

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

Regeneration des Pankreas nach partieller Pankreatektomie

Assiye Danninger

Vollständiger Abdruck der von der

Fakultät für Medizin

der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades

eines Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül

2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 17.02.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.10.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Patienten und Methoden.....	8
2.1	<i>Studiendesign</i>	8
2.2	<i>Ziele der Studie</i>	8
2.2.1	Primärer Endpunkt: Pankreasvolumen im Verlauf	8
2.2.2	Sekundäre Endpunkte	9
2.3	<i>Patientenkollektiv.....</i>	9
2.4	<i>Statistik.....</i>	13
3	Ergebnisse	14
3.1	<i>Klinische Eigenschaften der Patienten.....</i>	14
3.2	<i>Histologische Diagnose</i>	15
3.3	<i>CT-basierte Pankreasvolumetrie</i>	15
3.3.1	Verfügbarkeit von Daten zum Pankreasvolumen zu verschiedenen Zeitpunkten.....	15
3.3.2	Pankreasvolumina	16
3.4	<i>CT-basierte Lebervolumetrie</i>	20
3.4.1	Verfügbarkeit von Daten zum Lebervolumen zu verschiedenen Zeitpunkten	20
3.4.2	Lebervolumina	20
3.5	<i>Pankreas- bzw. Leberfunktion</i>	23
4	Diskussion	25
5	Zusammenfassung und Ausblick	31
6	Literaturverzeichnis	32
7	Anhang.....	36
7.1	<i>Anhang I: Genehmigung der Ethikkommission.....</i>	36
7.2	<i>Anhang II: Formular klinische Daten und Verlauf.....</i>	37
8	Veröffentlichung dieser Arbeit.....	38
9	Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCK	Cholezystokinin
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
m	Männlich
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MCN	Muzinöse zystische Neoplasien
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NET	Neuroendokrine Tumoren
OP	Operation
Pdx1	Pancreatic and Duodenal Homeobox 1 - Protein
Ptfla	Pancreas transcription factor 1
Reg-Gene	Regenerations-Gene
SCN	Seröse zystische Neoplasien
SD	Standardabweichung
TGF- α	Transformierender Wachstumsfaktor α
U/L	Units/Liter
w	Weiblich
β -Zellen	Beta-Zellen
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flussdiagramm zum Einschluss der Patienten.....	12
Abbildung 2a-2d:	CT-Volumetrie des Pankreas zu zwei verschiedenen postoperativen Zeitpunkten, mit und ohne farbliche Hervorhebung des Pankreas.....	17
Abbildung 3:	Boxplots der Pankreasvolumina vor und zu verschiedenen Zeiten nach Pankreaslinksresektion.....	19
Abbildung 4:	Boxplots der Lebervolumina vor und zu verschiedenen Zeiten nach Pankreaslinksresektion	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologische Diagnosen nach Pankreasteilresektion.....	11
Tabelle 2:	Klinische Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	14
Tabelle 3:	Histologische Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen Patienten	15
Tabelle 4:	Pankreasvolumen vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Pankreaslinksresektion.....	18
Tabelle 5:	Lebervolumen vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Pankreaslinksresektion.....	21
Tabelle 6:	Endo- und exokrine Pankreasfunktion vor und nach Pankreaslinksresektion...	23
Tabelle 7:	Serum-Leberenzyme vor OP und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.....	23

1 Einleitung

Der Begriff Regeneration bezeichnet einen Vorgang, der zumindest zu einer weitgehenden strukturellen und funktionellen Wiederherstellung verlorengegangener oder geschädigter Teile bzw. Organe eines Organismus führt.

Dabei sollten die meisten ursprünglichen Zelltypen eines Organs erneuert werden und ihre Funktion wiedererlangen. Ist dies nicht der Fall und hat stattdessen eine Vermehrung der Epithelzellen sowie Bildung einer Fibrose und Ablagerung extrazellulärer Matrix stattgefunden, handelt es sich um eine Organreparatur (Baddour et al., 2012).

Von vielen menschlichen Organen ist die Fähigkeit zur Regeneration bekannt, zum Beispiel von Leber, Thymus, Nebennierenrinde, Darm, Haut und Knochen (Baddour et al., 2012).

Die genaue Erforschung der bei der Regeneration eines Organs stattfindenden Vorgänge birgt ein enormes Potential für zukünftige Therapien von bislang nicht oder nur unvollständig behandelbaren Erkrankungen.

Die Bauchspeicheldrüse ist ein Organ mit lebenswichtigen endokrinen und exokrinen Funktionen, das während der Emryonalentwicklung zusammen mit der Leber aus epithelialen Knospen hervorgeht und aus Azinuszellen, Duktuszellen und verschiedenen, die Langerhansinseln bildenden, endokrinen Zellen besteht.

Bei der Organogenese bilden multipotente Vorläuferzellen endokrine Zellen und Duktuszellen, wobei das Gangsystem wächst und sich verzweigt. Am Ende der Entwicklung wandeln sich die Vorläuferzellen, die dann an den Spitzen der Verzweigungen sitzen, zu Azinuszellen um (Zhou et al., 2007).

Für das Pankreas ist in zahlreichen Versuchen mit Nagetieren das Potential zur Regeneration gut dokumentiert worden (Jensen et al., 2005; Desai et al., 2007). Im Gegensatz hierzu gibt es zur Regenerationsfähigkeit der menschlichen Bauchspeicheldrüse bislang nur wenige, zum Teil anekdotische Berichte (You et al., 2012; Tsiotos et al., 1999; Schlegel et al., 2000; Jang et al., 2003).

In Tierversuchen wurden bislang zwei Mechanismen der Pankreasregeneration nachgewiesen. Der eine ist die gesteigerte Replikation übriggebliebener Azinus- und Betazellen, die zu einer deutlichen Volumenzunahme des Pankreasrests führt. Der andere rekapituliert teilweise die embryonale Entwicklung der Bauchspeicheldrüse durch eine Dedifferenzierung von exokrinen Zellen zu multipotenten Vorläuferzellen, die proliferieren, neue Gänge und Inseln bilden und

sich schließlich wieder zu Azinus-, Duktus- und endokrinen Zellen umwandeln (Bonner-Weir et al., 1983; Bonner-Weir et al., 1993).

Im Gegensatz hierzu sind die Vorgänge bei der Regeneration des menschlichen Pankreas bislang kaum bekannt.

Es ist nicht einfach, den Prozess der Erneuerung der menschlichen Bauchspeicheldrüse zu verfolgen. Eine Möglichkeit besteht im Monitoring der endokrinen und exokrinen Funktion nach einer Schädigung des Pankreas, um indirekte Rückschlüsse auf die Erholung des Organs zu ziehen.

Bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computer- und Kernspintomographie ermöglichen darüber hinaus auch die Darstellung der Pankreasstruktur und Abschätzung der Organgröße.

Eine besonders genaue Bestimmung der Größe eines Organs ist durch die Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-basierte Volumetrie möglich. Diese wurde in zahlreichen Studien an verschiedenen Organen wie Leber, Milz und Gehirn sowie zur Vermessung von in diesen Organen gelegenen Strukturen wie Lebersegmenten, Tumoren und Metastasen verwendet (Zahel et al., 2013).

Grundsätzlich kann die CT-Volumetrie manuell oder unter Verwendung von Software halbautomatisch bzw. automatisch durchgeführt werden. Die halbautomatischen und automatischen Messverfahren nutzen hierbei die für das jeweilige Zielorgan spezifische Abschwächung der Röntgenstrahlen im Vergleich zur Abschwächung in umgebenden Strukturen und Organen unter Zuhilfenahme von räumlichen Orientierungspunkten.

In diversen Studien zeigten die manuellen, halbautomatischen und automatischen Verfahren eine sehr hohe Messgenauigkeit und eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse sowie der Intra- und Interobserver-Variabilität (Farragher et al., 2005; Mueller et al., 2007; Nakayama et al., 2006; Suzuki et al., 2011; Lundqvist et al., 2012).

Die Anwendung der CT-Volumetrie ist insbesondere bei Verwendung der halbautomatischen und automatischen Technik sehr zeitsparend möglich und kann im klinischen Alltag in vielen Bereichen sehr nützlich sein. Beispielsweise bei der präoperativen Abschätzung des Ausmaßes einer Organresektion und des damit verbundenen Risikos eines postoperativen Organversagens oder anderer relevanter Komplikationen, aber auch beim Monitoring einer Organregeneration nach Teilentfernung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, das regenerative Potential der menschlichen Bauchspeicheldrüse nach Pankreaslinksresektion unter Verwendung einer Computertomographie-basierten Volumenmessung zu evaluieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München mit der Projektnummer 5910/13 genehmigt (siehe Anhang I).

Von der zustimmenden institutionellen Prüfungskammer wurde auf die Forderung einer schriftlichen Einverständniserklärung verzichtet.

Es wurde eine retrospektive Erhebung der Daten unter Verwendung der elektronischen und papierbasierten Datenbanken des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Die Erhebung erfolgte zwischen November 2013 und April 2014.

2.2 Ziele der Studie

2.2.1 Primärer Endpunkt: Pankreasvolumen im Verlauf

Es wurde eine CT-gestützte Volumenberechnung des Pankreas vorgenommen. Die ausgewerteten präoperativen CT-Untersuchungen wurden innerhalb eines Monats vor Pankreaslinksresektion durchgeführt. Das erste postoperative CT wurde binnen 30 Tagen, das zweite zwischen 30 und 365 Tagen nach der ersten CT angefertigt. Zusätzliche CT-Aufnahmen wurden zu verschiedenen späteren Zeitpunkten durchgeführt.

Die für die Volumetrie verwendeten Aufnahmen wurden mit einem 256-Zeilen-CT in der portalvenösen Phase mit einer Schichtdicke von 5mm angefertigt.

Zur Volumenberechnung wurde die halbautomatische Software Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0 (Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande) verwendet.

Das präoperative Pankreasvolumen wurde als das Volumen des Pankreasgewebes nach Abzug des Tumolvolumens festgelegt.

