

Aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie,  
der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. Schmidt

# **Analyse des Krankheitsverlaufes von Patienten mit chronischer Pankreatitis**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung  
des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

Vorgelegt von  
**Johannes Marc Ehler**  
aus Rostock

Rostock, 2007

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Emmrich, Universitätsklinik Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Klar, Universitätsklinik Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Layer, Israelitisches Krankenhaus Hamburg

Tag der Verteidigung: 02.12.2008

**Meinem Großvater**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>iv</b>
<b>1 Zielstellung der Arbeit</b>	<b>1</b>
<b>2 Einführung</b>	<b>3</b>
2.1 Die chronische Pankreatitis	3
2.1.1 Definition und Klassifikation	3
2.1.2 Epidemiologie	4
2.1.3 Ätiologie	5
2.1.4 Pathogenese	7
2.1.5 Klinik und Komplikationen	8
2.1.6 Diagnostik	9
2.1.7 Therapie	11
2.1.7.1 Behandlung des Schmerzes	12
2.1.7.2 Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz	14
2.1.7.3 Behandlung der endokrinen Insuffizienz	14
2.1.8 Prognose	15
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>16</b>
3.1 Datensammlung und Patientengut	16
3.2 Der Fragebogen	16
3.3 Statistische Datenauswertung	21
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1 Anamnese	22
4.1.1 Genese der Erkrankung	22
4.1.2 Alter und Geschlecht	22
4.1.3 Erkrankungsdauer und Krankheitsentstehung	24
4.1.4 Diabetes mellitus	25
4.1.5 Alkohol- und Nikotinabusus	26
4.1.6 Alkohol- und Nikotinkarenz nach Diagnosestellung	28
4.1.7 Begleiterkrankungen	28
4.2 Aktueller Aufnahmezustand	29
4.2.1 Aufnahmegrund	29
4.2.2 Beschwerde- und Schmerzanamnese	30
4.2.3 Medikamenteneinnahme	31
4.3 Diagnostische Maßnahmen und Befunde	32

4.3.1	Bildgebende Verfahren	32
4.3.2	Laboruntersuchungen	33
4.3.3	Pathomorphologische Befunde	36
4.4	Komplikationen	36
4.4.1	Krankheitskomplikationen	36
4.5	Operationen	39
4.5.1	Häufigkeit, Indikation und Zeitpunkt der Operation	39
4.5.2	Operationsmethoden	40
4.5.3	Postoperative Beschwerden	41
4.5.4	Beschwerden in Abhängigkeit von der Operationsmethode	41
4.6	Verlauf in Abhängigkeit der Krankheitsgenese	43
4.6.1	Verlauf bei alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (AICP) im Vergleich zur idiopathischen chronischen Pankreatitis (ICP)	43
4.6.1.1	Pathogenese der Erkrankung	43
4.6.1.2	Erkrankungsalter und Krankheitsdauer	43
4.6.1.3	Anzahl der stationär behandelten Schübe	45
4.6.1.4	Schmerzgruppen	45
4.6.1.5	Operationshäufigkeit und -indikation	46
4.6.1.6	Operationszeitpunkt in Abhängigkeit von der Alkoholmenge	47
4.6.1.7	Postoperative Beschwerdefreiheit	49
4.6.1.8.	Abdominelle Gefäßverschlüsse im Krankheitsverlauf	49
4.6.1.9	Risikofaktor Nikotin	52
4.6.2	Verlauf bei hereditärer chronischer Pankreatitis (HCP)	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
5.1	Methodik und Statistik	54
5.1.1	Datenerfassung	54
5.1.2	Statistische Auswertung	58
5.2	Eigene Ergebnisse	59
5.2.1	Anamnese	59
5.2.1.1	Krankheitsgenese und Alter	59
5.2.1.2	Alkohol- und Nikotinabusus	60
5.2.1.3	Pankreatitiden vor Krankheitsmanifestation	61
5.2.1.4	Schmerzanamnese und akute Schübe	62
5.2.1.5	Begleiterkrankungen	63
5.2.2	Diagnostik	64

5.2.2.1	Laborparameter	64
5.2.2.2	Pankreaskalzifikation	66
5.2.3	Komplikationen	67
5.2.3.1	Diabetes mellitus	67
5.2.3.2	Exokrine Insuffizienz	68
5.2.3.3	Pseudozysten, vaskuläre Verschlüsse und abdominelle Blutungen	68
5.2.4	Operationen	70
5.2.4.1	Operationshäufigkeit	70
5.2.4.2	Operationsindikation	71
5.2.4.3	Operationszeitpunkt	72
5.2.4.4	Postoperativer Verlauf	73
5.2.5	Krankheitsverlauf	74
5.2.5.1	Maligne Entartungen	74
5.2.5.2	Letalität	75
5.2.5.3	Alkohol- und Nikotinabstinenz	76
5.3.	Ausblick und Empfehlungen für die Zukunft	78
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Thesen zur Dissertation</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>Literaturangaben</b>	<b>i</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>x</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>xii</b>
<b>11</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>xiii</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AICP	Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
Angio	Angiographie
CDT	Carbohydrate deficient transferrin
CP	Chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
DPKR	Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
HCP	Hereditäre chronische Pankreatitis
ICP	Idiopathische chronische Pankreatitis
i.S.	im Serum
LK	Lymphknoten
MCV	Mean corpuscular volume
MRCP	Magnetresonanzcholangiopancreaticographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPKR	Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion
PY	Pack years
TTS	Transdermales therapeutisches System
VMS	Vena mesenterica superior
VLI	Vena lienalis
VP	Vena portae

# 1 Zielstellung der Arbeit

Trotz intensiver wissenschaftlicher Arbeit in den vergangenen Jahren kann die Pathogenese der chronischen Pankreatitis noch nicht in ausreichendem Maße beschrieben und erklärt werden. Ursachen dafür sind vor allem der langjährige Krankheitsverlauf, die Schwierigkeit der Materialgewinnung, bedingt durch die anatomische Lokalisation des Pankreas, aber auch der Zusammenhang mit dem Alkohol- und Nikotinabusus und der oftmals eingeschränkten Compliance der Patienten.

Deshalb sollte anhand des Krankengutes der Universität Rostock eine langfristige Verlaufsbeobachtung, verbunden mit einer detaillierten Analytik des Krankheitsverlaufes von Patienten mit chronischer Pankreatitis erfolgen. Ergebnisse aus jenen Beobachtungen geben zumindest Anhalt über prognostische Faktoren, sowie den möglichen Krankheitsprozess und ermöglichen Rückschlüsse auf die Pathogenese der Erkrankung.

