ± 2,4	3,8 ± 2,2
Postoperative <b>Transfusionen</b> (Anzahl, MW±SD)		
Erythrozytenkonzentrat	0,8 ± 1,9	1,8 ± 2,9
Plasma	0,8 ± 2,2	2,4 ± 2,7
Thrombozytenkonzentrat	0	0,1 ± 0,3

## 3.2 Komplikationen

Die Gesamtmorbidität betrug 21 % in der Frey - Gruppe und 42 % in der Whipple - Gruppe.

### 3.2.1 Intra- und postoperative Komplikationen

Intraoperativ kam es unter den nach Whipple operierten Patienten zu einer operations- und einer narkosebedingten Komplikation. Aufgrund von starken entzündlichen Verwachsungen erlitt ein Patient eine Pfortaderblutung, die mit 24 Erythrozytenkonzentraten (EK), 22 Einheiten gefrorenen Frischplasma (FFP) und 2 Thrombozytenkonzentraten (TK) behandelt werden musste. Am 2. postoperativen Tag erfolgte bei stehender Blutung der definitive Bauchdeckenverschluss. Der Patient erhielt weitere Transfusionen. Am 5. postoperativen Tag entwickelte er eine Pneumonie und beidseitige Pleuraergüsse. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei.

Ein weiterer nach Whipple operierter Patient zeigte schon intraoperativ eine starke Blutungsneigung und erhielt Transfusionen (8 EK und 8 FFP). Postoperativ erlitt er eine Nachblutung, die konservativ mit 10 EK und 6 FFP versorgt wurde, ohne dass eine operative Revision notwendig wurde.

Ein anderer Patient erlitt intraoperativ einen allergisch bedingten Flush und zeigte einen erhöhten Atemwegswiderstand. Nach medikamentöser Therapie war er komplikationslos im Verlauf.

Ein Patient der Whipple - Gruppe zeigte bei „verquollener Anastomose“ einen verzögerten Kostaufbau und wurde 9 Tage total parenteral ernährt.

Bei der Frey - Gruppe kam es intraoperativ bei einem Patienten zu einer Milzblutung. Es wurden 4 EK und 10 FFP, postoperativ weitere 4 FFP transfundiert. Danach traten keine Komplikationen mehr auf.

Zwei Patienten der Frey - Gruppe mussten operativ revidiert werden. Ein Patient erlitt am 1. postoperativen Tag eine massive Blutung aus dem Anastomosenbereich und wurde reanastomosiert. Er erhielt 4 EK und 4 FFP.

Der zweite Patient entwickelte am 2. postoperativen Tag eine Anastomoseninsuffizienz mit Entwicklung einer Peritonitis und wurde

reanastomosiert. Aufgrund perioperativer Blutungen benötigte er 10 EK und 12 FFP.

Im postoperativen Verlauf zeigten zwei Patienten der Frey - Gruppe Komplikationen. Ein Patient entwickelte am 5. postoperativen Tag klinische und laborchemische Hinweise für eine Cholestase. Ursächlich dafür zeigte sich eine Pankreasgangstenose, die eine Stentimplantation in den Pankreasausführungsgang erforderlich machte. Ein anderer Patient hatte am 1. postoperativen Tag eine katecholaminpflichtige Kreislaufinstabilität, wurde reintubiert und zeigte eine Alkoholentzug - Symptomatik. Er entwickelte eine Pneumonie und Pleuraergüsse, die mit einer Bülau-Drainage versorgt wurden. Der Patient bekam eine Pankreasfistel, die über Wochen persistierte.

Fünf weitere Patienten (3 Frey, 1 Whipple, 1 Drainage) entwickelten nicht direkt operationsabhängige Komplikationen wie Pneumonie (3 Patienten), Kolitis (2 Patienten, nicht tabellarisch aufgeführt) und einen Bauchdeckenabszess.

**Tabelle 3:**

<b>Postoperative Komplikationen</b>		
	<b>Frey-Gruppe n = 39</b>	<b>Whipple-Gruppe n = 12</b>
<b>Blutung</b>		
Gabe von > 3 Blutkonserven	-	2
Relaparotomie	1	-
<b>Jejunalperforation und Peritonitis</b>	1	-
<b>Obstruktionsikterus</b>	1	-
<b>Pankreasfistel</b>	1	-
<b>Ileus</b>	-	1
<b>Bauchdeckenabszess</b>	1	-
<b>Bronchopneumonie</b>	2	1
<b>Gesamtmorbidität</b>	<b>7 (18%)</b>	<b>4 (33%)</b>

Keine Mehrfachnennungen.

### 3.3 Schmerzfreiheit

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten wurde eine Verbesserung des Schmerzscores bei 93 % der Patienten der Frey - Gruppe

beobachtet. Ein Patient hatte präoperativ und bei der Follow-up - Befragung einen Score von 0, ein weiterer Patient zeigte eine Verschlechterung. Bei den Patienten, die nach Whipple operiert wurden, zeigten 67 % eine Verbesserung des Schmerzscore. Je ein Patient hatte präoperativ und bei der Follow-up - Befragung einen Score von 0, ein anderer zeigte eine Verschlechterung. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen waren die postoperativen Ergebnisse im Vergleich zu den präoperativen nicht signifikant.

Tabelle 4:

<b>Schmerzscore</b>				
Angaben als Median				
	<b>Frey-Gruppe</b>		<b>Whipple-Gruppe</b>	
	<b>n = 30</b>		<b>n = 6</b>	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Visuelle Schmerzanalogskala	87,5	0,5 ( $p < 0,001$ )	72,5	17,5 ( <i>ns</i> )
Häufigkeit der Schmerzattacken	87,5	12,5 ( $p < 0,05$ )	75	25 ( <i>ns</i> )
Schmerzmedikation	3	0 ( <i>ns</i> )	0	0 ( <i>ns</i> )
Arbeitsunfähigkeit	50	0 ( $p = 0,001$ )	50	50 ( <i>ns</i> )
<b>Schmerzscore</b>	<b>58,3</b>	<b>18,9 (<math>p &lt; 0,001</math>)</b>	<b>48</b>	<b>23 (<i>ns</i>)</b>

50 % der Patienten der Frey - Gruppe gaben bei der Nachbefragung an, gar keine Schmerzen mehr zu haben. Auch die verbleibenden 50 % zeigten zusammenfassend im postoperativen Verlauf eine signifikante Verbesserung.

Tabelle 5:

<b>Schmerzscore für Patienten nach dem Frey – Verfahren</b>				
Patienten mit postoperativ vollständiger Schmerzfremheit versus Patienten mit Restschmerz				
Angaben als Median				
	<b>Schmerzfremheit</b>		<b>Restschmerz</b>	
	<b>n = 15</b>		<b>n = 15</b>	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Visuelle Schmerzanalogskala	80	0 ( $p = 0,001$ )	90	50 ( $p = 0,001$ )
Häufigkeit der Schmerzattacken	75	0 ( $p < 0,001$ )	100	50 ( $p = 0,001$ )
Schmerzmedikation	0	0 ( $p < 0,05$ )	15	15 ( <i>ns</i> )
Arbeitsunfähigkeit	50	0 ( $p < 0,05$ )	50	0 ( $p < 0,05$ )
<b>Schmerzscore</b>	<b>50,8</b>	<b>0 (<math>p = 0,001</math>)</b>	<b>66,3</b>	<b>37,5 (<math>p &lt; 0,01</math>)</b>



### **3.4 Exokrine Insuffizienz**

Die präoperative exokrine Pankreasfunktion war bei 50 % der 30 Patienten der Frey - Gruppe eingeschränkt und trotz Enzymsubstitution symptomatisch. 4 Patienten (13 %) zeigten bei der Follow-up - Erhebung eine Verbesserung und waren ohne Pankreatintherapie beschwerdefrei. Bei 9 Patienten (30 %) verschlechterte sich die exokrine Pankreasfunktion. Während des postoperativen Verlaufs erhielten 67 % der Patienten eine Enzymsubstitution zur Therapie einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Darunter waren 55 % (11 der 20 Patienten) beschwerdefrei, 45 % blieben klinisch symptomatisch.

20 % der Patienten blieben prä- und postoperativ ohne eine pankreoprive Maldigestion.

In der Whipple - Gruppe hatten präoperativ 4 Patienten (67 %) eine symptomatische exokrine Pankreasinsuffizienz. Bei einem Patienten trat postoperativ eine neue substitutionsbedürftige Pankreasfunktionsstörung auf. Von den 5 Patienten (83 %), die postoperativ unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz litten, waren 3 unter Enzymtherapie asymptomatisch.

### **3.5 Diabetes mellitus**

Präoperativ lag bei 5 Patienten (17 %) der Frey - Gruppe ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vor. Während nach der Operation bei zwei Patienten eine deutliche Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage zu verzeichnen war (Therapieumstellung je eines Patienten auf Diät und medikamentöse Therapie), verschlechterte sich der Glukosemetabolismus bei 5 Patienten erheblich. 3 der 5 Patienten entwickelten einen neu aufgetretenen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und 2 weitere Patienten wurden bei präoperativ medikamentöser Therapie postoperativ auf Insulin umgestellt. Bei der Follow-up - Befragung litten 27 % der Patienten unter einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

In der Whipple-Gruppe war präoperativ ein Patient an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus erkrankt. Postoperativ kam es bei 3 Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage mit

Therapieeinstellung auf Insulin bei zuvor in 2 Fällen diätetisch und bei einem Patienten medikamentös beherrschtem Diabetes mellitus. Postoperativ hatten damit 4 der 6 Patienten (67 %) einen insulinpflichtigen Diabetes.

### **3.6 Gewicht**

75 % der Patienten der Frey - Gruppe berichteten über eine präoperative Gewichtsabnahme, davon bei 85 % von über 5 kg und insgesamt durchschnittlich um 10,9 kg. Postoperativ zeigten 50 % aller Patienten eine Gewichtszunahme im Mittel um 6,5 kg.

In der Whipple - Gruppe zeigten 4 Patienten (67 %) einen präoperativen Gewichtsverlust im Mittel um 14,4 kg, alle über 5 kg. Zwei Patienten nahmen postoperativ an Gewicht zu, im Mittel um 8 kg.