Die halbautomatische Volumetrie erfolgte in einem mehrschrittigen Prozess. Zunächst wurde manuell ein Referenzbereich innerhalb des Pankreas ausgewählt. Basierend auf der Dichte des Zielorgans (gemessen in Hounsfield Einheiten), die sich von der Dichte angrenzender Organstrukturen unterscheidet, sowie anhand der räumlichen Orientierung, festgelegt durch die Lage der Lunge des Patienten, legte die Software zunächst ein zweidimensionales

Histogramm an. In weiteren Schritten entwickelte das Programm durch Berechnung der Wahrscheinlichkeit, ob ein Bildpunkt zu Leber oder zum Pankreas gehört, aktiv ein Netz, das sich unter Anwendung unterschiedlicher Korrekturfaktoren in Abhängigkeit zur jeweiligen Nachbarregion immer weiter verfeinerte und quasi um das Zielvolumen legte. Die Genauigkeit der Volumenberechnung wurde von einer Radiologin überprüft und bei Bedarf durch manuelle Anpassung der Schwellenwerte korrigiert. Analog hierzu erfolgte die Bestimmung des präoperativen Pankreastumorvolumens.

2.2.2 Sekundäre Endpunkte

2.2.2.1 Endokrine und exokrine Pankreasfunktion

Zur Erfassung der klinischen Daten und des Verlaufs wurde das im Anhang unter II beigefügte Formular verwendet.

Die endokrine Funktion wurde durch Erhebung der Blutwerte für Glucose und HbA1c präoperativ und zu drei verschiedenen postoperativen Zeitpunkten dokumentiert. Außerdem wurde erhoben, ob ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte der Patienten bekannt war.

Die orale Verabreichung von Pankreasenzymen postoperativ wurde als Hinweis auf das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gewertet.

2.2.2.2 Lebervolumen im Verlauf

Die CT-Volumetrie der Leber erfolgte ebenso mit dem unter 2.2.1 beschriebenen Verfahren.

2.2.2.3 Outcome

Ebenfalls aufgezeichnet wurde, ob ein Malignom vorlag, Patienten verstarben, wie lange der Abstand zwischen Operation und Tod war und wie lange die Verweildauer in der Klinik war.

2.3 Patientenkollektiv

Alle Patienten, die zwischen Januar 2008 und Mai 2013 am Klinikum rechts der Isar einer Pankreas-Linksresektion unterzogen wurden, wurden bezüglich eines Studieneinschlusses gescreent. Die Begrenzung auf Patienten mit Pankreaslinksresektion erfolgte, da die CT-

Volumetrie nach Pankreaskopfresektion wegen der pankreatisch-intestinalen Anastomose ungenauer ist.

Dokumentiert wurden Patientennamen, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, sowie Gewicht vor und nach der Operation. Weiterhin wurden das Datum von Aufnahme, Operation und Entlassung, die OP-Indikation, Vorerkrankungen, der histologische Befund und gegebenenfalls mitentfernte Organe erfasst. Es wurden die Blutwerte für Lipase, Amylase, HbA1c, Glucose, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und alkalische Phosphatase (AP) präoperativ und zu drei verschiedenen postoperativen Zeitpunkten erhoben.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 185 Patienten einer Pankreaslinksresektion unterzogen. Nach Ausschluss von ungeeigneten Patienten wurden letztlich 24 Patienten in die Auswertung aufgenommen (Abbildung 1). Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren das Vorliegen von mindestens zwei postoperativen CT-Untersuchungen, von denen die erste innerhalb von 30 Tagen nach OP und die zweite 30 bis 365 Tage nach der ersten CT erfolgte. Es wurden 57 der ursprünglichen 185 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, weil kein postoperatives CT vorlag. Weitere 43 Patienten erfüllten nicht die Voraussetzung mindestens zweier postoperativer Computertomographien. Zudem konnten 40 Patienten nicht in die finale Analyse aufgenommen werden, da die erste postoperative CT später als nach 30 Tagen nach Pankreaslinksresektion erfolgte. Bei 14 Patienten fand die zweite postoperative CT nicht im Zeitfenster zwischen 30 und 365 Tagen nach der ersten CT statt. In drei Fällen waren die CT-Aufnahmen nicht mit der Volumetrie-Software kompatibel. Weitere drei Patienten entfielen aufgrund unzureichender Abgrenzbarkeit des Pankreas. Ein Patient musste wegen eines Rezidivs des Pankreaskarzinoms ausgeschlossen werden.

Die zur Linksresektion führenden Diagnosen waren in 58,4% der Fälle (108/185) Malignome und in 41,6% der Fälle (77/185) benigne Erkrankungen. 54,6% der bösartigen Erkrankungen waren Adenokarzinome des Pankreas (59/108), 10,2% waren neuroendokrine Karzinome (11/108), 10,2% Metastasen anderer Karzinome (11/108) und in 25% (27/108) lagen andere maligne Erkrankungen vor (Tabelle 1). Unter den benignen Diagnosen fanden sich in 18,2% (14/77) intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien, in 15,6% (12/77) muzinöse zystische Neoplasien, in 13% (10/77) seröse zystische Neoplasien (SCN), in 13% (10/77) neuroendokrine

Tumoren (NET) und in 40,3% (31/77) andere gutartige Erkrankungen. Tabelle 1 zeigt die Verteilung der histologischen Diagnosen nach Pankreaslinksresektion.

Tabelle 1: Histologische Diagnosen nach Pankreasteilresektion

Maligne Erkrankungen	108/185 (58,4%)
Adenocarcinom des Pancreas	59/108 (54,6%)
Neuroendokrine Carcinome	11/108 (10,2%)
Metastasen anderer Carcinome	11/108 (10,2%)
Andere maligne Erkrankungen	27/108 (25,0%)
Benigne Erkrankungen	77/185 (41,6%)
Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN)	14/77 (18,2%)
Muzinöse zystische Neoplasien (MCN)	12/77 (15,6%)
Seröse zystische Neoplasien (SCN)	10/77 (13,0%)
Neuroendokrine Tumoren (NET)	10/77 (13,0%)
Andere gutartige Erkrankungen	31/77 (40,3%)

Daten werden als Anzahl dargestellt (%)

Abbildung 1 zeigt den Einschluss der 24 geeigneten Patienten in die Arbeit.

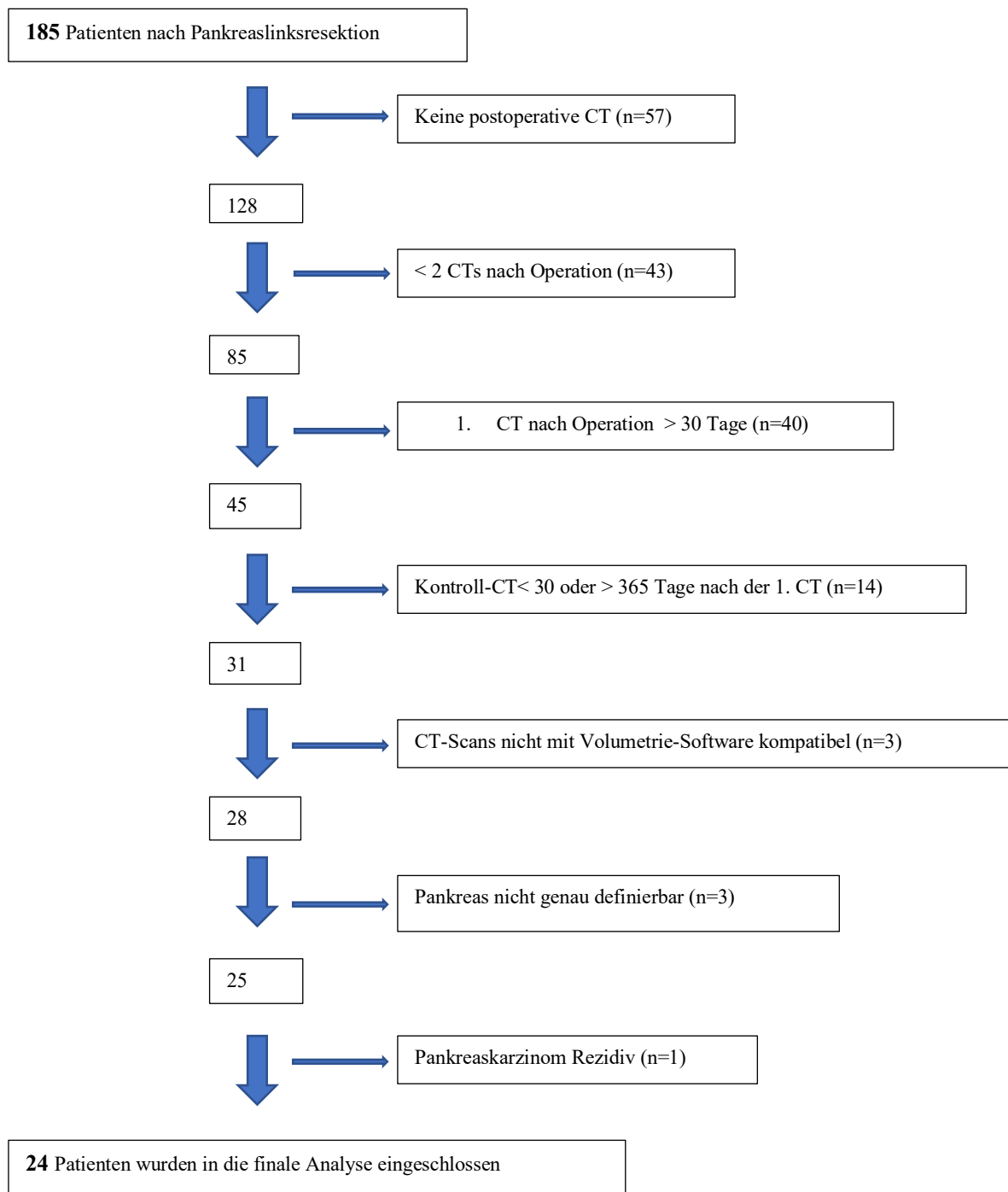


Abbildung 1

Flussdiagramm zum Einschluss der Patienten. Einhundertfünfundachtzig Patienten wurden zwischen Januar 2008 und Mai 2013 einer Pankreaslinksresektion der Bauchspeicheldrüse unterzogen. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Operation keinen CT-Scan oder zwischen 30 und 365 Tagen nach dem ersten CT-Scan keinen zweiten CT-Scan hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen (n = 154). Nach Ausschluss nicht verwertbarer Fälle wurden 24 Fälle in die Endanalyse einbezogen

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistik-Softwarepaket IBM SPSS durchgeführt (IBM SPSS Statistics 20; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Deskriptive Daten wurden für normalverteilte Werte als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) dargestellt, für nicht normalverteilte Werte als Median, Spannweite (Range) und Interquartilsabstand (IQR). Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.