Die Arbeit sollte sich auf folgende Fragen konzentrieren:

1. Wie häufig werden schwere akute Pankreatitiden zu Beginn der Erkrankung beobachtet?
2. Liegt eine Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von der Ätiologie vor?
3. Welchen Einfluss haben Alkohol- und Nikotinabusus auf den Krankheitsprogress?
4. Ist die Häufigkeit akuter Krankheitsschübe abhängig von der Erkrankungsursache?
5. Wie häufig entwickeln sich welche Komplikationen?
6. Welche Rolle spielen insbesondere Gefäßthrombosierungen?
7. Wie häufig und warum werden chirurgische Behandlungen erforderlich?
8. Gibt es anhand des Patientengutes Unterschiede zu Ergebnissen bisher durchgeführter Verlaufsstudien zur chronischen Pankreatitis?

Darüber hinaus sollten weitere krankheitsrelevante Parameter untersucht werden. Insbesondere die Wertigkeit verschiedener diagnostischer Maßnahmen, die Häufigkeit pathomorphologischer Befunde bei chronischer Pankreatitis, sowie relevante Begleiterkrankungen wie Leberverfettung oder Leberzirrhose werden analysiert.



Hauptziel dieser klinischen Studie zur chronischen Pankreatitis war damit das Gewinnen weiterer Erkenntnisse über die Krankheitsentwicklung und den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der Entstehungsursache der Erkrankung.

## 2 Einführung

### 2.1 *Die chronische Pankreatitis*

#### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Bei der chronischen Pankreatitis (CP) handelt es sich um einen chronisch progredienten, häufig schubförmig rezidivierenden Entzündungsprozess der Bauchspeicheldrüse, der durch irreversible morphologische Umbauvorgänge charakterisiert ist und typischerweise mit Schmerzen und/oder dauerhaftem Funktionsverlust einhergeht (56).

Zu Beginn der Erkrankung fällt die Abgrenzung besonders zur akuten rezidivierenden Pankreatitis oft schwer. Pathomorphologische Kennzeichen und Komplikationen, wie fokale Nekrosen und Fibrosen, intraduktale Steinbildung mit Gangerweiterung sowie ein Diabetes mellitus (häufig in späteren Stadien), sind bei der abgrenzenden Diagnose einer chronischen Pankreatitis hilfreich (29, 97).

Aus dem chronischen Entzündungszustand der Bauchspeicheldrüse resultieren eine exokrine Pankreasinsuffizienz, sowie meist erst nach Jahren auch eine endokrine Pankreasinsuffizienz in Form eines pankreopriven Diabetes mellitus (75).

Es gab mehrere Versuche, in den letzten Jahrzehnten eine geeignete Klassifikation der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung zu entwickeln. Bis heute allerdings scheinen die vorhandenen Klassifikationssysteme nicht befriedigend in der Lage zu sein, sowohl Bezug auf die Histomorphologie als auch auf Ursachen und klinische Präsentation zu nehmen und so eine vollständige Charakterisierung der chronischen Pankreatitis zu liefern. Es bestehen deshalb mehrere Einteilungen, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Eine heute gebräuchliche Klassifikation der chronischen Pankreatitis konzentriert sich auf morphologische (histopathologische) Veränderungen der Bauchspeicheldrüse. Die so genannte **Marseille-Klassifikation** wurde erstmals im Jahre 1963 beschrieben (86) und grenzte eine akute von einer chronischen Pankreatitis ab. Durch eine Revision im Jahre 1984 (98) wurde eine bessere histopathologische Einteilung angestrebt, wobei man erstmals morphologisch zwischen chronischer Pankreatitis mit fokaler Nekrose, mit segmentaler oder diffuser Fibrose und chronischer Pankrea-

titis mit oder ohne Verkalkungen differenzierte. Als Sonderform galt eine obstruktive chronische Pankreatitis, bei der eine Organatrophie infolge Gangobstruktion eintritt. In der später formulierten **Marseille-Rom-Klassifikation** (1988) wurde zusätzlich zwischen einer chronisch-kalzifizierenden und einer chronisch-entzündlichen Pankreatitis unterschieden.

Die 1984 vereinbarte **Cambridge-Klassifikation** (88, 87) bezog sich im Gegensatz zu den genannten Klassifikationssystemen mehr auf Befunde bildgebender Diagnostik (Sonographie, CT, ERCP) und unterteilte die chronische Pankreatitis nach Schweregraden. Dies entsprach jedoch mehr einem Staging nach Diagnosestellung als einem Klassifikationsversuch der Erkrankung (29).

Ausgehend von den wesentlichen Ursachen der chronischen Pankreatitis kann man eine alkoholinduzierte von einer nicht-alkoholinduzierten Form abgrenzen (3). In Bezug auf den Beginn der Erkrankung (Lebensalter) ist eine Einteilung in eine früh beginnende („early-onset“) und eine spät beginnende („late-onset“) Form der chronischen Entzündung möglich (3).

In jüngster Zeit werden die Ursachen der chronischen Pankreatitis unter der Abkürzung **T-I-G-A-R-O** zusammengefasst (29):

- **T** – oxisch und metabolisch
- **I** – idiopathisch
- **G** – genetisch
- **A** – autoimmun
- **R** – rekurrent
- **O** – obstruktiv

Die Klassifikation der chronischen Pankreatitis wird auch weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion bleiben und weitere Anstrengungen zur Modifikation erfordern.

### **2.1.2 Epidemiologie**

Bei der Epidemiologie der Erkrankung ist eine geographische Häufigkeitsverteilung zu erkennen, wobei der Schwerpunkt des Auftretens in den Industrienationen, besonders Europa, Japan und Teilen Lateinamerikas, zu finden ist. Dies lässt die chronische Pankreatitis zu den so genannten „Wohlstandskrankheiten“ zählen, deren durchschnittlicher Beginn im Alter zwischen 30 und 40 Jahren liegt (29).

Es ist eine klare Dynamik im Sinne einer Häufigkeitszunahme bei den epidemiologischen Zahlen im Laufe der letzten Jahre zu erkennen. In frühen Studien aus Dänemark, den Vereinigten Staaten von Amerika und aus Mexiko, wurde eine Inzidenz von etwa 4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Die Prävalenz lag bei 13 pro 100.000 Einwohner (29).

Die statistisch bewiesene Zunahme des Alkoholverbrauchs auf der Welt, sowie die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren führten zu einer Änderung dieser Daten (91). So ergab eine in Japan durchgeführte Studie eine geschätzte Prävalenz von etwa 45,4 pro 100.000 Einwohner bei Männern und von etwa 12,4 pro 100.000 Einwohner bei Frauen (29).