### **3.7 Arbeitsunfähigkeit**

In der Frey - Gruppe waren präoperativ 2 (7 %) Patienten voll arbeitsfähig. Von den verbleibenden 28 Patienten waren 2 vollständig arbeitsunfähig und die verbleibenden 80 % über Monate oder Wochen krankheitsbedingt in ihrer Erwerbsfähigkeit eingeschränkt. Postoperativ zeigten sich 67 % der Patienten wieder vollständig arbeitsfähig, 20 % wurden Frührentner und 13 % waren kurzzeitig krankgeschrieben.

In der Whipple - Gruppe waren präoperativ 2 der 6 befragten Patienten voll arbeitsfähig und die verbleibenden über Wochen oder Monate krankheitsbedingt nicht arbeitsfähig. Postoperativ waren je 50 % beruflich voll rehabilitiert und Frührentner.

### **3.8 Lebensqualität**

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten kam es in der Frey - Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung aller Indices der Funktions- und der Symptomskalen.

Auch in der Whipple - Gruppe zeigten sich bei der Follow-up - Befragung gute

Ergebnisse bezüglich der globale Lebensqualität sowie des physischen, emotionalen, kognitiven und sozialen Status, die jedoch wegen der kleinen Gruppengröße formal als nicht signifikant beurteilt werden müssen. Postoperativ verschlechterten sich die Bewertungen bei der Frage nach Schlaflosigkeit, finanzieller Belastung und Rollenfunktion (*ns*).

Tabelle 6:

**Erfassung der Lebensqualität: Funktionsskalen**  
**Vergleich der präoperativen Werte mit den Follow-up – Werten**

Angaben als Median

	Frey-Gruppe n = 30		Whipple-Gruppe n = 6	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Globale Lebensqualität	29,2	58,3 ( $p < 0,001$ )	37,5	58,3 ( <i>ns</i> )
Physischer Status	70	100 ( $p < 0,001$ )	96,6	100 ( <i>ns</i> )
Rollenfunktion	33,3	100 ( $p < 0,001$ )	50	41,7 ( <i>ns</i> )
Emotionale Funktion	25	83,3 ( $p < 0,001$ )	62,5	95,9 ( <i>ns</i> )
Kognitive Funktion	83,3	100 ( $p < 0,01$ )	100	100 ( <i>ns</i> )
Soziale Funktion	33,3	100 ( $p < 0,001$ )	100	100 ( <i>ns</i> )

Tabelle 7:

**Erfassung der Lebensqualität: Symptomskalen**  
**Vergleich der präoperativen Werte mit den Follow-up – Werten**

Angaben als Median

	Frey-Gruppe n = 30		Whipple-Gruppe n = 6	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Müdigkeit	72,5	11,1 ( $p < 0,001$ )	55,6	22,2 ( <i>ns</i> )
Nausea und Emesis	41,7	0 ( $p < 0,001$ )	16,7	0 ( <i>ns</i> )
Schmerz	100	16,7 ( $p < 0,001$ )	100	16,7 ( <i>ns</i> )
Dyspnoe	0	0 ( $p < 0,05$ )	16,7	16,7 ( <i>ns</i> )
Schlafstörungen	66,7	0 ( $p = 0,001$ )	0	33,4 ( <i>ns</i> )
Appetitlosigkeit	100	0 ( $p < 0,001$ )	50	0 ( <i>ns</i> )
Konstipation	0	0 ( $p < 0,05$ )	0	0 ( <i>ns</i> )
Diarrhoe	33,3	0 ( $p < 0,01$ )	16,7	0 ( <i>ns</i> )
Finanzielle Belastung	33,3	0 ( $p < 0,05$ )	0	16,7 ( <i>ns</i> )

### 3.9 Einflussgrößen auf die Lebensqualität und den Schmerzscore

#### 3.9.1 Der Nachbeobachtungszeitraum

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der 30 Patienten, die nach dem Verfahren nach Frey operiert wurden, betrug  $51 \pm 20,8$  Monate bei einem Median von 50 Monaten.

19 der Patienten (63 %) hatten einen Follow-up - Zeitraum von über 36 Monaten und 11 bis 36 Monaten (37 %). Patienten mit einem Follow-up - Zeitraum über 36 Monate zeigten hinsichtlich der postoperativen Verbesserung der Lebensqualität ein höheres Signifikanzniveau als die Patienten mit einer geringeren Nachbefragungsperiode.

Tabelle 8:

#### **Einfluss der Länge des Follow-up – Zeitraum nach Frey – OP auf die Lebensqualität und den Schmerzscore**

Angaben als Median

	<b>Follow-up bis 36 Monate</b> n = 11		<b>Follow-up &gt; 36 Monate</b> n = 19	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	55	25 ( $p=0,01$ )	58,8	13,3 ( $p<0,001$ )
Globale Lebensqualität	29,5	58,3 ( $p<0,01$ )	29,2	66,7 ( $p=0,001$ )
Physischer Status	53,3	100 ( $p<0,01$ )	73,3	100 ( $p<0,001$ )
Rollenfunktion	16,7	100 ( $p<0,01$ )	33,3	100 ( $p=0,001$ )
Emotionale Funktion	25	75 ( $p<0,01$ )	25	83,3 ( $p<0,001$ )
Kognitive Funktion	66,7	100 ( $p<0,05$ )	100	100 ( $p<0,05$ )
Soziale Funktion	33,3	100 ( $p<0,05$ )	66,7	100 ( $p<0,05$ )

Während der Nachbeobachtungszeit kam es bei 11 Patienten (37 %) zu einer in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung und seiner Therapie stehenden Rehospitalisation. 4 Patienten (13 %) boten ein Rezidiv der CP. Weitere Gründe waren ein Stentwechsel, eine Steinextraktion, eine Schmerzmitteanpassung, eine Neumanifestation einer exokrinen Insuffizienz und eine geplante Stomarückverlagerung. Die rehospitalisierten Patienten zeigten im Vergleich zu der Gesamtheit der Patienten keinen Unterschied in der Beurteilung

des prä- und postoperativen Schmerzscores (63,8-24,8 versus 58,3-18,9 für alle Patienten).

In der Whipple - Gruppe kam es bei 3 Patienten (50 %) zu einer Wiederaufnahme ins Krankenhaus, dabei in 2 Fällen aufgrund eines Schmerzrezidivs. Ein Patient litt unter einem Ikterus bei Dilatation der intrahepatischen Gallengänge. Es erfolgte die erfolgreiche transhepatische Stentimplantation in den Ductus hepaticus communis.

### 3.9.2 Alkoholkonsum

Präoperativ gaben 20 der 30 Patienten der Frey - Gruppe (67 %) einen regelmäßigen und hohen Alkoholkonsum an (mehrmals pro Woche oder täglich Konsum von 1,5 Liter Bier, 1 Flasche Wein oder hochprozentigem Alkohol). 5 Patienten (25 %) führten postoperativ den Alkoholmissbrauch fort, 15 Patienten (75 %) wurden abstinent.

Die postoperativ Abstinenten zeigten im Vergleich zu den weiterhin Trinkenden keine deutlichen Unterschiede in der Beurteilung der Lebensqualität. Von den Patienten mit postoperativ fortgesetztem Alkoholkonsum wurden 50 % rehospitalisiert, im Gegensatz zu der 35 %-igen Rehospitalisierungsrate bei den postoperativ Abstinenten.

Tabelle 9:

#### **Einfluss des Alkoholkonsums auf die Lebensqualität und auf den Schmerzscore**

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Postoperativ abstinent n = 15		Postoperativ Alkoholmissbrauch n = 5	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	64,4	32,5 ( $p=0,001$ )	50	0 ( $p<0,05$ )
Globale Lebensqualität	25	58,3 ( $p=0,001$ )	37,5	83,3 ( $p<0,05$ )
Physischer Status	70	100 ( $p=0,001$ )	60	100 ( $p<0,05$ )
Rollenfunktion	16,7	75 ( $p<0,01$ )	33,3	100 ( <i>ns</i> )
Emotionale Funktion	25	83,3 ( $p=0,001$ )	58,3	91,7 ( $p<0,05$ )
Kognitive Funktion	91,6	100 ( $p<0,05$ )	83,3	100 ( <i>ns</i> )
Soziale Funktion	58,3	100 ( $p<0,05$ )	66,7	100 ( <i>ns</i> )

### 3.9.3 Vorerkrankungen

Patienten mit bekannten Vorerkrankungen wie Krankheiten an Lunge, Herz, Kreislauf, Niere, Psyche oder Hirn zeigten signifikante Verbesserungen der postoperativen Ergebnisse im Schmerzscore und der globalen Lebensqualität.

Tabelle 10:

#### Einfluss von Vorerkrankungen auf den Schmerzscore und die Lebensqualität

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Schmerzscore		Globale Lebensqualität	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Keine Vorerkrankung, n = 15	59,4	3,1 ( $p < 0,001$ )	33,3	58,3 ( $p = 0,001$ )
Eine Vorerkrankung, n = 8	46,6	18,8 ( $p < 0,05$ )	25	66,7 ( $p < 0,05$ )
> 1 Vorerkrankung, n = 7	45,7	25 ( $p < 0,01$ )	25	58,3 ( $p < 0,01$ )

### 3.9.4 Exokrine Insuffizienz

Patienten mit einer klinisch manifesten exokrinen Insuffizienz zeigten postoperativ eine deutliche Verbesserung der postoperativen Indices, im Vergleich zu den Patienten ohne Pankreasinsuffizienz aber etwas schlechtere Ergebnisse.

Tabelle 11:

#### Einfluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf den Schmerzscore und die Lebensqualität

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Patienten ohne exokrine Insuffizienz n = 21		Patienten mit exokriner Insuffizienz n = 9	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	53,5	9,5 ( $p < 0,001$ )	61,25	33,8 ( $p < 0,01$ )
Globale Lebensqualität	29,2	66,7 ( $p < 0,001$ )	33,3	50 ( $p < 0,05$ )
Physischer Status	80	100 ( $p < 0,001$ )	60	86,7 ( $p < 0,05$ )
Rollenfunktion	50	100 ( $p < 0,01$ )	0	66,7 ( $p < 0,01$ )
Emotionale Funktion	25	91,7 ( $p < 0,001$ )	25	75 ( $p < 0,05$ )
Kognitive Funktion	100	100 ( $p < 0,05$ )	66,7	100 ( $p < 0,05$ )
Soziale Funktion	75	100 ( $p < 0,01$ )	33,3	83,3 ( $p < 0,05$ )

### 3.9.5 Diabetes mellitus

Patienten, die nach der Operation an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus litten, beurteilten den postoperativen Schmerzscore deutlich negativer im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus.