Der Vergleich von Mittelwerten erfolgte mit T-Tests, der Vergleich nicht-parametrischer Datensätze mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die P-Werte wurden mit der Bonferroni-Methode für multiples Testen korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Eigenschaften der Patienten

Nach Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien fanden 24 Patienten Eingang in die Studie. Davon waren 15 Männer und neun Frauen. Das Alter der Patienten lag zwischen 40 und 85 Jahren, der Median lag bei 68 Jahren.

Die Größe der Patienten betrug im Mittel 169 +/- 9cm, das Gewicht präoperativ 69 +/- 9kg, postoperativ 63 +/- 8kg, der Body-Mass-Index (BMI) lag vor OP im Median bei 23,7 Kg/m² und nach OP bei 21,7 Kg/m².

Die postoperative Verweildauer der Patienten in der Klinik betrug im Median 23 Tage (Spannweite 9-158 Tage, IQR 16-38 Tage). Einer von 24 Patienten verstarb postoperativ noch in der Klinik.

Bei allen 24 Patienten erfolgte im Rahmen der Pankreaslinksresektion auch eine Entfernung der Milz, teilweise wurden auch andere Organe (teil)reseziert.

Die klinischen Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Alter, Jahre	68 +/- 11(40-50)
Geschlecht (m/w)	15/9
Körpergröße, cm	169 +/- 9
Körpergewicht vor Operation, kg	69 +/- 9
Körpergewicht nach Operation, kg	63 +/- 8
BMI vor Operation	23,7 (20,2-29,2; 23,1-26,0)
BMI nach Operation	21,7 (17,7-34,9; 20,6-24,6)
Krankenhausaufenthalt, Tage	23 (9-158; 16-38)
Krankenhausmortalität	1/24 (4%)
Maligne Tumoren	23/24 (96%)
Splenektomie	24/24 (100%)
Nephrektomie, partiell	7/24 (29%)
Hepatektomie, partiell	2/24 (8%)
Cholezystektomie	12/24 (50%)

--	--

BMI, Body Mass Index. Daten werden als Anzahl (%) für nominelle Daten, Mittelwert +/- Standardabweichung für normalverteilte Daten und als Median (Spannweite; Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Daten angegeben.

3.2 Histologische Diagnose

Bei 23 der 24 Patienten (95,8%) ergab die histologische Auswertung des Resektats eine maligne Erkrankung. 9/23 (39,1%) der Patienten hatten ein Adenokarzinom des Pankreas, 1/23 (4,4%) ein neuroendokrines Karzinom, 3/23 (13%) Metastasen anderer Karzinome und 10/23 (43,5%) andere maligne Erkrankungen, wie z.B. Liposarkom, gastrointestinaler Stromatumor und Magenkarzinom. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der histologischen Diagnosen der 24 in die Studie aufgenommenen Patienten.

Tabelle 3: Histologische Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Maligne Erkrankungen	23/24 (95,8%)
Adenokarzinom des Pankreas	9/23 (39,1%)
Neuroendokrines Karzinom	1/23 (4,4%)
Metastasen anderer Karzinome	3/23 (13,0%)
Andere maligne Erkrankungen	10/23 (43,5%)
Benigne Erkrankungen:	1/24 (4,2%)
Muzinös zystische Neoplasie (MCN)	1/1(100%)

Daten werden als Anzahl (%) für nominelle Daten angegeben.

3.3 CT-basierte Pankreasvolumetrie

3.3.1 Verfügbarkeit von Daten zum Pankreasvolumen zu verschiedenen Zeitpunkten

Bei 17 von 24 Patienten (71%) konnte eine Volumetrie des präoperativen Pankreasvolumens durchgeführt werden, da entsprechende CT-Aufnahmen verfügbar waren.

Der Zeitabstand zwischen dem präoperativen CT und der Pankreaslinksresektion betrug im Median 29 Tage (Bereich 1-902 Tage, IQR 5-76 Tage).

Das erste postoperative CT war gemäß den Einschlusskriterien für alle 24 Patienten verfügbar.

Der Abstand zwischen der OP und der ersten postoperativen CT betrug im Median 9 Tage (Bereich 0-27 Tage, IQR 7-13 Tage).

Eine zweite CT nach Pankreaslinksresektion erfolgte bei 22 von 24 Patienten (92%), der zeitliche Abstand zur OP betrug im Median 55 Tage bei einer Spannweite von 21-141 Tagen und einer IQR von 34 bis 105 Tagen.

Von 18 Patienten (75%) gab es eine dritte postoperative CT, die nach einem Median von 191 Tagen (Spannweite 62-1902 Tage, IQR 156-347 Tage) angefertigt wurde.

3.3.2 Pankreasvolumina

Das präoperativ gemessene Volumen des Pankreas nach Abzug des Tumorumfanges (wie zuvor im Abschnitt Methoden beschrieben) betrug im Median 58,0 ml (45,4-73,0 ml).

Bei den 17 Patienten mit präoperativer und erster postoperativer CT lag das Pankreasvolumen in der ersten postoperativen CT bei einem Median von 25,3 ml, entsprechend 43,6% des Ausgangsvolumens.

Für alle 24 Patienten der Studie betrug das Pankreasvolumen in dieser ersten postoperativen Messung im Median 26,7 ml mit einer IQR von 18,2 bis 52,2 ml.

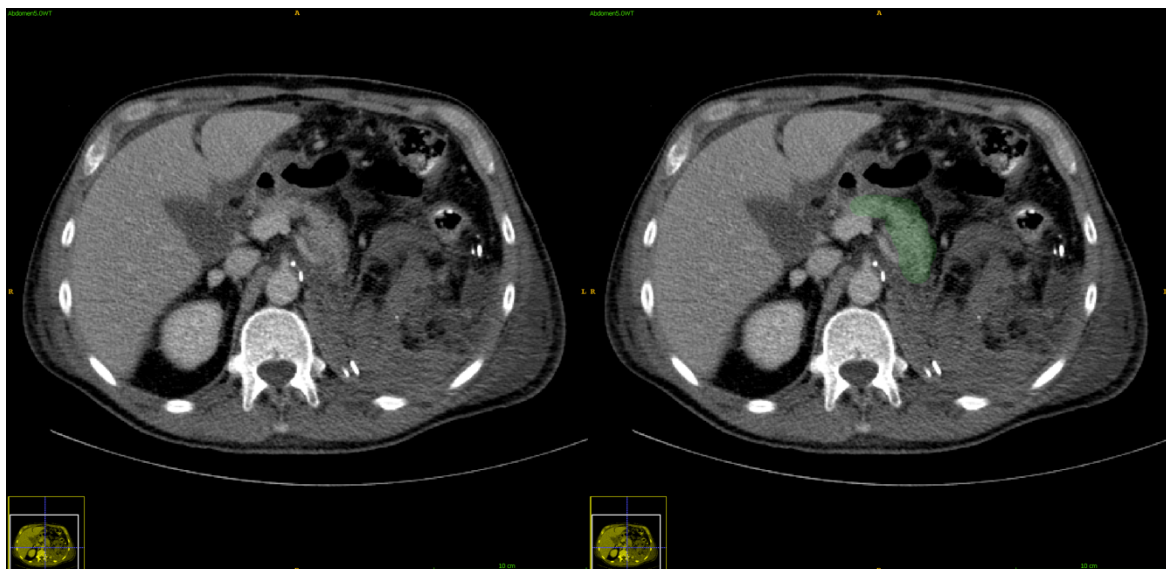
Der Vergleich des in der ersten postoperativen CT gemessenen Pankreasvolumens zum Befund in der zweiten postoperativen CT bei 22 Patienten ergab eine statistisch signifikante Volumenzunahme von 25,6 ml auf 30,6 ml, der p-Wert lag bei 0,008.

Ebenso mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant war die Steigerung des Pankreasvolumens von der ersten zur dritten CT in der Analyse von 18 Patienten mit einer Zunahme von 26,7 ml auf 37,9 ml (24,7-58,4 ml).

Auch die Prüfung der Volumenänderung von der zweiten zur dritten postoperativen CT bei 16 Patienten erbrachte eine mit $p=0,003$ statistisch signifikante Zunahme von 29,2 ml (16,1-53,9 ml) auf 31,1 ml (21,4-64,1 ml).

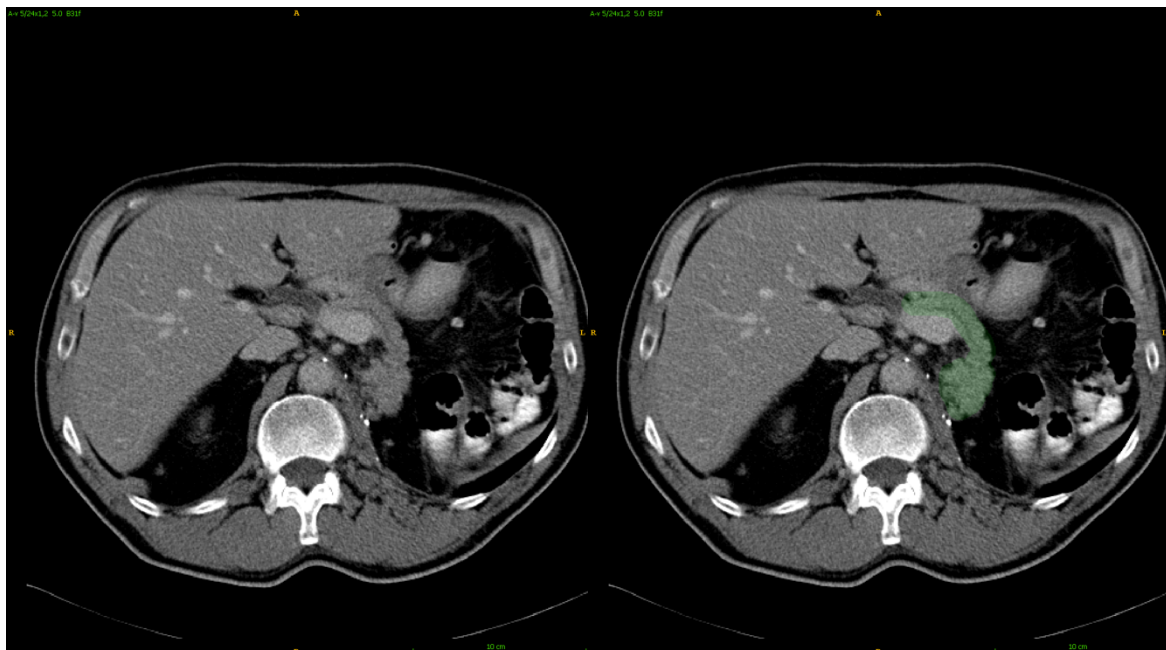
Zusammenfassend konnte mit der CT-basierten Volumetrie eine erhebliche, anhaltende und statistisch signifikante Zunahme des Pankreasvolumens nach Pankreaslinksresektion beobachtet werden.