Für Deutschland liegen nur wenige gesicherte Zahlen aus epidemiologischen Studien vor. Es ist gegenwärtig von einer Krankheitsinzidenz von etwa 8-10 pro 100.000 Einwohner pro Jahr auszugehen (91, 77). Für die Prävalenz lassen sich keine eindeutigen Zahlen festlegen.

In den tropischen Entwicklungsländern findet sich gehäuft als besondere Form der chronischen Pankreatitis, die tropische Pankreatitis (96). Besonders Asien und Afrika sind Gebiete mit einer solchen Form der Bauchspeicheldrüsenentzündung. Neue Daten aus Indien geben eine Prävalenz der Erkrankung von etwa 126 pro 100.000 Einwohner an (104), wobei die Datenlage bezüglich dieser Form der chronischen Pankreatitis noch unbefriedigend ist.

### **2.1.3 Ätiologie**

In den Industrienationen ist die wichtigste und häufigste Ursache der Alkoholabusus, mit einer Häufigkeit von etwa 70-90% (39, 113). Zunehmend diskutiert wird auch ein betriebener Nikotinabusus, der die Entstehung und den Progress des Krankheitsbildes fördern soll (68, 23, 41, 74, 103).

Aber auch hereditäre Ursachen der chronischen Pankreatitis sind zu nennen (51, 83), die mit nachgewiesenen Genmutationen im kationischen Trypsinogen, im sekretorischen Trypsininhibitor (SPINK1-Mutation) und im Chloridtransporter (CFTR) einhergehen (106, 97, 71, 105, 115, 107, 61) und eine Penetranz von etwa 80% zeigen (71). Zusätzlich besteht bei dieser Form der CP eine erhöhte Gefahr der malignen Entartung (44, 37).

Ferner müssen immunologische Ursachen genannt werden (23, 14, 58, 81). Hier rückt in jüngster Zeit die so genannte Autoimmunpankreatitis (22, 46) in den Fokus wissenschaftlichen Interesses.

Eine weitere Form der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung ist die idiopathische chronische Pankreatitis, die in etwa 10-25% der Fälle vorliegt und bisher ursächlich nicht erklärt werden kann (60). Eine zusammenfassende Übersicht der Ätiologie der CP zeigt Tabelle 1.

Häufige Ursachen	Beispiele	Häufigkeit
<b>Alkoholabusus</b>		<b>70-90%</b>
<b>Idiopathisch</b>		<b>10-25%</b>
<b>Seltene Ursachen</b>		
Hereditär	Genmutation im Trypsin(inhibitor), Chloridtransporter	
Immunologisch	Autoimmunpankreatitis Virusinfekte (Mumps) Morbus Crohn	
Medikamente (29)	Diuretika Betablocker ACE-Hemmer	
Mechanisch (29)	Pancreas divisum Papillenstenose Pankreasgangnarben Duodenaldivertikel	
Metabolisch (29)	Hyperkalzämie Chronische Urämie Proteinmangel	
Mangelernährung (29)		

Tabelle 1: Ätiologie der chronischen Pankreatitis

## 2.1.4 Pathogenese

Die Pathogenese der chronischen Pankreatitis kann auch heute noch nicht ausreichend sicher beschrieben werden (99). Die Hypothesen zur Entstehung der alkohol-induzierten chronischen Pankreatitis lassen sich zu folgenden Konzepten zusammenfassen (106, 100):

- Obstruktions-Hypothese (84)
- Toxisch-metabolische Hypothese (16, 114, 63)
- Detoxifikations-Hypothese (15)
- Nekrose-Fibrose-Hypothese (53)

Durch konträre Daten zu jeder genannten Theorie konnte sich keine von ihnen allgemein durchsetzen (100). Die Tatsache, dass die meisten chronischen Pankreatitiden schubförmig verlaufen und es dabei häufig zu Nekrosebildungen und Fibrosierungen kommt, hat die Nekrose-Fibrose-Theorie als eine durchaus mögliche Erklärung erscheinen lassen. Nach Klöppel (53, 106) ist die chronische Pankreatitis eine Folge rezidivierender akuter Pankreatitiden, die zu fokalen Parenchymnekrosen und Gewebehämorrhagien führen. Durch Infiltration des Pankreas mit Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten wird ein fibrotischer Ab- und Umbau induziert, der durch Verziehungen und Stenosen kompliziert wird. Klöppel bezeichnet dies als „Nekrose-Fibrose-Sequenz“.

Mit den Fortschritten der Molekularbiologie im Laufe der letzten Jahre deuten sich neue Wege zur Erklärung der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung an. Es gibt zunehmend neue Ergebnisse bezüglich des Vorhandenseins und der pathogenetischen Rolle von Entzündungszellen im Krankheitsverlauf (80).

Ein Leitsymptom der Erkrankung ist der Schmerz. Auch hier gibt es zahlreiche konkurrierende Hypothesen zur Schmerzentstehung, wobei pankreatische und extra-pankreatische Ursachen diskutiert werden (25, 73). Neben erhöhtem intraduktalem und interstitiellem Druck, pankreatischen Ischämien und Fibrosierungen werden auch Duodenal- und Choledochusstenosierungen angeführt (25, 73).

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich intensiv mit der so genannten „neurogenen Entzündungshypothese“. Hierbei konnten immunhistologisch verdickte Nervenfasern in Arealen entzündeten Pankreasgewebes gefunden werden. Ebenso fand sich ein erhöhter Neurotransmittergehalt (z.B. Substanz P) in afferenten Pankreasnerven. Die Autoren konnten eine Korrelation zwischen ihren Befunden und der

Schmerzintensität nachweisen (25). Eine positive Korrelation mit der Schmerzintensität sollen ebenso Pankreasgangstenosen und der Durchmesser des Pankreasganges haben (93).

### 2.1.5 Klinik und Komplikationen

Das klinische Bild der CP weist eine Vielzahl von möglichen Komplikationen auf. Dennoch gibt es Leitsymptome der Erkrankung. Rezidivierende gürtelförmige **abdominelle Schmerzen**, eine **exokrine Pankreasinsuffizienz** mit Gewichtsverlust, Diarrhoe und Steatorrhoe sowie eine **endokrine Insuffizienz** (pankreopriver Diabetes mellitus) sind hier zu nennen (57, 56, 75, 28).

Das klinische Bild lässt sich dabei in 3 Krankheitsstadien einteilen (76):

- **Stadium 1:** Präklinisches Stadium, meist ohne manifeste Symptomatik, aber mit bereits chronischen Veränderungen des Organs
- **Stadium 2:** Manifeste Symptomatik mit überwiegend rezidivierenden akuten Schüben und krankheitsspezifischen Komplikationen
- **Stadium 3:** Fortschreitende exo- und endokrine Insuffizienz mit entsprechender klinischer Präsentation ( z.B. Maldigestion)

Einschränkend muss bemerkt werden, dass nicht alle Patienten die Stadien nacheinander durchlaufen. Bei etwa 10% der Erkrankten mit einer primär schmerzlosen Form kann die CP erst im Stadium 3 durch auffällige Maldigestion oder gar als Zufallsbefund diagnostiziert werden (76).