Tabelle 12:

#### Einfluss eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus auf den Schmerzscore und die Lebensqualität

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Patienten ohne Diabetes mellitus n = 22		Patienten mit Diabetes mellitus n = 8	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	55	6,25 ( $p < 0,001$ )	58,1	25 ( $p < 0,01$ )
Globale Lebensqualität	25	58,3 ( $p < 0,001$ )	50	62,5 ( $p < 0,05$ )
Physischer Status	73,3	100 ( $p < 0,001$ )	80	93,3 ( <i>ns</i> )
Rollenfunktion	33,3	100 ( $p < 0,001$ )	50	100 ( <i>ns</i> )
Emotionale Funktion	25	83,3 ( $p < 0,001$ )	58,3	95,8 ( $p = 0,01$ )
Kognitive Funktion	83,3	100 ( $p < 0,01$ )	100	100 ( <i>ns</i> )
Soziale Funktion	50	100 ( $p = 0,01$ )	66,7	100 ( <i>ns</i> )

### 3.9.6 Schmerzen

Patienten mit postoperativ überdurchschnittlich starken Schmerzen (VAS > 45 und Schmerzscore > 25) haben schlechtere Ergebnisse bei der Beurteilung der Lebensqualität als Patienten ohne stärkere Schmerzen.

Tabelle 13:

### Einfluss von stärkeren Schmerzen (VAS > 45, Schmerzscore > 25) auf die Lebensqualität

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Patienten ohne stärkeren Schmerzen n = 23		Patienten mit stärkeren Schmerzen n = 7	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	50	0 ( $p < 0,001$ )	66,6	46,3 ( $p < 0,05$ )
Globale Lebensqualität	33,3	66,7 ( $p < 0,001$ )	29,2	50 ( $p < 0,05$ )
Physischer Status	80	100 ( $p < 0,001$ )	63,4	83,4 ( <i>ns</i> )
Rollenfunktion	33,3	100 ( $p < 0,001$ )	0	50 ( <i>ns</i> )
Emotionale Funktion	25	91,7 ( $p < 0,001$ )	41,6	66,7 ( $p < 0,05$ )
Kognitive Funktion	100	100 ( $p < 0,01$ )	91,7	91,7 ( <i>ns</i> )
Soziale Funktion	66,7	100 ( $p = 0,001$ )	41,6	75 ( <i>ns</i> )

### 3.9.7 Analgetikatherapie

Patienten mit bereits präoperativer Analgetikatherapie unter Verwendung von Morphin oder Buprenorphin zeigten auch postoperativ einen höheren Schmerzscore und Analgetikabedarf als die Vergleichspatienten. Bei der postoperativen Bewertung der sozialen und der Rollenfunktion zeigten die betroffenen Patienten schlechtere Ergebnisse als die in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 14:

### Einfluss des präoperativen Bedarfs hochpotenter Analgetika auf die Lebensqualität

Angaben als Median, Patienten der Frey – Gruppe

	Patienten ohne Morphinderivate n = 25		Patienten mit Morphinderivaten n = 5	
	Präoperativ	Follow-up	Präoperativ	Follow-up
Schmerzscore	50,75	0 ( $p < 0,001$ )	87,5	55 ( $p < 0,05$ )
Globale Lebensqualität	33,3	58,3 ( $p < 0,001$ )	16,7	62,5 ( $p < 0,05$ )
Physischer Status	73,3	100 ( $p < 0,001$ )	60	90 ( <i>ns</i> )
Rollenfunktion	33,3	100 ( $p < 0,001$ )	0	41,6 ( <i>ns</i> )
Emotionale Funktion	25	83,3 ( $p < 0,001$ )	41,6	83,3 ( $p < 0,05$ )
Kognitive Funktion	100	100 ( $p < 0,01$ )	100	100 ( <i>ns</i> )
Soziale Funktion	66,7	100 ( $p = 0,001$ )	16,7	66,7 ( <i>ns</i> )



### 3.9.8 Andere

Alter, Geschlecht und die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose einer CP und der Operation hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hinsichtlich der Beurteilung der Lebensqualität und des Schmerzscores.

Ebenso wenig zeigten sich in der Frey - Gruppe Unterschiede in Abhängigkeit von der Höhe des intraoperativ ermittelten Gangdruckes und des Gewichtes des resezierten Gewebes. Der mittlere Gangdruck lag bei 33 cm Wassersäule. Im Mittel wurde 11,4 g Pankreasgewebe entfernt.

Hinsichtlich der Genese sahen wir keine Unterschiede in den Ergebnissen bei alkoholtoxischer oder idiopathischer CP.

In der Frey - Gruppe waren alle 4 Patienten mit Duodenalstenose postoperativ schmerzfrei. 5 der 6 Patienten mit einer Kopfvergrößerung von 50 mm oder mehr waren postoperativ schmerzfrei.

Nach kephaler Pankreatoduodenektomie waren 2 der 3 Patienten mit Pankreaskopftumor über 50 mm postoperativ noch symptomatisch hinsichtlich der Schmerzen.

## 4 DISKUSSION

Die CP ist eine primär konservativ zu behandelnde Erkrankung. Bislang existiert kein Parameter, der eine Vorhersage über den Langzeitverlauf der Patienten erlaubt. Neuere Untersuchungen dazu haben jedoch gezeigt, dass ein Großteil der Patienten mit CP auch nach einem Verlauf von mehr als 10 Jahren nicht schmerzfrei wird (Lankisch et al., 1993). Die therapeutische Zurückhaltung hinsichtlich einer Operation ist daher auch aufgrund sozioökonomischer Aspekte zunehmend in Frage zu stellen (Izbicki et al., 1997).

Das chronische Schmerzsyndrom und Komplikationen wie die Gallengangstenose, Duodenal-, Pankreasgang- oder Gefäßobstruktion oder symptomatische Pankreaspseudozysten führen den Patienten nach oft jahrelangem Verlauf zum Chirurgen. Trotz aller Fortschritte in der konservativen und operativen Behandlung der CP zielen die derzeitigen Therapiekonzepte noch immer überwiegend auf die Befreiung von Symptomen und die Beherrschung sich entwickelnder Komplikationen. Eine kausale Therapie der CP ist weiterhin nicht bekannt (Izbicki und Bloechle, 1997). Selbst die Beseitigung der Ursache, in den allermeisten Fällen exzessiver Alkoholkonsum, kann den Prozess der Organzerstörung nicht zuverlässig aufhalten (Ammann, 1984).

In der Vergangenheit wurden drainierende ebenso wie resezierende chirurgische Verfahren mit Erfolg eingesetzt. Die chronische Kopfpankreatitis mit Komplikationen im Sinne einer Raumforderung wird bis heute weltweit am häufigsten mit der partiellen Pankreatoduodenektomie nach Whipple behandelt (Beger et al., 1997). Nachteile der Whipple - Operation sind neben einer hohen Morbiditätsrate von bis zu 50 % der häufig auftretende postoperative Diabetes mellitus und die Postpankreatektomiemaldigestion (Beger et al., 1997; Izbicki et al., 1997). Der Verlust benachbarter, nicht erkrankter Organe ist ein zusätzlicher Nachteil der kephalen Pankreatektomie und führt häufig zu Dumpingbeschwerden und Cholangitisschüben (Beger et al., 1997; Izbicki et al., 1997).

1944 wurde von Watson eine pyloruserhaltende kephale Pankreatoduodenektomie beschrieben, die Traverso und Longmire 1978 erstmals bei Patienten mit CP durchführten. Die pyloruserhaltende Variante der Whipple - Operation erhält eine physiologischere Gastrointestinalpassage und gilt

mittlerweile als Standard Operation bei Patienten mit CP (Izbicki et al., 1997). Die pyloruserhaltende Modifikation der klassischen Whipple - OP hat zu keiner erheblichen Verbesserung der nachteiligen Aspekte führen können (Izbicki und Bloechle, 1997; Yeo, 1999; Traverso, 1999). In Studien konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Operationszeit, Blutverlust, Mortalität, Morbidität, Krankenhausaufenthalt, Lebensqualität, Gewichtszunahme und Langzeitüberleben im Vergleich zur klassischen Whipple – OP aufgezeigt werden (Lin et al., 2005; Seiler et al., 2005; DiCarlo et al., 1999). Eine Studie konnte nach pyloruserhaltendem Vorgehen häufiger eine verspätete Magenentleerung nachweisen (Lin et al., 2005). Aufgrund der unklaren Studienlage und der kleinen Patientenzahlen wurde die Whipple - Gruppe in dieser Auswertung nicht weiter unterteilt.

Die Idee, durch eine totale oder subtotale Resektion des Pankreas das entzündete Gewebe und damit die Erkrankung zu entfernen, griffen Child und Kollegen Mitte der 60-er Jahre auf und stellten die 95 % - ige distale Pankreatektomie vor. Sie beinhaltet die nahezu vollständige Pankreasresektion unter Belassung eines schmalen Randes am duodenalen C zur Gewährleistung der duodenalen Blutversorgung und eine Splenektomie unter Belassung der bei einer benignen Erkrankung nicht befallenden Organe Magen, Duodenum und Gallenblase (Fry and Child, 1965).

Die Operation gilt heute in der ursprünglichen Ausführung als obsolet, da sie zu einer gesteigerten Rate an endokriner und exokriner Insuffizienz führt und gegenüber einer reinen Drainageoperation bei einem dilatiertem Hauptgang keine Vorteile bringt. Bei einem Pankreashauptgang von 3 mm oder weniger Durchmesser und einer auf Korpus und Schwanz begrenzten Erkrankung, ist die modifizierte 50 - 60% - ige distale Pankreatektomie allerdings noch empfohlen (Frey et al., 1989; Sawyer und Frey, 1994; Ho und Frey, 2001).