Die Abbildungen 2a bis 2d zeigen exemplarisch die CT-Volumetrie des Pankreas eines Patienten im postoperativen Verlauf. Deutlich zu erkennen ist die Volumenzunahme der Bauchspeicheldrüse in Abb. 2c gegenüber Abb. 2a. Zur Verdeutlichung ist das Pankreas in Abb. 2b und 2d grün markiert.



2a

2b



2c

2d

Abbildungen 2a-2d:

CT-Volumetrie des Pankreas zu zwei verschiedenen postoperativen Zeitpunkten, mit und ohne farbliche Hervorhebung des Pankreas

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der prä- und postoperativen Pankreasvolumetrie.

Tabelle 4: Pankreasvolumen vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Pankreaslinksresektion

Patienten	CT präoperativ	1.CT postoperativ	2.CT postoperativ	3.CT postoperativ	p-Wert
Zeit bis OP, Tage	29 (Bereich 1-902; IQR, 5-76)	9 (Bereich 0-27; IQR, 7-13)	55 (Bereich 21-141; IQR, 34-105)	191 (Bereich 62-1902; IQR, 156-347)	
n = 24	58,0ml (45,4-73,0ml)	26,7ml (18,2-52,2ml)	30,6ml (22,8-65,4ml)	37,9ml (24,7-58,4ml)	
n = 22		25,6ml (17,3-54,5ml)	30,6ml (22,8-65,4ml)		0,008* (0,04*)
n = 18		26,7ml (15,6-44,2ml)		37,9ml (24,7-58,4ml)	0,001* (0,005*)
n = 16			29,2ml (16,1-53,9ml)	31,1ml (21,4-64,1ml)	0,003* (0,015*)
n = 17	58,0ml (45,4-73,0ml)	25,3ml (17,8-38,6ml)			<0,001* (<0,005*)
n = 13	58,0ml (45,4-73,0ml)			29,2ml (23,0-60,4ml)	0,004* (0,02*)

CT, Computertomographie. Die Daten werden als Median und Interquartilbereich dargestellt. P-Werte in Klammern wurden nach der Bonferroni-Methode für multiples Testen korrigiert.

Abbildung 3 stellt die Ergebnisse der Pankreas-Volumetrie prä- und postoperativ sowie die bestehenden Signifikanzen als Boxplots dar.

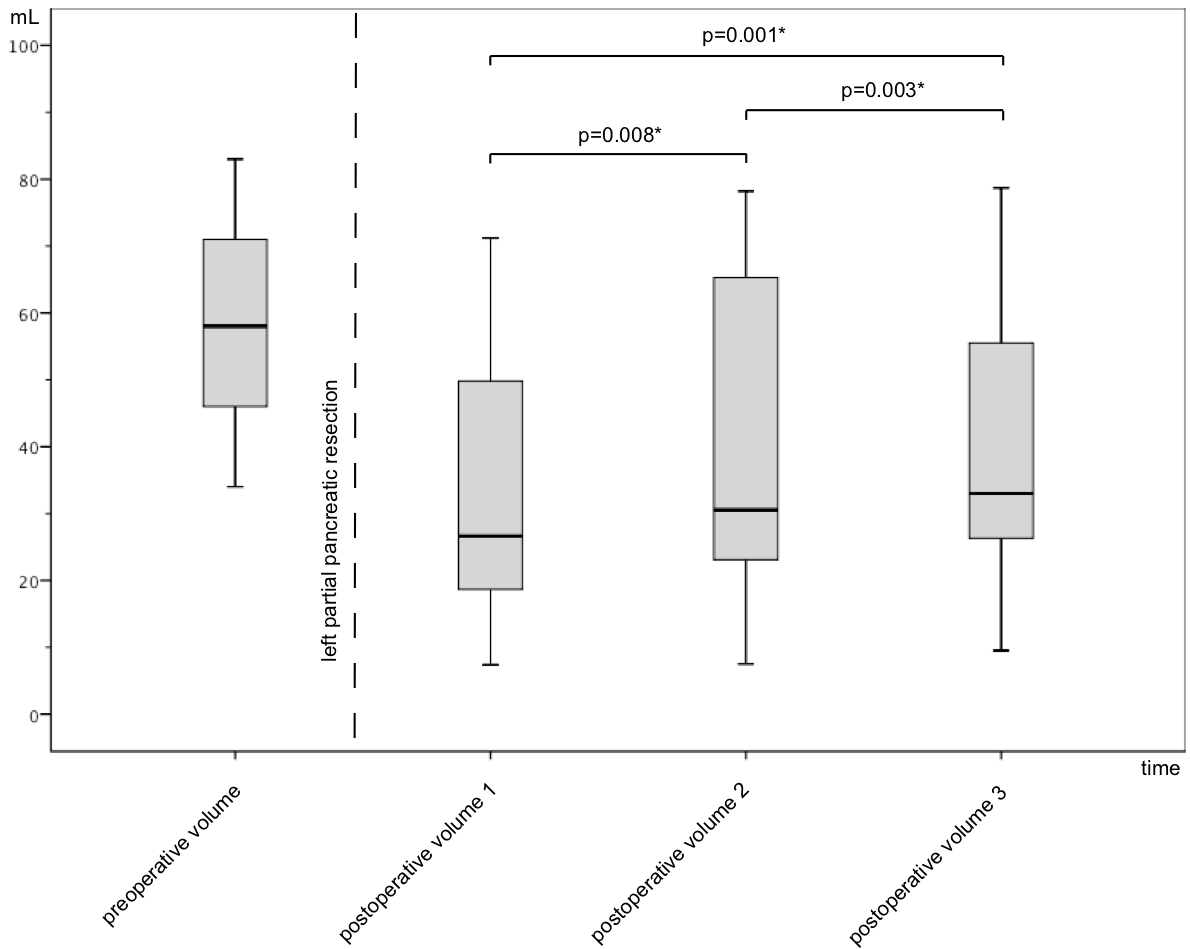


Abbildung 3:

Die Boxplots zeigen die Pankreasvolumina vor und zu verschiedenen Zeiten nach Pankreaslinksresektion.

3.4 CT-basierte Lebervolumetrie

3.4.1 Verfügbarkeit von Daten zum Lebervolumen zu verschiedenen Zeitpunkten

Neben der Volumetrie des Pankreas wurde auch eine Volumetrie der Leber durchgeführt.

Eine präoperative Lebervolumetrie war bei 16 von 24 Patienten (66,7%) verfügbar.

Der Zeitabstand zwischen der CT-Aufnahme und der Pankreaslinksresektion lag im Median bei 16 Tagen (Spannweite 1-902 Tage, IQR 4-61 Tage).

Bei jeweils 18 von 24 Patienten (75%) wurden eine erste und eine dritte postoperative CT im Abstand von 9 Tagen (Spannweite 3-27, IQR 8-15 Tage) bzw. 114 Tagen (Spannweite 19-1274 Tage, IQR 44-208 Tage) nach dem Eingriff durchgeführt.

3.4.2 Lebervolumina

Das präoperativ bestimmte Lebervolumen betrug im Median 1510 ml (Spannweite 1056-2673 ml, IQR 1310-1791 ml).

In der ersten postoperativen CT lag das Lebervolumen bei den 16 Patienten mit präoperativer Vergleichsmessung bei 1651 ml (Spannweite 1204-3073 ml, IQR 1601-2147 ml), dies entspricht einer Volumenzunahme um 9,3%, die mit einem p-Wert von 0,007 statistisch signifikant ist.

Bei Betrachtung aller 18 Patienten fand sich in der ersten postoperativen Volumetrie ein Lebervolumen von 1681 ml im Median (Spannweite 1204-3073 ml, IQR 1601-2188 ml).

In der dritten postoperativen CT ergab sich ein Lebervolumen von 1565 ml (Spannweite 1050-2489 ml, IQR 1453-1915 ml), dies entspricht einer Abnahme gegenüber dem Ergebnis in der ersten postoperativen CT um 116 ml bzw. 6,9%.

Diese Volumenabnahme der Leber im Verlauf ist mit einem p-Wert von 0,039 statistisch signifikant.

Das mediane Lebervolumen am Ende des Beobachtungszeitraums unterschied sich nicht statistisch signifikant vom präoperativen Wert.

Insgesamt zeigte sich also im Vergleich zur deutlichen und anhaltenden Volumenzunahme des Pankreas nach Pankreaslinksresektion beim Lebervolumen nur eine vorübergehende

Volumenzunahme, die sich am Ende des Beobachtungszeitraums weitgehend zurückgebildet hatte.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der prä- und postoperativen Lebervolumetrie aufgeführt.

Tabelle 5: Lebervolumen vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Pankreaslinksresektion

Patienten	CT präoperativ	1.CT postoperativ	3.CT postoperativ	p-Wert
Zeit bis OP, Tage	16 (Bereich 1-902; IQR, 4-61)	9 (Bereich 3-27; IQR, 8-15)	114 (Bereich 19- 1274; IQR, 44- 208)	
n = 18	1510ml (1056-2673; 1310-1791ml)	1681ml (1204- 3073; 1601- 2188ml)	1565ml (1050- 2489; 1453- 1915ml)	
n = 16	1510ml (1056-2673; 1310-1791ml)	1651ml (1204- 3073; 1601- 2147ml)		0,007*
n = 18		1681ml (1204- 3073; 1601- 2188ml)	1565ml (1050- 2489; 1453- 1915ml)	0,039*
n = 16	1510ml (1056-2673; 1310-1791ml)		1637ml (1050- 2489; 1346- 1940ml)	0,278

CT, Computertomographie. Die Daten werden als Median und Interquartilbereich dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf einen Vergleich mit den präoperativen Werten. P-Werte <0,05 sind mit * gekennzeichnet.