Bei den genannten Symptomen fällt auf, dass sich die endokrine im Vergleich zur exokrinen Pankreasinsuffizienz häufig erst relativ spät manifestiert, teilweise erst viele Jahre nach Erkrankungsbeginn (75, 56). Ein weiteres häufig beschriebenes Merkmal in späteren Stadien der CP ist das „Ausbrennen der Drüse“ (49). Dies beschreibt ein zunehmendes Nachlassen der Beschwerden nach einer Vielzahl stattgehabter Schübe.

Typischerweise werden bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis zwei verschiedene Schmerzarten beobachtet (2). Es lässt sich ein **Typ-A-Schmerz** mit rezidivierend auftretenden Schmerzattacken, jedoch Schmerzfreiheit im Intervall von einem **Typ-B-Schmerz** abgrenzen, der durch einen Dauerschmerz mit variierender Schmerzintensität charakterisiert ist.

Das Krankheitsbild wird in 30-60% der Fälle durch Komplikationen erschwert (71). Besonders zu nennen sind Pankreaspseudozysten und –abszesse, Stenosierungen des Ductus choledochus, des Duodenum, des Kolons, aber auch abdominelle Gefäßverschlüsse mit portaler Gastropathie, Ösophagusvarizenbildung und gastrointestinaler Blutung (Abbildung 1, 2). Ebenfalls wird eine maligne Entartung der CP als Spätkomplikation beobachtet (56, 76, 102, 66).

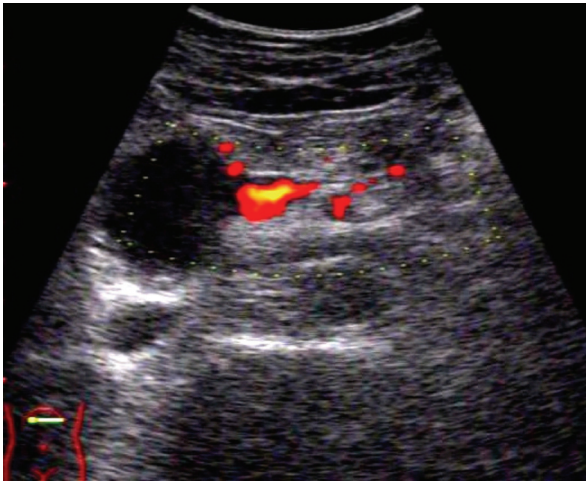


Abbildung 1: Sonographische Darstellung einer CP mit Verschluss der V. lienalis durch Pseudozyste (Farbdoppler) (Aloka SSD 5000)

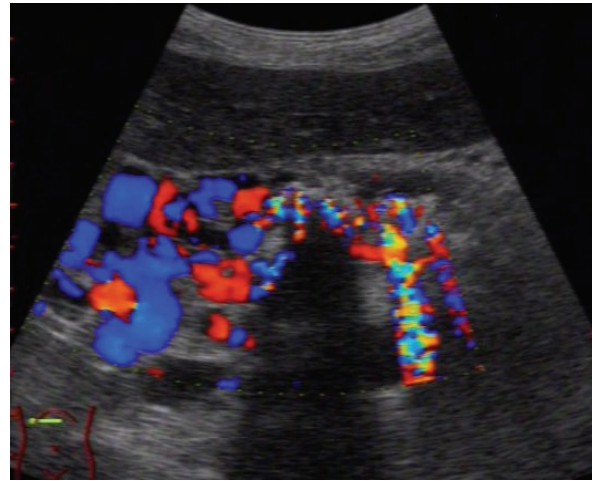


Abbildung 2: Sonographische Darstellung einer CP mit Kollateralisation in Pankreaskopfregeion bei Portalvenenverschluss (Farbdoppler) (Aloka SSD 5000)

## 2.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der CP bedient sich klinischer, morphologischer und funktioneller Untersuchungsmethoden, mit unterschiedlich hoher Aussagekraft in Abhängigkeit von Test, Erkrankungsstadium und Erfahrung des Untersuchers (49).

Eine sorgfältige klinische Untersuchung bei akutem Schub einer CP ergibt häufig einen prall elastischen Gummibauch bei gürtelförmigen Oberbauchschmerzen. Auch ein Ikterus kann infolge der Stenosierung des Ductus choledochus beobachtet werden. Bei zunehmender exokriner Insuffizienz, verbunden mit persistierenden Schmerzen, nehmen die Patienten zunehmend an Gewicht ab.

Neben der klinischen Untersuchung werden Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und direkte sowie indirekte Funktionstests durchgeführt.

Routinemäßig werden bei Verdacht auf einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis die **Laborparameter** Amylase (pankreasunspezifisch) und Lipase (pankreasspezifisch) im Serum bestimmt, wobei das Ausmaß der Enzymerhöhung



nicht mit dem Schweregrad und der Prognose der Entzündung korreliert. Auch die Elastase (pankreasspezifisch) kann bestimmt werden (75).

Die Methode der Wahl zur Diagnose einer chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankung ist allerdings die **Bildgebung** (49). Mit invasiven und nichtinvasiven Verfahren lassen sich, im Gegensatz zur Labordiagnostik, auch im symptomfreien Intervall Aussagen zur Ausdehnung und zum Schweregrad des chronisch entzündlichen Prozesses machen.

Die Sonographie ist als nichtinvasive Methode eine schmerzarme und mit geringem Aufwand durchzuführende Untersuchung mit einer Sensitivität von 48-96% (Zunahme mit Fortschreiten der Erkrankung) und einer Spezifität von 75-90% (49).

Neben einer unregelmäßigen Organkontur, Parenchymheterogenität und einer Dilatation sowie Kaliberunregelmäßigkeit des Ductus pancreaticus gelten auch Zysten und Organverkalkungen als Diagnosekriterien (49), die für eine CP sprechen (Abbildung 3, 4).