Die negativen Aspekte der einfachen Drainage - OP liegen in dem fehlendem sicheren Malignitätsausschluss und der niedrigeren Frequenz an Langzeitschmerzfreiheit von nur 0 - 42 % nach im Mittel 41 Monaten (Frey et al., 1989; Harrison und Prinz, 1999). Auch mit der Raumforderung assoziierte Komplikationen wie Duodenal- oder Gallengangstenosen können damit nicht

ausreichend therapiert werden (Izbicki und Bloechle, 1997). Die Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzerleichterung waren enttäuschend, da sich das Verfahren nicht den multiplen, kurzstreckigen Gangobstruktionen mit interponierten Gangdilataationen („Seenkette“, „chain-of-lakes“) in Pankreaskopf und -körper widmet (Harrison und Prinz, 1999). Der erforderlichen retrograden Drainage über die gesamte Länge des Hauptganges und anschließender Invagination des verbliebenen Pankreaskörpers in eine Jejunalschlinge nach Y-Roux, wurde vier Jahre später Puestow gerecht (Puestow und Gillesby, 1958). Sein Verfahren wurde 1960 von Partington und Rochelle in dem Sinne modifiziert, als dass sie auf eine zuvor propagierte Splenektomie und ein Pankreasschwanzresektion verzichteten (Partington und Rochelle, 1960).

Studien zeigten initial gute Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzfreiheit, dennoch eine mit dem Beobachtungszeitraum steigende hohe Rückfallquote von bis zu 50 % (Prinz et al., 1986). Derzeit sind reine Drainage - Operationen nur noch empfohlen für Patienten mit dilatiertem Pankreashauptgang und ohne entzündliche Vergrößerung des Pankreaskopfes (Rios et al., 1998)

Die Effektivität dieses Verfahrens ist nur bei Vorliegen einer einzelnen Obstruktion zwischen Pankreasgang und Ampulla Vateri gegeben. Insbesondere bei äthyltoxischer Genese der CP, die in der westlichen Welt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten vorliegt, stellt eine einzelne Striktur eher die Ausnahme denn die Regel dar. Der Pankreaskopf ist in über 90 % der Fälle von morphologischen Veränderungen befallen, so dass ihm eine zentrale Bedeutung und sogar die Funktion des Schrittmachers für den Verlauf einer CP zugesprochen wird (Izbicki und Bloechle, 1997). Das Auftreten eines entzündlichen Pankreaskopftumors muss als Kontraindikation der „einfachen“ Drainage – Operation angesehen werden.

Charles Frey widmete sich diesem Problem und kreierte eine eigens für diese Erkrankung zugeschnittene Operation. Er sieht den Grund für das wiederholte auftreten von Schmerzen nach einfacher Pankreatojejunostomie in der inkompletten Dekompression des Ganges im Kopf und meint, dass Beschwerden persistieren, wenn die Ducti Santorini oder Uncinatus nicht entlastet werden. In seinem Operationsverfahren kombiniert er eine Längseröffnung des

Pankreasganges vom präpapillären Segment im Pankreaskopf bis in den Schwanz mit einer keilförmigen lokalen Pankreaskopfresektion im Sinne einer Aushöhlung des Pankreaskopfes unter Belassung eines schmalen Gewebesaaumes entlang des duodenalen C und longitudinaler Pankreatojejunostomie. Verkalkungen, Steine, kleine Zysten und eventuell nekrotisches Material, das von der Organoberfläche nicht sichtbar gewesen wäre, werden gründlich entfernt und dadurch die Drainage insbesondere im zumeist am stärksten befallenen Kopf verbessert. Das resezierte Gewebe wird einer pathologische Untersuchung zum Ausschluss eines malignen Prozesses zugeführt.

Das Verfahren erlaubt ein individuelles Ausmaß der chirurgischen Therapie je nach Ausdehnung des Befalls. Der Therapieerfolg ist unabhängig von dem Gewicht des resezierten Gewebes (Frey und Amikura, 1994). Die Methode wird auch als „erweitertes Drainageverfahren“ verstanden, welches die Vorteile der beiden chirurgischen Grundprinzipien Drainage und Resektion miteinander kombiniert (Izbicki und Bloechle, 1997). Die Methode gilt als einfacher, schneller und als weniger komplikationsträchtig als die Kopfresektion nach Beger, da es nicht zu einer Abtrennung des Pankreaskopfes und damit auch unter anderem nicht zu der Gefahr von Pfortaderblutungen kommt (Frey und Amikura, 1994; Ho und Frey, 2001).

Die Vorteile dieser weniger invasiven Operationsmethode sind die sichere und langanhaltende Schmerzfremheit, eine im Vergleich zu der Whipple - OP niedrige Morbidität und Letalität und die geringere Rate an neu auftretendem Diabetes mellitus postoperativ (Izbicki und Bloechle, 1997).

Die Entstehung und der über Jahre anhaltende Charakter des Schmerzes bei CP kann nach wie vor nicht hinreichend erklärt werden. Die durch eine Entzündungsreaktion verursachte Schmerzgenese könnte erklären, warum Patienten nach der Resektion des vorwiegend betroffenen Entzündungsareals anhaltend schmerzfrem bleiben im Vergleich zu Patienten mit ausschließlicher Pankreatojejunostomie (Büchler et al., 1997).

Die bisher durchgeführten Studien zum Vergleich der verschiedenen Operationsformen sind in ihren Ergebnissen nicht leicht interpretierbar, da die

Definition von Schmerzfreiheit oft vage ist, nicht alle Patienten die gleiche Therapie für die gleiche Indikation bekommen und die postoperativen Ergebnisse nach sehr unterschiedlichen Follow-up - Zeiträumen erhoben wurden (Lankisch, 1997). Obwohl Schmerzen bekanntermaßen das Hauptsymptom der CP sind, erfolgte deren Beurteilung bisher in sehr groben und unterschiedlichen Kategorien.

Schmerzen stellen jedoch nur einen Aspekt der vielfältigen sensitiven Facetten des täglichen Lebens dar. Neben der Verbesserung der Schmerzsymptomatik und dem Erhalt der Pankreasfunktion sollen auch die soziale wie berufliche Rehabilitation der im allgemeinen jungen Patienten und die Erhöhung der Lebensqualität auf die Beurteilung des Therapieerfolgs Einfluss nehmen (Bloechle et al., 1995). Als weitere Therapieziele gelten die Beherrschung von pankreatitisassoziierten Organkomplikationen, der sichere Ausschluss eines malignen Geschehens sowie eine möglichst geringe Morbiditäts- und Komplikationsrate (Izbicki und Bloechle, 1997).

Die Messung der Lebensqualität durch standardisierte parametrische Tests, zunächst eingeführt zur Bewertung onkologischer Therapieregime, findet zunehmend in der Bewertung chirurgischer Therapieoptionen Berücksichtigung (Izbicki et al., 1997). Um die Effektivität verschiedener Therapiestrategien der CP vergleichen zu können, ist die Erhebung der Lebensqualität unverzichtbar und der Gebrauch von standardisierten Methoden zur Beurteilung von Schmerz und Lebensqualität unabdingbar (Frey et al., 1996).

Die Hamburger Arbeitsgruppe um Izbicki stellte 1995 den Schmerzscore zur Beurteilung der Schmerzintensität bei CP vor. Er war zuvor an Patienten mit Pankreaskarziom getestet worden und wurde in der Studie gemeinsam mit dem Lebensqualitätsfragebogen der EORTC für Patienten mit CP validiert und als reliabel befunden (Bloechle et al., 1995). Der Schmerzscore und der EORTC - Beurteilungsbogen sind seither auch von anderen Arbeitsgruppen in Studien über die Therapiemöglichkeiten bei CP verwendet worden. Im Folgenden werden insbesondere die Studien berücksichtigt, die durch den Gebrauch von gültigen Messinstrumenten eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erlauben.

Frey beschreibt in seiner Studie an 45 Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten komplette Schmerzfreiheit bei 34 % der Patienten. Weitere 40,5 % wurden mit einer Schmerzintensität bis maximal 2 auf der VAS und der Einnahme von niedrigpotenten Morphinderivaten an bis zu 2 Tagen im Monat mit einer deutlichen Besserung der Schmerzsymptomatik beurteilt. Gemeinsam mit den kurierten Patienten wurden sie als „ausgezeichnet“ im Hinblick auf die Schmerzentwicklung bewertet. 5 Patienten (11 %) hatten eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage und wurden postoperativ insulinpflichtig, 2 Patienten zeigten eine Verbesserung. Bei 11 % der Patienten kam es postoperativ zu der Entwicklung einer klinischen exokrinen Insuffizienz, 22,3 % zeigten eine Verbesserung der Steatorrhoe (Frey und Amikura, 1994).

In einer prospektiven und randomisierten Studie von Izbicki und Kollegen wurden 20 Patienten nach dem Verfahren nach Frey und 22 nach Beger operiert und nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten die Ergebnisse bewertet. In der Frey - Gruppe kam es bei 89 % der Patienten zu einer kompletten Schmerzfreiheit. 1 Patient verschlechterte seine Glukosetoleranz, und 1 Patient verbesserte seine diabetische Stoffwechsellage. 2 Patienten entwickelten eine pathologische exokrine Pankreasfunktion. In der Studie wurden der Schmerzscore und der EORTC Lebensqualitätsfragebogen verwendet. Beide OP - Verfahren führten postoperativ zu einer signifikanten Verbesserung (Izbicki et al., 1995).

Die Studie wurde fortgesetzt und 2 Jahre später in Deutschland publiziert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten waren 92 % der 36 nach Frey operierten Patienten schmerzfrei. Der Schmerzscore und die Lebensqualität verbesserten sich postoperativ erheblich. Je ein Patient entwickelte postoperativ einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine gestörte Glukosetoleranz. Bei 2 Patienten musste die Insulindosis stark erhöht werden. 1 Patient verbesserte seine Stoffwechsellage. Lediglich 1 Patient entwickelte postoperativ eine manifeste substitutionsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz (Izbicki et al., 1997).