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der prä- und postoperativen Lebervolumetrie und die signifikanten Veränderungen als Boxplots.

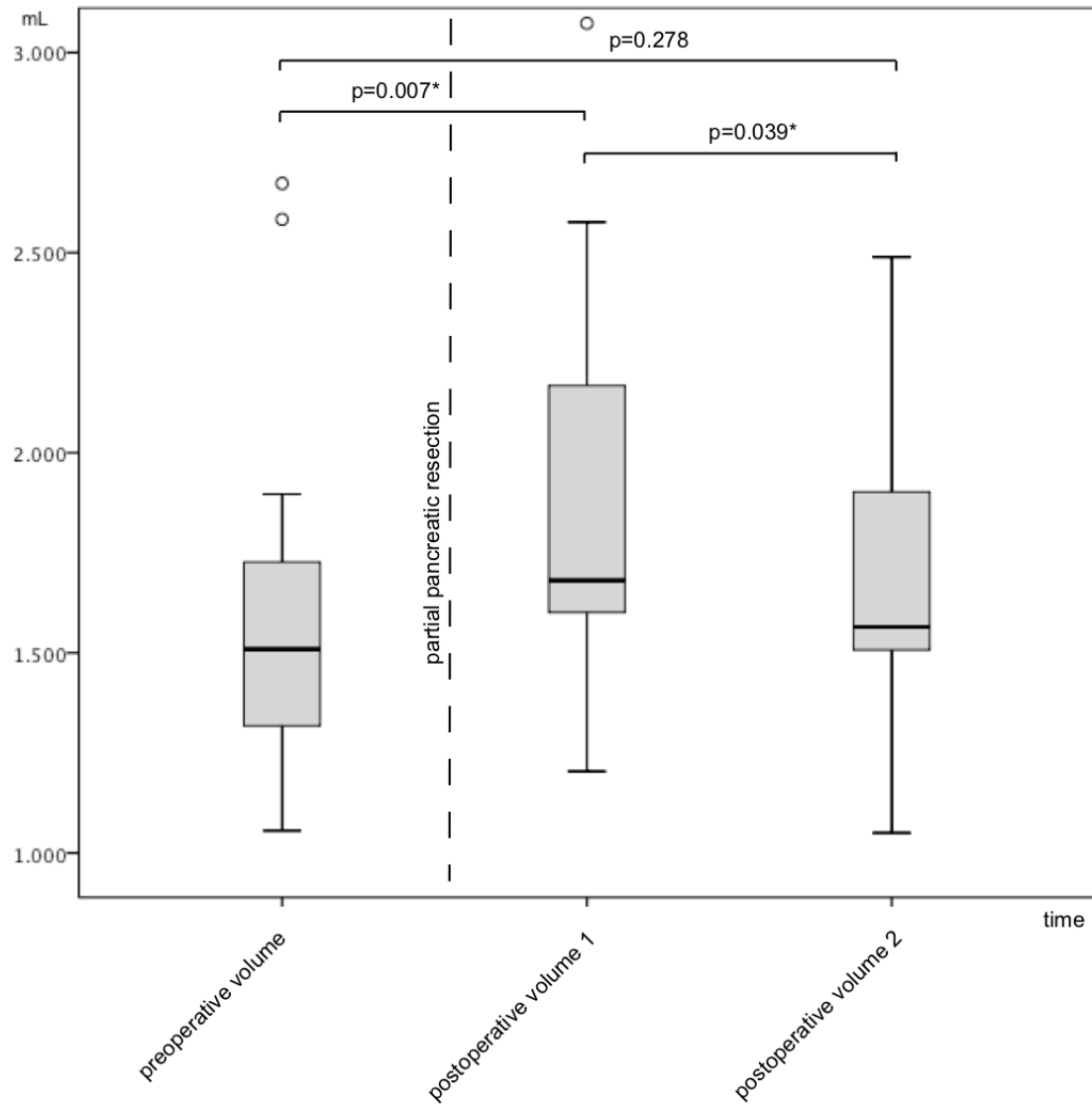


Abbildung 4:

Die Boxplots zeigen die Lebervolumina vor und zu verschiedenen Zeiten nach Pankreaslinksresektion.

3.5 Pankreas- bzw. Leberfunktion

Keiner der Patienten nahm vor der Operation Pankreasenzyme ein, 12/24 (50%) der Patienten erhielten nach der Pankreaslinksresektion oral Pankreasenzyme.

Bereits vor dem Eingriff hatten 4 von 24 Patienten (17%) einen Diabetes mellitus, postoperativ trat bei 3 Patienten noch in der Hospitalisierungsphase neu ein Diabetes mellitus auf, somit hatten 7/24 Patienten (29%) postinterventionell einen Diabetes mellitus.

Tabelle 6 zeigt die Daten für die exo- und endokrine Pankreasfunktion vor und nach OP.

Tabelle 6: Endo- und exokrine Pankreasfunktion vor und nach Pankreaslinksresektion

Orale Pankreasenzymsubstitution vor Operation	0/24 (0%)
Orale Pankreasenzymsubstitution nach Operation	12/24 (50%)
Diabetes mellitus vor Operation	4/24 (17%)
Diabetes mellitus nach Operation	7/24 (29%)

Daten werden als Anzahl (%) für nominelle Daten angegeben.

Die Leberenzyme stiegen im postoperativen Verlauf vorübergehend im Vergleich zu den präoperativen Werten an, dabei war der Anstieg der AP und γ -GT bei der ersten und zweiten postoperativen Kontrolle statistisch signifikant.

Am Ende der postoperativen Follow-up-Periode bestanden keine statistisch signifikanten Abweichungen der erfassten Werte im Vergleich zu den präoperativen Werten bis auf eine statistisch signifikante, jedoch klinisch nicht relevante Abnahme der GPT von im Median 30 U/L präoperativ auf 18 U/L postoperativ.

In Tabelle 7 sind die Verläufe der Serum-Leberenzyme vor und nach Linksresektion aufgeführt.

Tabelle 7: Serum-Leberenzyme vor OP und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten

	Referenzbereich	Vor-OP	Post-OP	p-Wert	2.post-OP	p-Wert	3.post-OP	p-Wert
GOT	10-50 U/L	30 (17-58; 26-40)	43 (17-75; 27-50)	0,609	28 (18-81; 21-43)	0,813	34 (17-3568; 26-64)	0,786

GPT	10-50 U/L	30 (12-114; 19-48)	32 (10-946; 19-61)	0,389	19 (10-216; 16-43)	0,218	18 (7-1498; 15-28)	0,016*
γ-GT	<66 U/L	49 (15-356; 25-102)	116 (42-625; 46-180)	0,008*	77 (15-418; 57-119)	0,025*	56 (12-366; 31-145)	0,646
AP	40-129 U/L	95 (47-425; 58-106)	142 (44-613; 86-178)	0,023*	123 (64-617; 94-140)	0,029*	123 (61-289; 81-182)	0,386

GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AP, alkalische Phosphatase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; γ-GT, gamma-Glutamyltranspeptidase. Die Daten werden als Median (Spannweite; Interquartilbereich) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf einen Vergleich mit den präoperativen Werten. P-Werte <0,05 sind mit * gekennzeichnet.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren die verfügbaren Daten für Amylase und Lipase sowie Glucose und HbA1c zu unvollständig für eine statistische Auswertung. Pathologisch erhöhte Glucosewerte prä- bzw. postoperativ bestanden bei den sieben Patienten mit vorbestehendem bzw. neu aufgetretenem Diabetes mellitus. Aufgrund der Unvollständigkeit der Daten wird auf eine tabellarische Auflistung verzichtet.

4 Diskussion

Die Mechanismen der Pankreasregeneration sind Gegenstand zahlreicher Studien, da die aus einer Pankreasschädigung resultierende exokrine und endokrine Insuffizienz große klinische Relevanz hat.

Insgesamt hat das juvenile Pankreas offensichtlich eine größere Regenerationsfähigkeit als das adulte und das exokrine Kompartiment wiederum eine größere, als das endokrine (Zhou et al., 2018).

Zu einem geringen Teil erfolgt die Neubildung neuen Pankreasgewebes im Tiermodell durch vermehrte Replikation der überlebenden exo- bzw. endokrinen Zellen, ein Mechanismus, der auch der fortlaufenden Organhomöostase dient. (Dor et al., 2004).

Gerade menschliche adulte β -Zellen sind jedoch offenbar nur sehr begrenzt replikationsfähig, obwohl sie bei Schwangerschaft und Adipositas auch zur Hyperplasie fähig sind (Risbud et al., 2003).

Im Wesentlichen erfolgt die Regeneration des Pankreas nach Schädigung durch eine partielle Rekapitulation der embryonalen Entwicklung.

Das Wiederauftreten embryonaler Transkriptionsfaktoren wie Pdx1 und Ptf1a weist auf die Existenz multipotenter Vorläuferzellen hin, die sich durch Dedifferenzierung reifer Zellen bilden, initiiert bereits innerhalb weniger Stunden nach der Schädigung (Zhou et al., 2007; Jensen et al., 2005; Sumi et al., 2000; Hardikar et al., 2004; Pan et al., 2013).

Es wird hierbei kontrovers diskutiert, ob die Ausgangszellen dieses Dedifferenzierungsvorgangs die Azinuszellen (Zhou et al., 2007; Jensen et al., 2005; Pan et al., 2013; Ziv et al., 2013) oder Duktuszellen sind (Sumi et al., 2000; Inada et al., 2008), da Zelllinien-Verfolgungsmodelle zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (Ziv et al., 2013; Inada et al., 2008).

Das Vorhandensein pluripotenter Stammzellen wird ebenso immer wieder als Möglichkeit aufgeworfen, jedoch konnten solche Zellen bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden (Hardikar et al., 2004).

In jedem Fall kommt es zunächst zur Proliferation der Gänge, gefolgt von Formung neuer Inseln und Azini, wobei die Vorläuferzellen wieder zu reifen Duktus-, Azinus- und endokrinen Zellen differenzieren und danach nicht mehr nachweisbar sind.