Abbildung 3: Sonographische Darstellung einer chronisch kalzifizierenden Pankreatitis (Aloka SSD 5000)

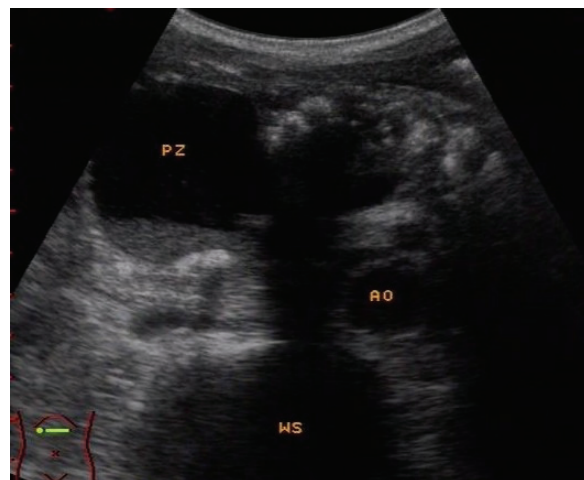


Abbildung 4: Sonographische Darstellung einer chronisch kalzifizierenden Pankreatitis mit Pseudozyste im Bereich des Pankreaskopfes; PZ=Pseudozyste; AO=Aorta; WS=Wirbelsäule (Aloka SSD 5000)

Weiterhin ist eine Endosonographie der Bauchspeicheldrüse möglich, wobei Vorteile bei der Darstellung sowohl parenchymaler als auch duktaler Veränderungen gegeben sind (111, 109, 48).

Die Computertomographie (CT) ist im Gegensatz zur Sonographie standardisiert durchführbar und weniger von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Es wird eine Sensitivität von 56-95% und eine Spezifität von 85-100% angegeben (49). Die CT eignet sich durch exakte Darstellung von Verkalkungen und Erweiterungen des

Pankreashauptganges insbesondere zur Evaluation fortgeschrittener Krankheitsstadien. Für die Diagnostik von Frühstadien der CP ist sie allerdings nicht geeignet (49). Der Goldstandard für die Diagnose und das Staging der CP (49) ist die endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERP). Mit einer Sensitivität von 68-100% und einer Spezifität von 89-100% ist sie allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Ein Nachteil dieser invasiven Methode sind jedoch deren Komplikationen, hier in 3-7% der Fälle vor allem die akute Post-ERP-Pankreatitis (101, 49). Daher gewinnt die Endosonographie zunehmend an Bedeutung.

Eine relativ neue Untersuchungsmethode ist die Magnetresonanzzpankreatikographie (MRP). Durch die nichtinvasive Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich die Gangstrukturen abbilden, wobei die Methode bezüglich der Qualität der Darstellung von Pankreatikusseitenästen der ERP noch unterlegen ist und somit besonders bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien nur eingeschränkt Aussagen liefert (49).

Zur Beurteilung der Funktion der Bauchspeicheldrüse dienen verschiedene **Funktionstests** invasiver und nichtinvasiver Art.

Ein invasiver Test ist der Sekretin-Cholezystokinin-Test (Ceruletidtest), der eine Sensitivität von 90-100% und eine Spezifität von ca. 90% besitzt (49), heute aber kaum noch verwendet wird. Ursachen hierfür sind der hohe zeitliche und finanzielle Aufwand, sowie die Aussagekraft der bildgebenden Verfahren (49).

Gleichfalls zunehmend weniger eingesetzt werden die nichtinvasiven Pankreasfunktionstests, die eine geringere Sensitivität in frühen Erkrankungsstadien aufweisen. Der Pankreolauryl-Test hat eine Sensitivität von 70-85% und eine Spezifität von 75% (49, 62).

Eine sehr einfache nichtinvasive Testmethode ist die Bestimmung der fäkalen Elastase 1 (FE-1) (75). Vorteilhaft ist die Unabhängigkeit von einer gleichzeitig durchgeführten Pankreasenzymsubstitution (tierisches Pankreatin) aufgrund der Messung von humanem FE-1 im Stuhl. Nachteilig erscheint die geringe Sensitivität (35-85%) und Spezifität (83%), insbesondere in frühen Erkrankungsstadien (49, 62).

### **2.1.7 Therapie**

Eine kausale Therapie der chronischen Erkrankung ist nicht möglich, wohl aber sind zahlreiche symptomatische Behandlungsoptionen gegeben (25).

Typischerweise sind es häufig nicht krankheitsspezifische Komplikationen, die zum Tode der Patienten führen, sondern eher eine ausgeprägte Multimorbidität verur-

sacht durch gesundheitsschädigende Lebensgewohnheiten. Zu nennen sind ein erhöhtes Karzinomrisiko, besonders für das Bronchialkarzinom, wie auch eine erhöhte Manifestationsrate kardiovaskulärer Erkrankungen bei Nikotinabusus und Fettstoffwechselstörungen und eine gestörte Immunabwehr infolge Mangelerscheinungen bei Maldigestion und inadäquater Ernährung (z.B. Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel). Auch bewirken das erhöhte Unfallrisiko aufgrund des Alkoholabusus, sowie Komplikationen durch eine inadäquate Insulintherapie (Hypoglykämien) eine Steigerung der Morbidität und Letalität der Patienten (75).

Deshalb ist eine gute Compliance eine wichtige Voraussetzung für die adäquate Therapie der CP-Patienten. Dies umfasst die Einhaltung einer pankreasschonenden Diät und vor allem eine absolute Alkohol- und Nikotinkarenz, um das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten oder zumindest verzögern zu können (75, 68, 93).

Vor einer Therapie ist eine genaue Einschätzung des Krankheitszustandes nötig. Dies beinhaltet eine Erfassung des Schweregrades von endo- und exokriner Insuffizienz, von vorhandenen Komplikationen, sowie die Kenntnis der Gangmorphologie (75).

Hauptangriffspunkte der Therapie sind die drei Symptomkomplexe der Erkrankung mit der Behandlung des Schmerzes sowie der Therapie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz mit deren Folgen (75, 90, 38, 67, 50).

### **2.1.7.1 Behandlung des Schmerzes**

Die abdominellen Schmerzen der Erkrankten sollten, der Pathogenese des Schmerzes folgend, möglichst kausal behandelt werden. Dies erfordert gemäß der Hauptursache der CP (Alkoholabusus) vor allem eine Alkoholabstinenz (57), um die Krankheitsprogression, sowie die Ausbildung schmerzinduzierender Komplikationen, wie Pseudozysten, zu verhindern.

Man unterscheidet bei der Behandlung zwischen einer Schmerzbekämpfung während akuter Krankheitsschübe und der Therapie chronischer Schmerzen.

Häufig bei akuten Schmerzen oral oder intravenös verabreichte Medikamente sind:

- Metamizol (Novalgin<sup>®</sup>)
- Tramadol (Tramal<sup>®</sup>)
- Buprenorphin (Temgesic<sup>®</sup>)
- Novocain (Novocain<sup>®</sup>)
- Pentazocin (Fortral<sup>®</sup>)

Es sollte möglichst eine Monotherapie angestrebt werden, wobei aber auch eine Kombination eines peripher wirksamen (z. B. Metamizol) mit einem zentral wirksamen Analgetikum (z.B. Tramadol) möglich ist (75). Bei nicht ausreichender Schmerzlinderung kann die Gabe von Bupivacain über einen Periduralkatheter alternativ versucht werden (77, 75).