Dieselbe Arbeitsgruppe führte eine prospektive und randomisierte Studie zum Vergleich der OP nach Frey und der pyloruserhaltenden Whipple - OP durch. Zur Beurteilung der Lebensqualität und der Schmerzen wurden der Schmerzscore und

der Lebensqualitätsfragebogen der EORTC verwendet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten waren 28 der 31 Patienten (90 %) der Frey - Gruppe symptomfrei. Bei 2 Patienten (6,5 %) entwickelte sich eine gestörte Glukosetoleranz wohingegen sich der Stoffwechsel bei 3 Patienten verbesserte. Ein Patient zeigte eine neue exokrine Insuffizienz (Izbicki et al., 1998).

Im Gegensatz dazu stehen die 30 Patienten der Whipple - OP, bei denen es in 87 % der Fälle zu einer postoperativen Schmerzfreiheit kam. Jeweils 3 Patienten entwickelten nach der Operation einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (9,7 %) und eine gestörte Glukosetoleranz. 7 Patienten (22,6 %) erlitten eine substitutionsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz.

In einer aktuellen randomisierten Studie der Arbeitsgruppe um Izbicki zum Vergleich der Beger mit der Frey - OP wurden nach einer medianen Langzeit-Nachbeobachtungszeit von 104 Monaten 38 bzw. 36 Patienten mit dem EORTC Lebensqualitätfragebogen und dem Schmerzscore beurteilt. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede der beiden Operationsverfahren. Bei der Follow-up - Befragung der Frey - Gruppe hatten 78 % der Patienten eine exokrine (fäkale pankreatische Elastase >200 µg/g Stuhl) und 60 % eine endokrine Insuffizienz (positiver oraler Glukosetoleranztest). Der Schmerz wurde nur nach dem Schmerzscore beurteilt. Die Studie beinhaltet keine Angaben zum präoperativen Status (Strate et al, 2005).

In einer anderen Studie von Witzigmann kam es bei 18 von 30 (60 %) nach Whipple versorgten Patienten zu einer Reduktion der Analgetikaeinnahme, 12 der Patienten nahmen gar keine Schmerzmittel mehr ein (Witzigmann et al., 2002). Genauere Angaben zur Schmerzbeurteilung wurden nicht gemacht. Jeweils 3 Patienten entwickelten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (10 %) und eine gestörte Glukosetoleranz. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC Fragebogen erhoben und verbesserte sich postoperativ.

Eine weitere prospektive randomisierte Studie zeigte von 20 nach dem Whipple - Verfahren operierten Patienten bei 70 % der Patienten gar keine oder leichte Abdominalschmerzen. Das Neuauftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus lag bei 30 %. Alle 20 Patienten hatten eine substitutionsbedürftige Steatorrhoe (Klempa et al., 1995).



Die Tabellen 15-17 stellen die eigenen Ergebnisse denen des Schrifttums gegenüber.

Tabelle 15:

**Vergleich von Studienergebnissen:  
OP nach Frey und OP nach Whipple**

	Follow-up - Zeitraum, Monate	Anzahl der Patienten	Post- operative Schmerz- Freiheit	post- operativ deutliche Besserung	neuer insulin- pflichtiger Diabetes mellitus	neue exokrine Insuffizienz
<b><u>OP nach Frey</u></b>						
<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>50%</b>	<b>43%</b>	<b>17%</b>	<b>30%</b>
Frey, 1994	37	50	34%	40,5%	11%	11%
Izbicki, 1995	18	22	89%	0	0	10%
Izbicki, 1997	30	36	92%	0	3%	3%
Izbicki 1998	24	31	90%	0	0	3%
Strate, 2005	104	25	-	-	-	-
<b><u>OP nach Whipple</u></b>						
<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>50</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>67%</b>	<b>50%</b>	<b>17%</b>
Klempa, 1995	36	30	60%	10%	30%	80%
Izbicki, 1998	24	30	87%	0	9,7%	22,6%
Witzigmann, 2002	18	20	40%	20%	10%	-

Tabelle 16:

**Vergleich von Studienergebnissen:  
OP nach Frey und OP nach Whipple**

Angaben als Mittelwert

	Mittlere OP-Zeit, Minuten	Klinik- Aufenthalt, Tage	Morbidität, %	Transfusion, Anzahl als Mittelwert	postoperative Gewicht- zunahme, Anzahl in %
<b><u>OP nach Frey</u></b>					
Eigene Ergebnisse	240	19,6	21%	1	50%
Frey, 1994	-	18,7	22%	-	64%
Izbicki, 1995	289	-	9%	2,5	77%
Izbicki, 1997	284	-	22%	1,7	69%
Izbicki, 1998	245	-	19%	1,2	81%
<b><u>OP nach Whipple</u></b>					
Eigene Ergebnisse	411	24,9	42%	4,5	33%
Klempa, 1995	-	21,7	43%	-	-
Izbicki, 1998	328	-	53%	3,2	40%

Tabelle 17:

**Vergleich von Studienergebnissen:  
OP nach Frey und OP nach Whipple**

Postoperative Ergebnisse, Angaben als Median

	Schmerz- score	Globale- LQ	Physi- scher Status	Rollen- funktion	Kogni- tive Funktion	Emotio- nale Funktion	Soziale Funktion
<b><u>OP nach Frey</u></b>							
Eigene Ergebnisse	18,9	58,3	100	100	100	83	100
Izbicki, 1995	4	85,7	88	100	66,6	92	83,5
Izbicki, 1997	4	-	100	100	67	92	83
Izbicki, 1998	6,2	85,7	90	100	66,7	75	66,7
Strate, 2005	11,3	58,35	100	100	83,3	66,6	83,3
<b><u>OP nach Whipple</u></b>							
Eigene Ergebnisse	23	58,3	100	42	100	96	100
Izbicki, 1998	18,1	57,1	70	70	66,7	66,7	66,7
Witzigmann, 2002	-	64	84	69	97	68	60

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung und anderer Studien zeigen, dass sowohl die OP nach Frey als auch die OP nach Whipple in der Lage sind, die chronische Schmerzsymptomatik und die Lebensqualität bei Patienten mit CP zu verbessern (Tabelle 17).

In der Frey - Gruppe sind 50 % der Patienten bei der Follow-up - Befragung ganz schmerzfrei. Auch die verbleibenden 50 % zeigen eine signifikante Verbesserung im Schmerzscore ( $p < 0,01$ ) und in den Einzelkomponenten VAS ( $p = 0,001$ ), Häufigkeit der Schmerzattacken ( $p = 0,001$ ) und Arbeitsfähigkeit ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 5). Insgesamt weisen entsprechend unserer Daten 93 % der 30 Patienten postoperativ eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik auf. Die Ergebnisse der Studie von Frey zeigen ähnliche Ergebnisse für insgesamt 50 Patienten und eine vergleichbare prozentuale Aufteilung nach vollständiger Schmerzfreiheit und deutlicher Besserung, obwohl eine andere Bewertung der Beschwerden benutzt wurde.

Die 3 Untersuchungen von Izbicki geben alle eine 90 % - ige Schmerzfreiheit ihrer Patienten an, der Schmerzscore ist entsprechend mit 4 Punkten niedriger als bei unseren Patienten mit fast 19 von maximal 100 Punkten. Auch in der Bewertung der globalen Lebensqualität sind die Ergebnisse mit gut 85 von 100 Punkten unseren 58 Zählern weit überlegen. Die guten Ergebnisse der Hamburger Gruppe beziehen sich aber auf weit kürzere Follow-up - Zeiträume, so dass hier eine Korrelation zwischen der Dauer der Nachbeobachtungsperiode und der Beschwerdebewertung denkbar wäre. Eine Studie von Strate aus der Arbeitsgruppe von Izbicki mit langer postoperativer Beobachtungszeit von 104 Monaten bestätigt diese Vermutung, die Ergebnisse sind fast identisch mit unseren und im Vergleich zu denen der oben genannten Studie von Izbicki schlechter hinsichtlich des Painscore und der globalen Lebensqualität.

Frey hebt hervor, dass Studien mit einer Nachbeobachtungsperiode von unter 3 Jahren mit Skepsis zu beurteilen seien, da es im Verlauf häufig zu Schmerzurückfällen käme (Ho und Frey, 1997; Harrison und Prinz, 1999). Splittet man unsere 30 „Frey Patienten“ in 2 Gruppen mit einem Nachbefragungszeitraum von  $> 36$  Monaten im Vergleich zu denen mit  $< 36$  Monaten, zeigen sich allerdings im Schmerzscore und bei der Lebensqualität eher bessere Bewertungen in der

Gruppe mit der längeren Zeitspanne. Unsere Patienten zeigen also keine Tendenz zu Rückfällen sondern gegenteilig eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes im Verlauf.

In der Whipple - Gruppe zeigen 67 % eine Verbesserung im Schmerzscore, insbesondere in der VAS und bei der Häufigkeit der Schmerzattacken. Die Ergebnisse sind bei einer geringen Patientenzahl nicht signifikant, stimmen aber dennoch mit den Ergebnissen anderer Studien gut überein (60 - 87%, MW 71 %) und erlauben daher einen für die Frey - Patienten positiv ausfallenden Vergleich (Tabelle 15).

Hinsichtlich der postoperativen Verbesserung der Lebensqualität präsentieren die Frey - Patienten in allen Funktions- und Symptomskalen eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse. Unter Berücksichtigung anderer Studien offenbaren die Patienten der Whipple - Gruppe insgesamt eine postoperative Verbesserung der Indices der Lebensqualität (Tabelle 17). Im Vergleich scheinen die Ergebnisse schlechter bei der Frage nach Rollenfunktion in Arbeit, Familie und Freundeskreis und bei Schlafstörungen und finanzieller Belastung. Die Ergebnisse decken sich mit den schlechten Ergebnissen der Arbeitsfähigkeit nach der Whipple – OP. Die berufliche und soziale und damit finanzielle Rehabilitation ist bei den Whipple - Patienten stark eingeschränkt. Ursächlich dafür sehen wir eine weit längere Operations- und Intensivüberwachungszeit wie auch Krankenhausaufenthaltsdauer. Unsere mittlere Operationszeit lag bei 4 Stunden für die Frey - OP und fast 7 Stunden für die kephale Pankreatektomie. Die Untersuchung von Izbicki 1998 berichtet über eine um beinahe eineinhalb Stunden längere Operationszeit der Whipple – OP im Vergleich zu der Frey - Operation. Die Notwendigkeit von Blut- und Plasmatransfusionen war intraoperativ und postoperativ deutlich erhöht und die Patienten haben postoperativ einen höheren Schmerzmittelbedarf (Tabelle 2). Bei unseren Daten wurden durchschnittlich viereinhalb Transfusionen appliziert, Izbicki berichtet von 3,2. Im Vergleich dazu kam es bei der Frey - OP zu im Mittel zu einer transfundierten Einheit. Die Literaturangaben der Arbeitsgruppe um Izbicki geben etwa 2 Transfusionen pro Patient an.