Schlüsselfaktoren des Regenerationsprozesses sind die oben erwähnten embryonalen Transkriptionsfaktoren Pdx1 und Ptf1a, die die Differenzierung von β -Zellen und exokrinen Zellen steuern. Zahlreiche Wachstumsfaktoren wirken als Mitogene für exokrine Zellen, darunter zum Beispiel EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) und TGF- α (transformierender Wachstumsfaktor α). Mitogene für β -Zellen sind beispielsweise Reg-Gene (Regenerations-Gene) sowie FGF (Fibroblasten-Wachstumsfaktor) und HGF (Hepatozyten-Wachstumsfaktor) (Risbud et al., 2003; Sumi et al., 2000). Die Wirkung dieser und anderer Wachstumsfaktoren wird unter anderem über den MAP-Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) -Signalweg vermittelt (Morisset et al., 1999). Ebenso haben Hormone wie Insulin, Gastrin und Cholecystokinin wachstumsfördernde Effekte auf die Bauchspeicheldrüse (Sumi et al., 2000; Muranaka et al., 1995; Friess et al., 1998).

Die Plastizität der Pankreaszellen kann auch durch Transdifferenzierung differenzierter Zellen zur Regeneration beitragen bzw. bei Mutationen und Deletionen zur Bildung von Präkanzerosen und Malignomen führen (Ziv et al., 2013).

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, mittels CT-basierter Volumenanalyse die Fähigkeit des erwachsenen menschlichen Pankreas zur Regeneration nach Pankreaslinksresektion zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigen einen beträchtlichen und anhaltenden Volumenzuwachs des Pankreas nach partieller Resektion.

Innerhalb von zwei Monaten nach dem Eingriff fand sich eine signifikante Volumenvermehrung des verbliebenen Pankreasrests mit weiterer signifikanter Zunahme während eines ca. sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums.

Von den 24 untersuchten Patienten wiesen 22 (89%) einen signifikanten Anstieg des Pankreasvolumens in der Nachbeobachtungsperiode von im Median 191 Tagen nach dem ersten postoperativen CT auf. Nur bei einem Patienten wurde eine Abnahme des Pankreasvolumens um 6,5 ml bzw. 41% festgestellt, der andere Patient zeigte ein nahezu konstantes Volumen mit einer geringen Reduktion um 0,8 ml bzw. 1,1 %.

Der Patient mit Abnahme des Pankreasvolumens litt unter einem ausgedehnten undifferenzierten Liposarkom des Retroperitoneums mit 16 cm Durchmesser und Ummauerung von Niere und Pankreas sowie Infiltration des M. iliopsoas und des Zwerchfellschenkels. Die Ursache der Abnahme des Pankreasvolumens ist unklar, möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der ausgedehnten Operation.

In zahlreichen Tierversuchen konnte seit den 1970er Jahren mittels verschiedener Schädigungsmodelle eine beträchtliche Regenerationsfähigkeit des Pankreas nachgewiesen werden.

In verschiedenen Studien an Ratten kam es nach 60-90 %iger Teilresektion innerhalb von zwei bis drei Monaten zu einer beträchtlichen Volumenzunahme des Pankreasrests auf etwa das doppelte Gewicht im Vergleich zu dem Gewichtsäquivalent scheinoperierter Tiere (Bonner-Weir et al., 1983; Bonner-Weir et al., 1993; Brockenbrough et al., 1988; Pap et al., 1991).

Hierbei zeigte sich histologisch ein Anstieg der Mitoserate sowohl der exo- als auch der endokrinen Zellen auf das drei- bis vierfache im Vergleich zu den Kontrolltieren (Bonner-Weir et al., 1983; Brockenbrough et al., 1988).

Das Ausmaß der Regeneration stieg dabei mit dem Ausmaß der Resektion an, was im Sinne einer verstärkten Regenerationsstimulation gewertet wurde (Pearson et al., 1977).

Auch ein Resektionsmodell bei Schweinen ergab ein ähnliches Ausmaß der Regeneration mit einer vergleichbaren zeitlichen Dynamik (Morisset et al., 2000).

Andere Tiermodelle benutzten unter anderem die Induktion von nekrotisierenden Pankreatitiden durch passagere Duktusobstruktion mittels Ballonkatheter bei Opossums (Ruenzi et al., 1995), passagere Abklemmung der Milzarterie bei Ratten (Warzecha et al., 2005), Duktusligatur bei Mäusen (Inada et al., 2008) sowie chemisch induzierten Pankreatitiden bei Mäusen (Desai et al., 2007; Jurkowska et al., 1992).

Im Gegensatz hierzu gab es bislang nur wenige Untersuchungen oder Fallberichte zur Pankreasregeneration bei Menschen.

In einem Fallbericht aus Argentinien wurde ein Jahr nach Pankreaskorpus- und -schwanzresektion aufgrund eines muzinösen Zystadenoms bei einer 56jährigen Frau mittels CT eine vollständige Regeneration des Pankreas nachgewiesen (Schlegel et al., 2000).

Bei 22 Neugeborenen mit Nesidioblastose und 90-95%iger Resektion des Pankreas konnte nach 40 Monaten sonographisch bei 12 Kindern eine vollständige und bei vier Kindern eine unvollständige Regeneration mit Fehlen des Pankreasschwanzes nachgewiesen werden (Berrocal et al., 2005). Es ist davon auszugehen, dass die Regenerationsfähigkeit des frühkindlichen Pankreas aufgrund der Mechanismen der Regeneration, die oben erläutert wurden, wesentlich ausgeprägter ist, als beim Erwachsenen.

In einer Studie zur Pankreasregeneration nach 50-60%iger Pankreaskopfresektion aufgrund maligner Erkrankungen in 21 Fällen fand sich nach zehn Monaten Verlaufsbeobachtung

computertomographisch keine Änderung der Größe des Pankreasrests, jedoch nach 21 Monaten eine signifikante Abnahme der Breite von Pankreaskorpus und -schwanz (Tsiotos et al., 1999). Die initiale Größenkonstanz des Pankreasrests und nachfolgende Größenabnahme hatte keine erkennbare Ursache, es gab keinen Anhalt für eine Mangelernährung oder ein Malignomrezidiv und die Patienten wiesen auch keine Symptome für eine endo- oder exokrine Insuffizienz auf. Diskutiert wurden ein fehlender Regenerationsreiz durch ein zu geringes Ausmaß der Resektion oder das Fehlen der für die Regeneration notwendigen Matrix nach Resektion im Gegensatz zum Defektzustand nach Pankreatitis.

Allerdings bestanden auch in der vorliegenden Arbeit vergleichbare Parameter bezüglich der Resektionsquote und postoperativem Fehlen der Matrix, mit dabei deutlich nachweisbarer Volumenzunahme.

Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung des Pankreas jedoch nur in zwei Ebenen, nämlich Länge und Breite des Korpus und Schwanzes, was zu einer Unterschätzung des Volumens geführt haben könnte. Im pankreatikointestinalen Anastomosenbereich ist die Darstellung des Pankreas durch Luftüberlagerung außerdem technisch schwieriger.

Bei 55 Patienten nach Pankreatikoduodenektomie wurde in einer weiteren Arbeit nach 55 Monaten eine CT-basierte Volumetrie des Pankreasrests durchgeführt (You et al., 2012). Hierbei zeigten sich hypertrophe Veränderungen bei 13 Patienten und atrophe Veränderungen bei 29 Patienten. Das Volumen lag postoperativ bei 46,5% und sank nach 55 Monaten auf 31,5% des präoperativen Volumens ab. Der Fokus der Studie lag in erster Linie auf den Folgen der Pankreasresektion für den Glucosestoffwechsel im Langzeitverlauf. Hier zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Neuauftreten oder der Verschlechterung eines Diabetes mellitus und dem postoperativen Volumen des Pankreasrests. Atrophe Veränderungen wurden als Folge adjuvanter Chemotherapien oder Bestrahlungen interpretiert, hypertrophe Veränderungen als mögliche entzündliche Organschwellung in Folge von postoperativen Fisteln oder vermehrte Wachstumsstimulation als Reaktion auf erhöhte Glucosespiegel im Blut. Die Abweichungen zur vorliegenden Arbeit könnten allerdings auch durch die erschwerte Abgrenzbarkeit des Pankreasrests im Anastomosenbereich sowie eine geringere Wachstumsstimulation durch den Cholezystokinin (CCK)-Mangel nach Duodenektomie bedingt sein.

Im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Studien konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Volumenzunahme des Pankreasrestgewebes nach partieller linksseitiger Pankreatektomie gezeigt werden.

Die jüngste Studie zur Pankreasregeneration nach Linksresektion analysierte 67 Patienten retrospektiv mittels manueller CT- oder MRT-basierter Volumetrie 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Operation. Bei 33 der 67 Patienten (49,3%) fand sich eine Volumenzunahme von median 5,08 cm³, 26 Patienten (38,8%) zeigten eine Volumenabnahme von median 6,36 cm³, die restlichen 8 Patienten (11,9%) wiesen keine relevante Änderung des Pankreasvolumens auf. In der Subgruppe der 37 Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas trat eine postoperative Hypertrophie signifikant seltener auf als bei den Patienten mit anderen Pankreaspathologien und die Hypertrophie war mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert. Die Ursache hierfür ist unklar, da in dieser Untergruppe Karzinomrezidive bei Patienten mit postoperativer Hypertrophie nicht häufiger auftraten als bei Patienten mit Atrophie. Die Autoren diskutieren einen Einfluss des bei den betroffenen Patienten signifikant höheren Tumormarkers CA 19-9 als möglichen Wachstumsfaktor, der sowohl eine Hypertrophie gesunden Pankreasgewebes, als auch ein Wachstum von Tumorzellen hervorrufen könnte. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde für die Assoziation von postoperativer Hypertrophie mit geringerer Fibrose am Pankreasresektionsrand in der Subgruppe mit anderen Pathologien als duktalem Adenokarzinom nachgewiesen. Ansonsten ergaben sich keine Korrelationen zwischen klinischen Parametern, Ausmaß der Resektion oder Expression von Regenerationsmarkern im Resektat und dem Auftreten einer Hyper- bzw. Atrophie. Auch hatte das postoperative Pankreasvolumen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Diabetes. Die exokrine Funktion wurde wegen der routinemäßigen Substitution von Pankreasenzymen nach der Linksresektion nicht beurteilt (Klupp et al., 2019).