Bei chronischen Schmerzen bietet die perkutane Applikation (TTS=Transdermales therapeutisches System) von Fentanyl den Vorteil gleich bleibender Wirkspiegel, wobei bis zum Wirkungseintritt häufig zusätzlich ein Morphinpräparat oral mit rascher Freisetzungsgalenik eingesetzt werden muss (75, 79). Eine relativ neue medikamentöse Behandlungsoption zur Schmerzreduktion soll der Cholezystokinin-A-Rezeptor-Antagonist Loxiglumid sein (94).

Chronische Schmerzzustände bei Patienten mit CP stellen auch heute noch eine Herausforderung für den Arzt dar, die ein umfassendes Behandlungsregime erfordern (38, 90, 112). Eine Schmerzbehandlung sollte nach Möglichkeit auf eine regelmäßige analgetische Therapie ausgerichtet sein und nicht auf eine Bedarfstherapie (75). Allgemein wird eine Behandlung nach dem WHO-Stufenschema angeraten, welches mit der Gabe eines peripheren Analgetikums (z. B. Metamizol) beginnt und bis zum Einsatz einer Kombination aus einem peripher wirksamen Analgetikum und einem hochpotenten zentralen Analgetikum (z. B. Buprenorphin) reicht (77, 75).

Kommt es unter dieser Medikation, die bei längerer Applikation zu einer Medikamentenabhängigkeit führt (75), nicht zu ausreichender Schmerzreduktion müssen weitere Therapiemaßnahmen in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit ist die Plexus-coelicus-Blockade, bei der CT- oder endosonographiegesteuert eine Injektion von Ethanol oder Steroiden in Kombination mit Lokalanästhetika erfolgt. Diese Therapie wird derzeit als Ultima ratio angesehen (75, 99). Ebenso soll eine videothorakoskopisch durchgeführte Splanchniektomie gute Ergebnisse bezüglich der Schmerzreduktion erbringen (8, 18, 99).

In Abhängigkeit von der Ursache der Schmerzen kann eine endoskopische Behandlung indiziert sein. Bei intraduktaler oder präpapillärer Steinlage ist eine endoskopische Intervention sinnvoll. Es kann eine Sphincterotomie mit Steinfragmentation und –extraktion, sowie eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) durchgeführt werden. Auch eine zusätzliche Stenteinlage kann indiziert sein (20, 73, 21).

Die Pankreaschirurgie stellt bei weiterhin therapieresistenten Schmerzzuständen die nächste Stufe der Behandlung dar, wobei eine postoperative Schmerzfreiheit nicht immer sicher zu erreichen ist. In einigen Studien ist im Langzeitverlauf sogar kein

Unterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten, bezüglich des Erlangens einer Schmerzfreiheit, festgestellt worden (57). Als Methode der Wahl gilt bei den Pankreasoperationen die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DPKR) nach Beger (10, 31, 108, 18, 54, 70), wobei eine Schmerzfreiheit in 75-90% der Fälle erreicht werden kann (47, 89, 69). Eine umfangreichere, der DPKR hinsichtlich einer Schmerzreduktion gleichzusetzende, Alternative ist die Whipple-Operation (47, 11). Auch Drainageoperationen werden z.B. bei Pankreaspseudozysten durchgeführt.

### **2.1.7.2 *Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz***

Aufgrund einer sehr hohen Reservekapazität der Bauchspeicheldrüse kommt es erst bei einem 90%igen Funktionsverlust zu Symptomen, wie Diarrhoe, Steatorrhoe und Kachexie (75, 56).

Die exokrine Insuffizienz wird durch kohlenhydratreiche Ernährung mit häufigen kleinen Mahlzeiten und einer Substitution von Pankreasenzymen in Form von Schweinepankreatin behandelt. Die Applikation erfolgt oral mit säuregeschützten Tabletten (75, 38, 90). Häufig ist die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (z.B. Omeprazol, Pantoprazol) zum Schutz der Enzyme nötig.

Indikationen für den Einsatz von Pankreatinpräparaten sind eine Steatorrhoe ( $\geq 7\text{g/Tag}$ ), ein anhaltender Gewichtsverlust, sowie eine probatorische Behandlung bei anhaltenden abdominellen Beschwerden (relative Indikation) (75).

Die tägliche Dosis an Enzympräparaten ist individuell zu wählen und sollte den Hauptmahlzeiten sowie dem Umfang der Zwischenmahlzeiten angepasst sein (75).

Eine Beziehung zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und abdominellen Schmerzen wird bisher sehr kontrovers diskutiert. Es wurde jedoch in einigen Studien eine Zunahme der Lebensqualität und eine Abnahme der Schmerzen bei Patienten beobachtet, die eine Enzymsubstitution erhielten (19, 27).

Neben der Enzymsubstitution sollte bei Erkrankten in ausgeprägten Stadien des exokrinen Funktionsverlustes auch an eine Substitution von Mineralien und Vitaminen gedacht werden. Hier sind neben Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure vor allem die fettlöslichen Vitamine A, D, E, und K zu substituieren, um Hypovitaminosen zu verhindern oder auszugleichen (67).

### **2.1.7.3 *Behandlung der endokrinen Insuffizienz***

Die Therapie des pankreopriven Diabetes mellitus ist stark compliance-abhängig und muss wegen möglicher Komplikationen, insbesondere Hypoglykämien, gut über-

wacht werden (75). Wichtig sind vor allem eine Alkoholkarenz und eine adäquate Ernährung. Orale Antidiabetika führen nicht zu befriedigenden Ergebnissen (82). Daher sind tägliche Insulininjektionen die Methode der Wahl (75), um stabile Blutzuckerwerte zu erreichen.

Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus, wie (mikro)angiopathische oder neurologische Symptome, treten auch bei diesen Patienten auf und verlangen eine konsequente Insulintherapie (5, 40). Häufig ist jedoch aufgrund eines fortgesetzten Alkoholmissbrauchs, einer inadäquaten und unregelmäßigen Ernährung, sowie einer unzureichenden Compliance die Einstellung der Blutzuckerwerte schwierig.

### **2.1.8 Prognose**

Die Prognose ist von der konservativen und chirurgischen Therapie abhängig, wobei die täglich eingenommene Alkoholmenge und die Alkoholkarenz in Bezug auf die Langzeitprognose eine entscheidende Rolle spielen (56, 55).

Die Letalität der CP ist auch abhängig vom Patientenalter bei Diagnosestellung. So haben Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren eine bessere Prognose als Patienten, die älter als 40 Jahre sind (56). Keinen Einfluss auf die Prognose soll das Geschlecht haben.

Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt bei etwa 70%, bei 45% nach 20 Jahren (56).

Zusammenfassend lassen sich Risikofaktoren bezüglich der Prognose angeben (56, 21):

- Alter bei Diagnosestellung
- Genese der Erkrankung
- Fortsetzen des Alkohol- und Nikotinabusus
- Leberzirrhose.

Neben der intensiven, insbesondere auch molekularbiologischen Forschung auf dem Gebiet der chronischen Pankreaserkrankungen sind klinische Verlaufsstudien wichtig, da somit Hinweise auf relevante Faktoren gewonnen werden, welche die Entwicklung des Krankheitsbildes beeinflussen. Eine genaue Erklärung der Pathogenese wird zwar durch Verlaufsstudien nicht möglich sein, neben Erkenntnissen für die klinische Praxis liefern die Untersuchungen aber die Basis, um die vorhandenen Forschungsergebnisse unter klinischen Gesichtspunkten zu bewerten.

## **3 Material und Methodik**

### ***3.1 Datensammlung und Patientengut***

Der Zeitraum von Januar 2004 bis April 2005 diente der Erfassung und Untersuchung, sowie der Verlaufskontrolle von stationär behandelten Patienten mit vermutter oder gesicherter chronischer Pankreatitis in einer prospektiven klinischen Studie. Am Ende des Untersuchungszeitraumes waren insgesamt 64 männliche und weibliche Patienten in der Abteilung für Gastroenterologie mit der gesicherten Diagnose einer chronischen Pankreatitis erfasst worden. Es wurde eine Datensammlung krankheitsrelevanter Befunde zu jedem Patienten angelegt, wobei in 20% der Fälle eine retrospektive Aufarbeitung erfolgte, da eine Patientenbefragung während des stationären Aufenthaltes nicht möglich war.

### ***3.2 Der Fragebogen***

Grundlage zur Datenerhebung bei der Verlaufsstudie war ein selbst entwickelter Fragebogen, der eine Charakterisierung des Patienten und eine Einschätzung der Erkrankung erlauben sollte (Tabelle 2).

Chronische Pankreatitis	3) Aktuelle Daten	5) Komplikationen
Prospektive Studie	Aufnahmedatum:	Pankreasvergrößerung Kopf                      Corpus                      Schwanz
1) Allgemein	Aufnahmegrund:	Pankreasgangstenose Pankreasgangkonkremente Kalzifikation
Name :	Schmerzanamnese:	Pankreasgangdilataion ( mm ) Gallengangdilataion ( mm ) Gallenwegsdrainage
Geburtstag:                      Alter:	Medikamente:	Lymphknoten Zahl                      Lage Größe
Geschlecht:	Aufnahme                      Entlassung	Pseudozysten Lage                      Größe
Hausarzt ( Adresse ):	Enzympräparate	Gefäßverschlüsse Pfortader Milzvene Andere
2) Anamnese	Analgetika	6) Genese
Krankheitsbeginn( vermutet ):	PPI	7) Verlauf
Schwere Schübe vorher(akute nekrotisierende Pankreatitiden)	4) Diagnostik	Operationen
Krankenhausaufenthalte wegen akutem Schub	Sonographie	Operationsmethode
Krankenhaus                      Jahr	Endosonographie	Histologisches Ergebnis
Schubanzahl/Jahr                      Jahre	CT	8) Begleiterkrankungen
Operationen am Pankreas:	MRT	Steatosis hepatis:
Diabetes mellitus ( Beginn, Insulinpflicht ):	MRCP/ERCP	Leberzirrhose:
Alkoholkonsum:                      > 80g/ Tag	Angiographie	Diabetes mellitus:
Nikotinabusus:	Labor	
	Amylase	
	Lipase	
	Protein	
	Albumin	
	ASAT	
	ALAT	
	AP	
	Gamma- GT	
	Bilirubin	
	Elastasetest	

Tabelle 2: Fragebogen chronische Pankreatitis

Die Befragung der Patienten erfolgte standardisiert im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

Es wurden sowohl Patienten mit akutem Erkrankungsschub, als auch Patienten während einer Verlaufskontrolle oder Erkrankte mit der Nebendiagnose einer chronischen Pankreatitis befragt.

Der erste Teil des Fragebogens ergab wichtige krankheitsspezifische Angaben zur Anamnese. Hier wurden Geschlecht, Alter, Krankheitsbeginn und Krankenhausaufenthalte erfragt. Die Akteneinsicht im Klinikarchiv über frühere stationäre Aufenthalte im Krankheitsverlauf ermöglichte die Vervollständigung der bei der Befragung entstandenen Patientencharakteristik durch eine Ergänzung der von Seiten des Patienten nicht mehr reproduzierbaren Daten. Dies war insbesondere bei Patienten mit langjähriger Krankheitsanamnese, hoher Rezidivanzahl und Klinikaufenthalten in unterschiedlichen Krankenhäusern hilfreich.

Weiterhin wurde die Alkohol- und die Nikotinanamnese der Erkrankten erhoben.



Eine entspannte Gesprächsatmosphäre außerhalb des regulären Stationsbetriebes, sowie eine enge Arzt-Patienten-Beziehung waren wichtig, um möglichst genaue und wahrheitsgemäße Angaben, insbesondere zum Alkoholkonsum, zu erhalten. Häufig schien dennoch die eingenommene Alkoholmenge zu niedrig angegeben worden zu sein. Dies erforderte eine umfassendere Alkoholanamnese unter Einsicht der Krankenhausakte des Patienten. Angaben aus Epikrisen vorheriger stationärer Aufenthalte, Aussagen der behandelnden Hausärzte, sowie Informationen der Patienten selbst ließen in der Zusammenschau relativ genau die eingenommene Alkoholmenge erkennen, wobei Angaben zum Alkoholkonsum zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Lebens beziehungsweise der Erkrankung Schwankungen der Alkoholmenge anzeigten.

Nach Ermittlung der durchschnittlich zugeführten Alkoholmenge pro Tag erfolgte die Berechnung der Alkoholmenge in Gramm nach folgender Formel:

$$\text{Alkoholmenge (g)} = \text{Alkoholmenge (ml)} \times \text{Vol.\% (ml/100)} \times 0,79 \text{ g/ml}^*$$

(\* Dichte von Ethanol in wässrigen Lösungen)

Somit enthalten die häufigsten eingenommenen Getränke der Patienten folgende Alkoholmengen (Tabelle 3):

Getränk	Volumen (ml)	Vol.%	Alkoholmenge (g)
Bier	500	5	20
Wein	100	12,5	10
Likör	20	30	4,8
Spirituosen	20	40	6,4

Tabelle 3: Alkoholmengen verschiedener Getränke

Eine detaillierte Alkoholanamnese und Alkoholmengenberechnung schien sinnvoll zu sein, um einen möglichen Schwellenwert zur Entwicklung einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis zu ermitteln.