Dazu kam es bei den Whipple - Patienten zu einer doppelt so hohen Morbiditäts-

und Komplikationsrate im Vergleich zu den Frey - Patienten (Tabelle 3). Auch die Publikationen von Izbicki und Klempa berichten über eine mit 53 % bzw. 43 % hohe Morbiditätsrate im Rahmen der Operation nach Whipple, dabei wurden operationsspezifische und andere Komplikationen zusammengefasst. Ebenso war die postoperative Gewichtszunahme bei den Whipple - Patienten eingeschränkt und wurde nur bei etwa einem Drittel der Patienten erreicht. Andere Literaturangaben bestätigen die Problematik und gleichzeitig die bessere Gewichtsentwicklung bei etwa zwei Drittel der nach Frey operierten Patienten.

Bei der Charakterisierung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation fällt jedoch auf, dass die nach Whipple operierten Patienten durchschnittlich 7,5 Jahre älter sind als die Vergleichspatienten (Tabelle 1). Inwiefern sich der Altersunterschied negativ die Untersuchungsergebnisse auswirkt, muss im Rahmen unserer retrospektiven Studie leider offen bleiben.

Zusammenfassend scheint die radikal resezierende Operation nach Whipple mit einer deutlich längeren Operations- und Krankenhausaufenthaltsdauer und einer hohen Komplikationsrate einherzugehen und die Rehabilitationskapazität der Patienten stark einzuschränken. Im Gegensatz dazu waren bei uns in der Frey - Gruppe postoperativ zwei Drittel der Patienten beruflich wie sozial vollständig rehabilitiert.

Dennoch stellt die kephale Pankreatoduodenektomie nach Whipple das bei Patienten mit assoziierten Komplikationen benachbarter Organe am häufigsten angewandte chirurgische Verfahren dar (Izbicki et al., 1997). Eventuell stattgehabte Organkomplikationen wie Duodenalstenose und raumfordernder Pankreaskopftumor führten aber auch bei den nach Frey operierten Patienten in 90 % zu einer postoperativen Symptombefreiheit. Damit demonstriert die Operation auch für dieses Problem eine adäquate Lösung.

Unter diesen Umständen ist die Radikalität im Operationsvorgang bei einer benignen chronisch entzündlichen Erkrankung zunehmend in Frage zu stellen, zumal unsere Daten die Erfahrung bestätigen, dass mit dem Verfahren nach Frey die Ziele der operativen Therapie sicher erreicht werden. Aus den Ergebnissen des eigenen Patientenguts und der aktuellen Datenlage im Schrifttum ergibt sich kein Vorteil für die klassische Whipple - Operation oder seine pyloruserhaltende

Modifikation.

Für die Entwicklung der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Publikationen ebenfalls für die erweiterte Drainageoperation nach Frey ein Vorteil gegenüber dem klassischen Resektionsverfahren (Tabelle 15). Dabei scheint der Erhalt der gastroduodenalen Passage und der Gallengangkontinuität für die Regulation der exokrinen Sekretionsleistung des Pankreas und den Glukosemetabolismus von entscheidender Bedeutung zu sein (Klempa et al., 1995).

Der Vergleich von Studienergebnissen wird neben der Uneinigkeit in der Beurteilung der Schmerzintensität durch uneindeutige Diagnosekriterien zusätzlich erschwert und führt in unserem Patientenkollektiv zu einer unerwartet hohen Neumanifestationsrate einer exokrinen Pankreasinsuffizienz von 30 %. Die Diagnosestellung der CP erfolgt klinisch und anamnestisch und oft erst nach jahrelangen Beschwerdeschüben. Bei der Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist es ähnlich, obwohl spezifische und sensitive Funktionstests zur Bestätigung einer Pankreasfunktionsstörung existieren. Da eine symptomatische Maldigestion bei CP ebenso wie eine bestätigte exokrine Insuffizienz eine Indikation zur Pankreatintherapie darstellt, beinhalten die aufwendigen Funktionstests kaum eine therapeutische Konsequenz und werden häufig unterlassen – so auch bei unseren Patienten (Hammer J. et al., 2006). Die visuelle Diagnose einer Steatorrhoe ist zwar stark abhängig von der Erfahrung des Beobachters, aber insbesondere bei geringerer Merkmalsausprägung oder Stuhlmenge inakzeptabel schlecht, so dass der Sekretin- Pankreozymin-Test als Goldstandard bei der Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gilt und dennoch in der Praxis häufig unterlassen wird (Lankisch, 1998; Lankisch et al., 1996).

Die Rate der tatsächlich postoperativ neu aufgetretenen Pankreasinsuffizienz ist nur bei adäquater präoperativer Diagnosestellung ermittelbar (Frey und Braasch, 1984). Die Rate fällt auch fälschlicherweise zu hoch aus, wenn eine postoperative Enzymtherapie prophylaktisch und ohne Bestätigung der Verdachtsdiagnose erfolgt. In einer placebo-kontrollierten Studie wurde jedoch die Notwendigkeit und Effektivität der direkt postoperativ initiierte langfristigen Pankreatintherapie für

nach dem Frey - Verfahren operierte Patienten belegt (van Hoozen et al., 1997).

Die Überlegungen bestätigen die Forderung nach einer Beurteilung des Therapieerfolges bei chronischen Erkrankungen vor allem durch eine postoperative Verbesserung der Lebensqualität. Sie stellen auch den Nachteil einer retrospektiven Studie dar.

Die endokrine und exokrine Insuffizienz stellen im Vergleich zur Schmerzsymptomatik das geringere Problem dar, da mit Pankreasenzymen und Insulin eine sehr gute konservative Maßnahme zur Verfügung steht. Eine internistische Therapie, die einen progredienten Funktionsverlust aufhalten kann, ist nicht bekannt (Lankisch, 1997). Vor einigen Jahren konnte Nealon eine Verzögerung der exokrinen Funktionsverschlechterung bei CP durch Drainageoperation zeigen (Nealon et al., 1993). Die Entwicklung eines Diabetes mellitus können drainierende Verfahren nicht verhindern (Malka et al., 2000). Eine Bestätigung dieser Beobachtungen steht aus.

Anders als früher angenommen ist bei einigen Patienten eine Verbesserung der postoperativen Funktion möglich. Bei 30 % der nach Frey operierten Patienten kam es zu einer Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion und bei 13 % zu einer Verbesserung (22,3 % bei Frey und Amikura, 1994). Ähnlich verhielt es sich bei dem Glukosemetabolismus, der sich in 17 % verschlechterte, aber in 7 % deutlich verbesserte (9,7 % nach Izbicki et al., 1998; 4,4 % nach Frey und Amikura, 1994). Die Daten sind Ausdruck der Variabilität des Verlaufs und der noch nicht ausreichend verstandenen Pathophysiologie sowie deren chirurgischer und medikamentöser Beeinflussbarkeit.

Auffällig ist darüber hinaus, dass die Patienten mit Neumanifestation einer endokrinen Pankreasinsuffizienz überdurchschnittlich lange Nachbefragungszeitspannen von im Mittel 64 Monaten haben. Bisher gibt es auch in anderen Studien keine Angaben darüber, zu welchem Zeitpunkt nach der Operation sich die Pankreasfunktionsstörungen manifestieren.

Die Mehrzahl unserer Patienten (55 %) war unter Enzymsubstitution asymptomatisch im Hinblick auf die Maldigestion. Liegt eine klinisch manifeste exokrine Pankreasinsuffizienz vor, beeinflusst diese ebenso wie die endokrine als auch die chronische Schmerzsymptomatik die Lebensqualität der Patienten. Eine

Studie von Kahl und Mitarbeitern zeigte bei Patienten mit endokriner und exokriner Insuffizienz signifikant niedrigere Indices bei der Beurteilung der physischen, emotionalen und kognitiven Funktion (Kahl et al. 2001). Unsere Daten decken sich mit dieser Annahme vor allem bezüglich des Schmerzscore (Tabellen 11-12). Eine andere Studie zeigt weder für Patienten mit endokriner noch exokriner Insuffizienz signifikant schlechtere Ergebnisse im Schmerzscore und seinen Einzelkomponenten (Strate et al., 2005). Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden jedoch keine Angaben gemacht.

Schmerzen beeinflussen die Lebensqualität sehr stark negativ. Patienten mit einem postoperativen Schmerzscore > 25 und einer Schmerzintensität von > 45 auf der VAS zeigen nicht nur im Schmerzscore sondern in allen Funktionsskalen der Lebensqualität schlechtere Indices als Vergleichspatienten (Tabelle 13). Von den 4 Bewertungsskalen, die gemeinsam der Evaluation der Schmerzintensität prä- und postoperativ dienen, bleibt der Analgetikaverbrauch im eigenen Patientengut nahezu unverändert gering (Tabellen 4-5). Vermutlich erhält die Mehrzahl der Patienten nicht die adäquate Schmerzmedikation, die ihnen nach WHO - Richtlinien bei chronischen Schmerzsyndromen zu steht (WHO, 1990; Mössner et al., 1998; Hammer J. et al., 2006). Unter Umständen ließe sich die Lebensqualität der Patienten schon durch einfache Aufklärung und Therapieoptimierung der Analgetika-, Enzym- und Insulinsubstitution verbessern. Dabei ist jedoch die uneingeschränkte Compliance der Patienten für die regelmäßige Medikamenteneinnahme unbedingte Voraussetzung und insbesondere bei dem typischerweise an Alkoholmissbrauch leidenden Patienten ein ungelöstes Problem.