Hinsichtlich der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion lagen aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie zu wenige Daten für eine zuverlässige Aussage vor.

Während vor der Operation keiner der 24 Patienten orale Pankreasenzyme einnahm, erhielten postoperativ 12 Patienten (50%) eine Enzymsubstitution.

Es ist jedoch unklar, ob diese Patienten die Enzyme tatsächlich aufgrund manifester exokriner Insuffizienz oder eher prophylaktisch erhielten.

Vier Patienten (17%) litten schon präoperativ an einem Diabetes mellitus, bei weiteren drei Patienten (13%) trat innerhalb des postoperativen Nachbeobachtungszeitraums ein Diabetes mellitus neu auf. Fünf der insgesamt sieben von Diabetes betroffenen Patienten erhielten postoperativ auch Pankreasenzyme.

In einer älteren Studie zur endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion mit im Median fünfjähriger Nachbeobachtung nach Nekrosektomie bei 44 Patienten entwickelten 36% einen Diabetes mellitus und 25% eine Steatorrhoe, wobei 11% der Patienten von einer kombinierten Insuffizienz betroffen waren (Tsiotos et al., 1999).

Eine aktuelle große retrospektive Analyse von über 1700 Patienten mit Pankreatikoduodenektomie oder distaler Pankreatektomie über einen Zeitraum von im Median 17,9 Monaten ergab eine postoperative endokrine Insuffizienz bei 20% der Patienten nach im Median 21 Monaten und eine exokrine Insuffizienz bei 36% der Operierten nach im Median 14 Monaten. Das Risiko für einen Diabetes mellitus war bei distaler Resektion signifikant erhöht, während die exokrine Insuffizienz signifikant häufiger nach Pankreatikoduodenektomie auftrat (Kusakabe et al., 2019).

Generell erhöht eine Pankreasresektion ab einem entfernten Volumen von 50-60% das Risiko der Entwicklung eines insulinabhängigen Diabetes mellitus (Zhou et al., 2018).

Weitere prospektive Studien sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen Pankreasteilresektion und Verlust der Pankreasfunktion sowie Ausmaß einer möglichen Erholung der endo- bzw. exokrinen Funktion bei einer Volumenzunahme des Pankreasrests zu erforschen.

Im Gegensatz zum anhaltenden Anstieg des Pankreasvolumens nach Pankreaslinksresektion zeigte die ebenfalls durchgeführte Volumetrie der Leber eine statistisch signifikante, aber nur passagere, perioperative Volumenzunahme. Diese Lebervergrößerung könnte durch Wachstumsfaktoren wie TGF- α und Hormone wie Insulin und Glucagon angeregt werden, die nach der Pankreasteilresektion freigesetzt werden (Michalopoulos et al., 1997). Dies lässt eine enge Beziehung zwischen Leber und Pankreas vermuten, da beide Organe während der Regeneration auf ähnliche Wachstumsfaktoren sowie Mediatoren wie Zytokine zu reagieren scheinen. Tatsächlich üben einige dieser Wachstumsfaktoren proliferative Stimuli sowohl auf das Pankreas, als auch die Leber aus (Furuta et al., 2000).

Die Rückbildung der anfänglichen Vergrößerung des Leber Volumens könnte auf ein geändertes postoperatives Essverhalten bzw. eine postoperative Malassimilation der Patienten zurückzuführen sein. Es wurde gezeigt, dass Niedrigenergiediäten das Leber Volumen bereits innerhalb von zwei Wochen signifikant reduzieren können (Peter et al., 2013).

Hierzu passt die statistisch signifikante Gewichtsabnahme der Patienten von 69 +/- 9 kg präoperativ auf 63 +/- 8 kg nach dem Eingriff.

Eine mögliche Ursache für die transiente postoperative Zunahme des Leber Volumens könnte eine unspezifische postoperative Organschwellung sein.

Die Erfassung der Serum-Transaminasen präoperativ und im postoperativen Verlauf zeigte vorübergehende postoperative Anstiege, die nur für AP und γ GT zeitweise signifikant waren.

Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums fand sich nur für die GPT eine signifikante Abnahme im Vergleich zum präoperativen Wert. Diese war jedoch ohne klinische Relevanz.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl die Fähigkeit des Pankreas, sich nach Schädigung wie operativer Teilresektion zu regenerieren in zahlreichen Tiermodellen eindeutig belegt wurde, gab es bislang nur wenige Studien sowie einzelne Fallberichte zur Regenerationsfähigkeit des erwachsenen menschlichen Pankreas.

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Pankreaslinksresektion unter Verwendung einer halbautomatischen Software mittels einer CT-basierten Volumetrie des Pankreasrests das regenerative Potential des menschlichen Pankreas zu evaluieren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das erwachsene menschliche Pankreas eine messbare und beträchtliche Fähigkeit zur Volumenregeneration nach partieller Resektion besitzt.

Die Durchführung einer halbautomatischen Volumenanalyse auf Basis einer Multidetektor-Computertomographie stellt ein sehr gut geeignetes Instrument zur Nachverfolgung der Volumenentwicklung des nach Teilresektion verbliebenen Pankreasrestgewebes dar.

Weitere prospektive Studien werden benötigt, um die Auswirkungen der Volumenregeneration des Pankreas auf die endo- und exokrine Funktion zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

- Baddour J.A., Sousounis K., Tsonis P.A. (2012). Organ repair and regeneration: an overview. *Birth Defects Res C. Embryo Today*, 96, 1-29. DOI: 10.1002/bdrc.21006
- Berrocal T., Luque A., Pinilla I., Lassaletta L. (2005). Pancreatic regeneration after near-total pancreatectomy in children with nesidioblastosis. *Pediatric radiology*, 35, 1066-70. DOI: 10.1007/s00247-005-1537-0
- Bonner-Weir S., Baxter L.A., Schuppin GT, Smith F.E. (1993). A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*, 42, 1715-20. DOI: 10.2337/diab.42.12.1715
- Bonner-Weir S., Trent D.F., Weir G.C. (1983). Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J. Clin Invest*, 71, 1544-53. DOI: 10.1172/JCI110910
- Brockenbrough J., Weir G.C., Bonner-Weir S. (1988). Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats. *Diabetes*, 37, 232-6. DOI: 10.2337/diab.37.2.232
- Desai B.M., Oliver-Krasinski J., De Leon D.D., Farzad C., Hong N., Leach S.D., Stoffers D. A. (2007). Preexisting pancreatic acinar cells contribute to acinar cell, but not islet betacell, regeneration. *J. Clin Invest*, 117, 971-7. DOI: 10.1172/JCI29988
- Dor Y., Brown J., Martinez O.I., Melton D.A. (2004). Adult pancreatic β -cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*, 429, 41-46. DOI: 10.1038/nature02520
- Farraher S.W., Jara H., Chang K.J., Hou A., Soto J.A. (2005). Liver and spleen volumetry with quantitative MR imaging and dual-space clustering segmentation. *Radiology*, 237, 322-8. DOI: 10.1148/radiol.2371041416
- Friess H., Kleeff J., Isenmann R., Malfertheiner P., Büchler M.W. (1998). Adaptation of the human pancreas to inhibition of luminal proteolytic activity. *Gastroenterology*, 115, 388-96. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70205-7
- Furuta K., Kakita A., Takahashi T., Tomiya T., Fujiwara K. (2000). Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy. *Hepatol Res*, 17, 223-36. DOI: 10.1016/S1386-6346(99)00078-9
- Hardikar A.A. (2004). Generating new pancreas from old. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15, 198-203. DOI: 10.1016/j.tem.2004.05.001
- Inada, A., Nienaber C., Katsuta H., Fujitani Y., Levine J., Morita R., Sharma A., Bonner-Weir S. (2008). Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 19915-19. DOI: 10.1073/pnas.0805803105

- Jang J.Y., Kim S.W., Han J.K., Park S.J., Park Y.C., Joon Ahn Y., Park Y.H.. (2003). Randomized prospective trial of the effect of induced hypergastrinemia on the prevention of pancreatic atrophy after pancreatoduodenectomy in humans. *Ann Surg*, 237, 522-9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000059985.56982.11
- Jensen J.N., Cameron E, Garay M.V., Starkey T.W., Gianani R., Jensen J. (2005). Recapitulation of elements of embryonic development in adult mouse pancreatic regeneration. *Gastroenterology*, 128, 728-41. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.008
- Jurkowska G., Grondin G., Massé S., Morisset J. (1992). Soybean trypsin inhibitor and cerulein accelerate recovery of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Gastroenterology*, 102, 550-62. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90103-6
- Klupp F., Klauss, M., Rahbari, N.N., Felix K., Hinz U., Manglberger I., Bergmann F., Gaida M.M., Hackert T., Strobel O., Büchler M.W. (2019). Volume changes of the pancreatic head remnant after distal pancreatectomy. *Surgery 2019*, online ahead of print (Surgery. 2019 Oct 17. pii: S0039-6060(19)30663-4. DOI:10.1016/j.surg.2019.09.008. [Epub ahead of print]).
- Kusakabe J., Anderson B., Liu J., Williams G.A., Chapman W.C., Doyle M.M.B., Khan A.S., Sanford D.E., Hammill C.W., Strasberg S.M., Hawkins W.G., Fields R.C. (2019). Long Term Endocrine and Exocrine Insufficiency after Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*, 23, 1604-1613. DOI:10.1007/s11605-018-04084-x
- Lundqvist E., Segelsjo M., Andersson A., Magnusson A., Biglarnia A.R. (2012). Measurement of transplanted pancreatic volume using computed tomography: reliability by intra- and inter-observer variability. *Acta Radiol*, 53, 966-72. DOI: 10.1258/ar.2012.120317
- Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. (1997). Liver regeneration. *Science*, 276, 60-6. DOI: 10.1126/science.276.5309.60
- Morisset J., Aliaga J.C., Calvo E.L., Bourassa J., Rivard N. (1999). Expression and modulation of p42/p44 MAPKs and cell cycle regulatory proteins in rat pancreas regeneration. *The American journal of physiology*, 277, G953-9. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.277.5.G953
- Morisset J., Morisset S., Lauzon K., Côté S., Lainé J., Bourassa J., Lessard M., Echavé V. (2000). Pancreatic Inflammation, Apoptosis, and Growth: Sequential Events After Partial Pancreatectomy in Pigs. *Pancreas*, 21, 321-4. DOI: 10.1097/00006676-200010000-00015
- Mueller C.A., Scorzin J., Koenig R., Urbach H., Fimmers R., Zentner J., Lehmann T.N., Schramm J.. (2007). Comparison of manual tracing versus a semiautomatic radial measurement method in temporal lobe MRI volumetry for pharmaco-resistant epilepsy. *Neuroradiology*, 49, 189-201. DOI: 10.1007/s00234-006-0171-3
- Muranaka T., Ro T., Masuda Y., Sumii T., Saku M., Oshiumi Y. (1995). Pancreatic enlargement in obstructive jaundice. *Digestive Diseases and Sciences*, 40, 1554-1560. DOI: 10.1007/BF02285208

Nakayama Y., Li Q., Katsuragawa S., Ikeda R., Hiai Y., Awai K., Kusunoki S., Yamashita Y., Okajima H., Inomata Y., Doi K.. (2006). Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology*, 240, 743-8.