In einer englischen Studie wurde untersucht, ob der präoperative Einsatz von Opioiden einen Einfluss auf das postoperative Outcome nach Pankreasresektion hat. Die Ergebnisse zeigten bei den Patienten mit präoperativer Morphintherapie eine höhere Morbidität, ein stärker fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine höhere Rate an manifester Pankreasinsuffizienz, so dass diesen Patienten zu einer frühzeitigen chirurgischen Intervention geraten werden sollte (Alexakis et al., 2004). Bei langfristiger Morphintherapie ist die therapeutische Zurückhaltung bezüglich einer Operation nicht gerechtfertigt (Hammer H. et al., 2006). Die Therapie der langfristigen starken Schmerzsymptomatik bei CP ist eine Domäne



der Chirurgie, denn nur so kann eine deutliche Verbesserung gewährleistet werden (Lankisch, 1997). Die 5 Patienten unseres Kollektives, die präoperativ Opiode erhielten, zeigten allerdings auch postoperativ einen deutlich höheren Schmerzscore und eine höherpotente Analgesie als die Vergleichspatienten (Tabelle 14).

Ein Vergleich zwischen operierten Patienten und Patienten mit konservativem Therapieregime ist methodisch unzuverlässig, da die OP - Gruppe sich präoperativ in einem schlechteren Zustand befand und ein progredienter Verlauf erwartet wurde. Insofern ist nur sehr eingeschränkt zu bewerten, dass in einer derartigen Vergleichsstudie keine wesentlichen Unterschiede im Schmerzverlauf und insgesamt eine Schmerzfreiheit von 35 % nach einer mittleren Krankheitsdauer von 11,2 Jahren nachzuweisen war (Lankisch et al., 1993). Nach einem mittleren Krankheitsverlauf von 9,7 Jahren waren 50 % unserer Patienten ganz schmerzfrei. Ein Profit durch die chirurgische Intervention bleibt also weiter bestehen.

Bezüglich der postoperativ weiterhin Alkoholmissbrauch betreibenden Patienten ließ sich im eigenen Patientengut ebenfalls eine signifikantere Verbesserung im Outcome feststellen, so dass die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden können (Strate et al., 2005). Besonders hinsichtlich der beruflichen und sozialen Rehabilitation sowie der Compliance, der Medikamentenverträglichkeit und der daraus resultierenden Therapieoptionen (Insulin, hochpotente Analgetika) bleibt die Alkoholabstinenz dringend empfohlen und zu unterstützen.

Die Koinzidenz von Erkrankungen anderer Organsysteme scheint keinen negativen Einfluss auf die Erfolgsaussichten der Frey - Operation zu haben. Auch multimorbide Patienten zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität und des Schmerzscore (Tabelle 10). Die Operation kann auch für diese Patientengruppe einen Vorteil haben und weiter empfohlen werden.

Für den Patienten mit CP entscheidend ist die Lebensqualität und hier insbesondere die Frage nach Schmerz und Stoffwechseleränderungen. Im Vergleich zu anderen klassischen Operationsverfahren scheint die um eine lokale Kopfresektion erweiterte Drainageoperation nach Frey Vorteile zu bieten hinsichtlich des operativen und postoperativen Verlaufs, der langfristigen Schmerzfreiheit und dem Risiko einer operationsbedingten Veränderung der

Pankreasfunktion.

Aus unserer Sicht sollte in Übereinstimmung mit anderen Autoren die Operation nach Frey als primäres Standardverfahren zur chirurgischen Therapie der CP empfohlen werden. Das Verfahren stellt ein organerhaltendes chirurgisches Vorgehen dar, welches die Komplikationen der CP behandelt und dabei die exokrine und endokrine Funktion so gering wie möglich verschlechtert. Sie gilt auch als adäquate Therapie bei multimorbiden Patienten. Bei langfristiger Opioidtherapie sollte die Indikation zur Operation frühzeitig geprüft werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Pankreatitis (CP) ist ein inhomogenes Krankheitsbild multifaktorieller Genese und variablen Verlaufs. Im Vordergrund der Klinik steht beim Patienten mit CP der zum Teil medikamentös schwer beherrschbare Oberbauchschmerz. Eine Indikation zur Operation ist zwingend gegeben, wenn neben den langfristigen Schmerzen Organkomplikationen auftreten, die konventionell nicht mehr beherrschbar sind. Ziele der Operation sind neben Schmerzfreiheit und Beherrschung von Organkomplikationen der Erhalt der Pankreasfunktion und eine Verbesserung der Lebensqualität. Gemäß den pathophysiologischen Vorgängen haben sich Drainage und Resektion als Grundprinzipien der chirurgischen Therapie bei CP durchgesetzt.

Das neuere Operationsverfahren nach Frey kombiniert eine longitudinale Pankreatojejunostomie mit einer lokalen Pankreaskopfresektion und steht der klassischen bzw. pyloruserhaltenden kephalen Pankreatoduodenektomie nach Whipple gegenüber. In unserer Studie haben wir die Patienten beider Verfahren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten zu ihrem damaligen und heutigen Gesundheitszustand befragt. Zusätzlich zur Routinediagnostik wurde ein multidimensionaler psychometrischer Lebensqualitätsfragebogen erhoben und das Schmerzempfinden anhand eines definierten Schmerzscore quantifiziert.

Die Patienten der Frey - Gruppe zeigen eine postoperative Verbesserung des Schmerzscore um 68 % und eine deutliche Steigerung der globalen Lebensqualität. Auch die Ergebnisse hinsichtlich Morbidität, Erstmanifestation einer Pankreasinsuffizienz und beruflicher Rehabilitation erweisen sich gegenüber den Resultaten radikal resezierender Verfahren größtenteils überlegen.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, dass die Operation nach Frey alle Anforderungen an eine chirurgische Intervention bei CP erfüllt und auch als Standardverfahren bei CP mit Pankreaskopftumor und Organkomplikationen empfohlen werden kann.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85, 365-376 (1993)
2. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Lombard M, Smart H, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Goulden M, Parker C, Sutton R, Neoptolemos JP: Influence of opioid use on surgical and long-term outcome after resection for chronic pancreatitis. *Surgery* 136, 600-608 (2004)
3. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 86, 820-828 (1984)
4. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* 111, 224-231 (1996)
5. Ammann RW, Muellhaupt B: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 116, 1132-1140 (1999)
6. Beger HG, Schoenberg MH, Link KH, Safi F, Berger D: Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion - Ein Standardverfahren bei chronischer Pankreatitis. *Chirurg* 68, 874-880 (1997)
7. Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE: Quality of life in chronic pancreatitis – results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas* 11, 77-85 (1995)
8. Bockman DE, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 94, 1459-1469 (1988)
9. Büchler MW, Baer HU, Seiler Ch, Reber PU, Sadowski Ch, Friess H: Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion: ein Standardverfahren bei chronischer Pankreatitis. *Chirurg* 68, 364-368 (1997)
10. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 356, 676-684 (2007)
11. Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 29, 949-960 (1994)
12. Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation. *World J Surg* 23, 920-5 (1999)
13. Duffy JP, Reber HA: Surgical treatment of chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9, 659-668 (2002)
14. Dumont RE, Martelli AB: Pathogenesis of pancreatic edema following exocrine duct obstruction. *Ann Surg* 168, 302-309 (1968)
15. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification

- and new genetic developments. *Gastroenterology* 120, 682-707 (2001)
16. Foitzik Th, Buhr HJ: Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 68, 855-864 (1997)
  17. Frey CF, Amikura K: Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 220, 492-507 (1994)
  18. Frey CF, Braasch J: Surgical management of chronic pancreatitis: the need to improve our observations and assessment of results. *Am J Surg* 147, 189-190 (1984)
  19. Frey CF, Pitt HA, Prinz RA: A plea for uniform reporting of patient outcome in chronic pancreatitis. *Arch Surg* 131, 233-234 (1996)
  20. Frey CF, Smith GJ: Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 2, 701-707 (1987)
  21. Frey CF, Suzuki M, Isaji S, Zhu Y.: Pancreatic resection for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 69, 499-528 (1989)
  22. Frey CF: The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure. *Adv Surg* 32, 41-85 (1999)
  23. Fry WJ, Child CG: Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 162, 543-549 (1965)
  24. Hammer H, Schöfl R, Hammer J: Chronische Pankreatitis: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2, 7-11 (2006)
  25. Hammer J, Hammer HF, Schöfl R: Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz – Empfehlung zur Diagnosestellung und Therapie in der Praxis. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 1, 7-11 (2006)
  26. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klor HU: Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 25, 6-9 (2002)
  27. Harrison JL, Prinz RA: The surgical management of chronic pancreatitis: pancreatic duct drainage. *Adv Surg* 32, 1-21 (1999)
  28. Herold G und Mitarbeiter: *Gastroenterologie*. In: *Innere Medizin 2006*, 437-439, Köln.
  29. Ho HS, Frey CF.: The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy. *Arch Surg* 136, 1353-1358 (2001)
  30. Ho HS, Frey CF: Current approach to the surgical management of chronic pancreatitis. *Gastroenterologist* 5, 128-136 (1997)
  31. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE: Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 228, 771-779 (1998)
  32. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE: Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 221, 350-358 (1995)

33. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Soehendra N, Broelsch CE: Drainage versus Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Kopfpankreatitis: eine randomisierte Studie. *Chirurg* 68, 369-377 (1997)
34. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T: Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am* 79, 913-944 (1999)
35. Izbicki JR, Bloechle C: Die Drainageoperation als Therapieprinzip der chirurgischen organerhaltenden Behandlung der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 68, 865-873 (1997)
36. Kahl S, Zimmermann S, Leodolter A, Glasbrenner B, Schulz HU, Johnson CD, Malfertheiner P: Quality of life in patients with chronic pancreatitis after medical treatment. *Pancreatology* 1, 129-136 (2001)
37. Keim V: Chronische Pankreatitis - Pankreaskarzinom: Einfluss genetischer Faktoren. *Praxis* 94, 811-817 (2005)
38. Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, Bell RH, Talamonti MS: Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *Am J Surg* 191, 437-41 (2006)
39. Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stöckmann F, Arnold W: Pankreasfunktion und Lebensqualität nach Pankreaskopfresektion bei der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 66, 350-359 (1995)
40. Klöppel G, Heitz PhU: Pankreas. In: Böcker W, Denk H, Heitz PhU: *Pathologie*. 2. Auflage, 759-761, Urban & Fischer, München, 2001.
41. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. *Pancreatology* 2, 469-477 (2002)
42. Lankisch PG, Dröge M, Hofses S, König H, Lembcke B: Steatorrhoea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 347, 1621 (1996)
43. Lankisch PG, Layer P: Chronische Pankreatitis: Update - Diagnostik und Therapie 2000. *Dt Ärztebl* 97, 2169-2177 (2000)
44. Lankisch PG, Löhr- Pappe A, Otto J, Creutzfeldt W: Natural course in chronic pancreatitis. *Digestion* 54, 148-155 (1993)
45. Lankisch PG: Chronische Pankreatitis – noch ein chirurgisches Krankheitsbild? *Chirurg* 68, 851-854 (1997)
46. Lankisch PG: Diagnosis of chronic pancreatitis. *Lancet* 351, 599-600 (1998)
47. Lankisch PG: Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 1, 3-14 (2001)
48. Larvin M, McMahon MJ, Thomas WEG, Puntis MCA: Creon for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study (abstract). *Gastroenterology* 100, A283 (1991)
49. Leder GH, Stehle D, Muche R, Sträter J, Beger HG, Henne-Bruns D,