DOI: 10.1148/radiol.2403050850

Pan F.C., Bankaitis E., Boyer D., Xu X., Van de Casteele M., Magnuson M., Heimberg H., Wright C. (2013). Spatiotemporal patterns of multipotentiality in Ptf1a-expressing cells during pancreas organogenesis and injury-induced facultative restoration. *Development (Cambridge, England)*, 140, 751-764. DOI: 10.1242/dev.090159

Pap A., Boros L., Hajnal F. (1991). Essential Role of Cholecystokinin in Pancreatic Regeneration After 60% Distal Resection in Rats. *Pancreas*, 6, 412-8.

DOI: 10.1097/00006676-199107000-00007

Pearson K., Scott D., Torrance B. (1977). Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. I. Pancreatic regeneration. *Gastroenterology*, 72, 469-73. DOI: 10.1016/S0016-5085(77)80258-8

Peter V., Schütz T., Garnov N., Schaudinn A., Linder N., Busse H., Shang E., Petroff D., Dietrich A.. (2013). Randomisierte Studie zum Einfluss zweier präoperativer „low energy“-Diäten auf das Lebertvolumen in der Vorbereitung auf einen bariatrischen Eingriff. *Adipositas*, 3, A18.

Risbud M., Bhonde R. (2003). Models of pancreatic regeneration in diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 58, 155-65. DOI: 10.1016/S0168-8227(02)00103-1

Ruenzi M., Saluja A.K., Kaiser A.M., Gerdes D., Sengupta A., Steer M.L. (1995). Biochemical and morphological changes that characterise recovery from necrotising biliary pancreatitis in the opossum. *Gut*, 37, 427-33. DOI: 10.1136/gut.37.3.427

Schlegel R.D., Tiscornia O., de Vedia y Mitre E., Lembeye A.R., Coqui R., Macagno D., Cravino T., Waisman H.. (2000). Is there pancreatic regeneration? Morphological and functional certification after a corporocaudal splenopancreatectomy/. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 30, 107-13.

Sumi S., Tamura K. (2000). Frontiers of pancreas regeneration. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 7, 286-94. DOI: 10.1007/s005340070050

Suzuki K., Epstein M.L., Kohlbrenner R., Garg S., Hori M., Oto A., Baron R.L.. (2011). Quantitative radiology: automated ct liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol*, 197, W706-12. DOI: 10.2214/AJR.10.5958

Tsiotos G., Luque-de-León E., Sarr M.G. (1999). Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *The British journal of surgery*, 85, 1650-3.

DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00950.x

Tsiotos G.G., Barry M.K., Johnson C.D., Sarr M.G. (1999). Pancreas regeneration after resection: does it occur in humans? *Pancreas*, 19, 310-3. DOI: 10.1097/00006676-199910000-00013

Warzecha Z., Dembiński A., Ceranowicz P., Dembiński M., Kownacki P., Konturek S., Tomaszewska R., Stachura J., Hładki W., Pawlik W. (2005). Immunohistochemical expression of FGF-2, PDGF-A, VEGF and TGFβ RII in the pancreas in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis. *Journal of physiology and pharmacology, An Official Journal Of The Polish Physiological Society*, 55, 791-810.

You D.D., Choi S.H., Choi D.W., Heo J.S., Ho C.Y., Kim W.S. (2012). Long-term effects of pancreaticoduodenectomy on glucose metabolism. *ANZ J Surg*, 82, 447-51. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06080.x

Zahel T., Wildgruber M., Ardon R., Schuster T., Rummeny E.J., Dobritz M. (2013). Rapid assessment of liver volumetry by a novel automated segmentation algorithm. *Journal of computer assisted tomography*, 37, 577-82. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31828f0baa

Zhou Q., Law A., Rajagopal J., Anderson W., Gray P., Melton D. (2007). A Multipotent Progenitor Domain Guides Pancreatic Organogenesis. *Developmental cell*, 13, 103-14. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.06.001

Zhou Q., Melton D.A. (2018). Pancreas regeneration. *Nature*, 557, 351–358. DOI: 10.1038/s41586-018-0088-0

Ziv O., Glaser B., Dor Y. (2013). The Plastic Pancreas. *Developmental cell*, 26, 3-7. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.06.013

7 Anhang

7.1 Anhang I: Genehmigung der Ethikkommission

Technische Universität München - Fakultät für Medizin - Ethikkommission
Lerninger Str. 22 - 81675 München - Germany

Herrn Prof. Dr. R.M. Schmid
Herrn Dr. H. Algül
Herrn Dr. V. Phillip
II. Medizinische Klinik

im Hause

02.09.2013

Projektnummer 5910/13 (bitte bei jedem Schriftwechsel angeben)

Regeneration des Pankreas nach partieller Pankreatektomie

Sehr geehrter Herr Kollege Phillip,

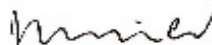
die Ethikkommission hat das von Ihnen eingereichte, oben genannte, Forschungsvorhaben im verkürzten Verfahren abgehandelt.

Zur Begutachtung lag die Beschreibung des Forschungsprojektes vor.

Die Ethikkommission, die sich aus dem Vorsitzenden Herrn Prof. Dr. G. Schmidt, dem Stellvertretenden Vorsitzenden Herrn Prof. Dr. F.B. Hofmann und dem Juristen Herrn Prof. Dr. G.H. Schlund zusammensetzte, kam zu folgendem Votum:

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen das o.g. geplante Forschungsprojekt.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. G. Schmidt
Vorsitzender

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Mitteilungen über schwerwiegende oder unerwartete und/oder unerwünschte Ereignisse sind mit einer Stellungnahme des Prüfers zum Nutzen/Risiko-Verhältnis des Volunteers einzureichen (§ 40, Abs. 1, Satz 4 AMG). Bei der Einreichung geänderter Unterlagen und bei Amendments sind Änderungen oder Ergänzungen deutlich zu kennzeichnen. Der Prüfer soll die Protokolländerungen (aufgeleitet nach „wesentlichen“ und „nicht wesentlichen“ Änderungen) einzeln auflisten und mitteilen, ob die Änderungen nach seiner Ansicht ethisch relevant sind. Falls erforderlich, ist eine detaillierte Patientenfunktioneller Einverständniserklärung einzureichen.

Nach Publikation der Studie bitte die Ethikkommission um Zusendung eines Sonderdrucks.



Technische Universität München



Fakultät für Medizin
Ethikkommission

Prof. Dr.
Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr.
Frank B. Hofmann
Stellvertretender Vorsitzender

Geschäftsstelle
Lerninger Str. 22
81675 München
Germany

Tel. +49.89.4140.4371
Tel. +49.89.4140.7737
Fax +49.89.4140.4199

info@ek.med.tum.de
www.ek.med.tum.de

7.2 Anhang II: Formular klinische Daten und Verlauf

Assiye Danninger, Doktorarbeit, Pankreasregeneration, Patientendaten

Nachname		Vorname		
Geburtsdatum				
Geschlecht (0=♀)	0	1		
Größe (cm)				
Datum von:	Aufnahme:	OP:	Entlassung:	
Gewicht (kg)	Vor OP			
	Nach OP (d n.OP)			
Vorerkrankungen	Chron. Pankreatitis	PankreasCa		
Outcome 1				
Verstorben (0=nein)	0	1		
Todesdatum				
Tage OP – Tod				
Malignom	0	1		
Outcome 2				
Verweildauer Krhs (in Tagen)				
Outcome 3				
Pankreasinsuffizienz	0	1		
Enzymsubstitution	0	1		
Diabetes	0	1		
OP-Indikation (Diagnose für OP)				
Pankreashistologie (Pathologiebefund)				
Splenektomie	0	1		
Entfernung anderer Organe	Milz	Darm	Leber	Gallenblase
Laborwerte:	Vor OP	Nach (d)		
Lipase				
Amylase				
HbA1c				
GOT				
GPT				
gGT				
AP				

8 Veröffentlichung dieser Arbeit

Publizierter Artikel

Phillip V., Zahel T., Danninger A., Erkan M., Dobritz M., Steiner J., Kleeff J., Schmid, R., Algül H. (2015). Volumetric gain of the human pancreas after left partial pancreatic resection: A CT-scan based retrospective study. *Pancreatology*. DOI:15. 10.1016/j.pan.2015.06.007.

9 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid für die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit an seiner Klinik und die Betreuung als Mentor während meines Studiums. Trotz seiner zahlreichen Aufgaben nahm er sich Zeit für meine Belange und motivierte mich stets engagiert, auf meine Ziele hinzuarbeiten.

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung danke ich vielmals Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hana Algül. Insbesondere bedanke ich mich für die wohlwollende Aufnahme ins Team und die Bereitstellung der wissenschaftlichen Daten.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Veit Phillip für die Unterstützung bei der Durchführung der wissenschaftlichen Arbeit. Er stellte mir die Grundvoraussetzungen für die Dissertation zur Verfügung und ließ mir Raum, meine Ideen einzubringen. Bei der Fertigstellung waren mir seine zeitnahen und zuverlässigen Korrekturen eine große Hilfe.

Frau Dr. Tina Zahel danke ich sehr für die hervorragende Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Volumetriedaten.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich schließlich bei meinem Ehemann und meinen Kindern für den stetigen Rückhalt während des gesamten Studiums.