- Prokopczyk B: Größere Mengen Alkohol beschleunigen die Entstehung eines Pankreakarzinoms unabhängig vom Nikotinkonsum und anamnestischer chronischer Pankreatitis. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin, 02.-05.05.2006. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2006. Doc 06dgch5467. <http://www.egms.de> (Zugriff: 9/2006)
50. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 52, 1601-1604 (2005)
  51. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O`Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P: Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 119, 1324-1332 (2000)
  52. Manes G, Buchler M, Pieramico O, Di Sebastiano P, Malfertheiner P: Is increased pancreatic pressure related to pain in chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 15, 113-117 (1994)
  53. Medina AR, Sarr MG: Somatostatin analogues in the prevention of pancreas-related complications after pancreatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13, 190-193 (2006)
  54. Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I: Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2, 378-385 (1987)
  55. Mössner J, Keim V, Niederau C, Büchler M, Singer MV, Lankisch PG, Göke B: Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis – Konsensusbericht. *Z Gastroenterol* 36, 359-367 (1998)
  56. Mössner J, Keim V: Therapie der chronischen Pankreatitis. *Internist* 44, 1515-1523 (2003)
  57. Mossner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G: Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 53, 54-66 (1992)
  58. Mossner J: Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of enzymes. *Surg Clin North Am* 79, 861-872 (1999)
  59. Nealon WH, Thompson JC: Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. *Ann Surg* 217, 458-468 (1993)
  60. Partington PF, Rochelle REL: Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 152, 1037-1043 (1960)
  61. Patel AG, Toyama MT, Alvarez C, Nguyen TN, Reber PU, Ashley SW, Reber HA: Pancreatic interstitial pH in human and feline chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 109, 1639-1645 (1995)
  62. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB: Redrainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 151, 150-156 (1986)
  63. Pschyrembel, *Medizinisches Wörterbuch*, 257. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, 1993.
  64. Puestow CB, Gillesby WJ: Retrograde surgical drainage of the pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *Arch Surg* 76, 898-905 (1958)

65. Rios GA, Adams DB, Yeoh KG, Tarnasky PR, Cunningham JT, Hawes RH: Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts. *J Gastrointest Surg* 2, 223-229 (1998)
66. Rose, M: Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt Universität Berlin 2003
67. Sarles H, Bernard JP, Gullo L: Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 31, 629-632 (1990)
68. Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 25, 756-759 (1984)
69. Sawyer R, Frey CF: Is there still a role for distal pancreatectomy in surgery for chronic pancreatitis? *Am J Surg* 168, 6-9 (1994)
70. Schneider A, Singer MV: Chronische Pankreatitis: Konservative Therapie. *Praxis* 94, 831-838 (2005)
71. Schoenberg MH, Schlosser W, Beger HG: Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis. *Dt Ärztebl* 96, 625-630 (1999)
72. Schwarz M, Isenmann R, Beger HG: Stenting bei chronischer Pankreatitis – Fehler und Limitationen. *Z Gastroenterol* 38, 367-374 (2000)
73. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW: Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenectomy versus classical Whipple resection – long term results. *Br J Surg* 92, 547-556 (2005)
74. Singer MV: Zur modernen Klassifikation der Pankreatitis. *Internist (Berl)* 30, 698-704 (1989)
75. Singer V, Gyr K, Sarles H: Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology* 89, 683-690 (1985)
76. Song MH, Kim MH, Jang SJ, Lee SK, Lee SS, Han J, Seo DW, Min Y, Song DE, Yu E: Comparison of histology and extracellular matrix between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 30, 272-278 (2005)
77. Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 22, 1482-1490 (1995)
78. Strate T, Taherpour Z, Bloechle Ch, Mann O, Bruhn JP, Schneider C, Kuechler T, Yekebas E, Izbicki JR: Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 24, 591-598 (2005)
79. Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis. Asia-pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 17, 508-518 (2002)
80. Toyama MT, Patel AG, Nguyen T, Ashley SW, Reber HA. Effect of ethanol on pancreatic interstitial pH and blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 225, 223-228 (1997)
81. Traverso LW: The surgical management of chronic pancreatitis: the Whipple procedure. *Adv Surg* 32, 271-286 (1999)



82. Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H, Büchler MW: The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion* 60, 23-31 (1999)
83. Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, Frey CF, Halsted CH: Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 14, 174-180 (1997)
84. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102, 763-779 (1935)
85. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua S, Zhang Y, Wong-Chong A, White GJ, Wood PG, Gates LK, Ulrich CH, Martin SP, Post JC, Ehrlich GD: A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 110, 1975-1980 (1996)
86. Whiteley G, Kienle A, Lee S, Taylor P: Micronutrient antioxidant therapy in the non-surgical management of painful chronic pancreatitis: long-term observations. *Pancreas* 9, A807 (1994)
87. Witzigmann H, Max D, Uhlmann D, Geissler F, Ludwig S, Schwarz R, Krauss O, Lohmann T, Keim V, Hauss J: Quality of life in chronic pancreatitis: a prospective trial comparing classical Whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg* 6, 173-180 (2002)
88. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee. Geneva Switzerland: World Health Organization. Technical report series 804 (1990)
89. [www.EORTC.be](http://www.EORTC.be) (Zugriff 7/2006)
90. Yeo CJ: The Whipple procedure in the 1990s. *Adv Surg* 32, 271-286 (1999)

## ANHANG

### Fragebogen der EORTC

#### EORTC QLQ-C 30 (Version 3)

	überhaupt nicht wenig mäßig sehr			
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer) zu tragen?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

#### **Während der letzten Woche:**

6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeit-Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

**Während der letzten Wochen:**

	<b>überhaupt nicht wenig mäßig sehr</b>			
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinflusst?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen?

1      2      3      4      5      6      7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?

1      2      3      4      5      6      7

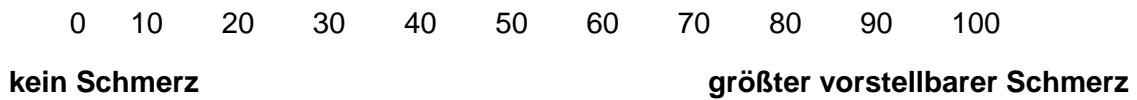
sehr schlecht

ausgezeichnet

## Der Schmerzscore

<b>1. Häufigkeit der Schmerzattacken</b>	<b>Punkte</b>
täglich	100
mehrmals wöchentlich	75
mehrmals monatlich	50
mehrmals jährlich	25
keine	0

### 2. VAS



<b>3. Schmerzmedikation</b>	<b>Punkte</b>
Morphin	100
Buprenorphin	80
Pethidin	20
Tramadol	15
Metamizol	3
Acetylsalicylsäure	1

<b>4. Zeit der krankheitsbezogenen Arbeitsunfähigkeit</b>	<b>Punkte</b>
permanent	100
≤ 1 Jahr	75
≤ 1 Monat	50
≤ 1 Woche	25
keine Arbeitsunfähigkeit innerhalb des letzten Jahres	0

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Matthias Birth möchte ich für die interessante Aufgabenstellung und seine sehr große Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Philipp Hildebrandt aus der Klinik für Chirurgie für seine Motivation und seinen Pragmatismus bei der fachlichen Betreuung meiner Arbeit.

Frau Claudia Killaitis danke ich sehr für ihre große Hilfsbereitschaft und Beratung bei der statistischen Datenverarbeitung.

Den Mitarbeitern aus dem chirurgischen Archiv danke ich für die Unterstützung bei der Aktensuche.

Ein großes Dankeschön geht an meine lieben Eltern Heidi und Jochen Duderstadt für ihre langjährige Begleitung durch Doktorarbeit und Studium.

Mirka und Sam danke ich für ihre Ruhe und Geduld.

## Lebenslauf

### PERSÖNLICHE INFORMATION

Stefanie Duderstadt

geboren am 20. Dezember 1977 in Göttingen

### AUSBILDUNG

1990-97	Europaschule Theodor-Heuss-Gymnasium Göttingen, Abitur
10/1999	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Lübeck
9/2001	Physikum
8/2002	1. Staatsexamen
3/2005	2. Staatsexamen
4/2005-5/06	Praktisches Jahr
	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UK-SH, Campus Lübeck
	Klinik für Innere Medizin des Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), Lima, Peru
	Klinik für Chirurgie, HNERM, Lima, Peru
10/2006	3. Staatsexamen, Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote 1,99
11/2006	Approbation als Ärztin

### SONDERINFORMATION

10/1997-6/98	Aupair und Sprachstudium in Barcelona
10/1998-9/99	Ausbildung und Arbeit im Rettungsdienst in Göttingen

### ANSTELLUNGEN

12/2006-4/07	Assistenzärztin im Marienkrankenhaus Lübeck
seit Mai 2007	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik II, UK-SH Campus Lübeck unter der Leitung von Prof. Dr. H. Schunkert

### DISSERTATION

Die Datenerfassung erfolgte im Zeitraum Oktober 2004 bis Februar 2005, die schriftliche Abfassung von Juni bis August 2006.

### PUBLIKATION

“Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko – Stellenwert der Adipositas“,  
St. Duderstadt, A. Wirth, H. Schunkert; Adipositas 2007, 1: 79-82.