Die Angaben zum Nikotinabusus dagegen waren leichter zu erfragen. Es wurden überwiegend klare Angaben über durchschnittliche Menge und Dauer des Nikotingenusses gemacht. Wichtig war eine Nikotinanamnese auch bei momentaner oder bereits langjährig eingehaltener Nikotinabstinenz. Besonders bei Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis wurde auf den Nikotinabusus geachtet, da die

Rolle des Nikotins in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis in der internationalen Literatur zunehmend intensiver diskutiert wird.

Die Anamnese hinsichtlich des Diabetes mellitus hatte ebenfalls herausragende Bedeutung. Primärziel war die Analyse des Zusammenhanges zwischen der chronischen Pankreatitis und einem bestehenden Diabetes mellitus. Hatte sich eine endokrine Pankreasinsuffizienz erst im Verlauf der Erkrankung entwickelt, wurde von einem pankreopriven Diabetes mellitus ausgegangen. Auch nach operativem Vorgehen mit der Resektion von Teilen der Bauchspeicheldrüse wurde ein sich in der Folge einstellender Diabetes mellitus als pankreopriv eingestuft. Zur Verifizierung des Schweregrades der endokrinen Insuffizienz dienten Angaben über die Behandlung des Diabetes. Informationen zu entsprechenden diätetischen Maßnahmen, oralen Antidiabetika und injizierten täglichen Insulinmengen wurden erfragt.

Bei der Pathogenese der Erkrankung wird die Rolle von Nekrosen und Fibrosen bei der Chronifizierung der Pankreatitis diskutiert. Anamnestische Angaben zu schweren akuten Pankreatitiden und bildmorphologische Pankreasbefunde dienten daher zur Feststellung stattgehabter akuter nekrotisierender Pankreatitiden bei den Patienten im Vorfeld der chronischen Pankreatitis.

Aktuelle anamnestische Daten bei Aufnahme des Patienten gaben neben dem Aufnahmegrund auch die Schmerzanamnese wieder. Patienten mit akutem schubförmig aufgetretenem Krankheitsrezidiv, Erkrankte zur Verlaufskontrolle oder Patienten mit der Nebendiagnose einer chronischen Pankreatitis konnten differenziert werden. Bezüglich der Schmerzangaben waren Patienten mit rezidivierenden und dauerhaft vorhandenen Schmerzen zu unterscheiden. Jedoch auch Erkrankte mit fehlender abdomineller Schmerzsymptomatik, im Sinne einer (primär) schmerzlosen chronischen Pankreatitis, konnten abgegrenzt werden.

Die Medikamentenanamnese ergab insbesondere Informationen über den Analgetikaverbrauch der Patienten. Somit war unter anderem eine Einschätzung des Krankheits- und Schmerzverlaufes bei den einzelnen Patienten möglich. Die ermittelten Angaben zu Art und Dosierung von Enzympräparaten spiegelten den exokrinen Status der Bauchspeicheldrüse im Krankheitsverlauf wider.

Des Weiteren wurden die bei jedem Patienten durchgeführten diagnostischen Maßnahmen festgehalten.

Zur Sicherung eines akuten Schubes der CP waren die Parameter Serumlipase und Serumamylase von Bedeutung, wobei das Ausmaß der Enzymerhöhungen ermittelt wurde. Ein normaler Laborwert der Amylase im Serum lag nach hauseigenem Labor

bei 0-180 U/l vor. Mäßig erhöht waren die Amylase-Werte zwischen 180-800 U/l, stark erhöht dagegen bei Werten über 800 U/l. Die Lipase im Serum war im Bereich von 0-57 U/l normwertig, bei Werten zwischen 57-200 U/l mäßig erhöht, sowie bei Messwerten über 200 U/l stark erhöht.

Eine Bestimmung der Leberwerte Aspartataminotransferase (ASAT) und der Alaninaminotransferase (ALAT) erfolgte zusätzlich und gab insbesondere bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis Aufschluss über den Zustand der Leber.

Bei einer durch die Vergrößerung des Pankreaskopfes bedingten Cholestase hatte die Ermittlung der Cholestaseparameter Bedeutung. Die Bestimmung des Gesamtbilirubins, der Gammaglutamyltransferase (Gamma-GT) und der Alkalischen Phosphatase (AP) wurde veranlasst.

Zur Einschätzung der exokrinen Restfunktion der Pankreasdrüse wurde eine Bestimmung der fäkalen Elastase 1 (FE-1) angestrebt.

Relevante Befunde und Komplikationen waren insbesondere Pankreas- und Gallengangveränderungen, die mit den angegebenen Laborparametern, der Häufigkeit und Intensität von Schmerzereignissen sowie interventionellen und operativen Maßnahmen in Zusammenhang gebracht werden sollten. Organkontur- und Pankreasgangunregelmäßigkeiten sowie Pankreaskalzifikationen dienten als Diagnosekriterien zur Feststellung eines chronischen Entzündungszustandes der Bauchspeicheldrüse.

Weitere erfasste Parameter bei der apparativen Untersuchung der Patienten waren das Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen, Lage, Größe und Lokalisation von Pseudozysten, der Nachweis von abdominellen Gefäßverschlüssen sowie der Blutungsnachweis aus peripankreatischen Gefäßen. Besonderer Wert wurde bei nachgewiesenen Gefäßthrombosierungen auf die Lokalisation, das Ausmaß des Gefäßverschlusses und auf eine Korrelation mit der Krankheitsgenese gelegt, da die Datenlage zu abdominellen Gefäßverschlüssen bei der chronischen Pankreatitis unbefriedigend ist.

Bei der Differenzierung der Erkrankungs-genese als zentralem Gesichtspunkt der vorliegenden Arbeit ließen sich eine alkoholinduzierte, eine idiopathische, eine hereditäre, eine durch Anlageanomalie bedingte und eine biliäre Genese der chronischen Pankreatitis erfassen. Diese ätiologischen Gruppen bildeten den Ausgangspunkt der vergleichenden Betrachtungen des Krankheitsverlaufes der Patienten. Erkrankte mit einem täglichen Alkoholkonsum von mindestens 80 Gramm Alkohol und fehlendem Vorliegen einer anderen Krankheitsursache wiesen eine alkoholinduzierte chronische Pankreatitis (AICP) auf. Bei Nachweis einer bekannten Genmutation (Mutationen im

kationischen Trypsinogen oder im Trypsininhibitorgen) wurde von einer hereditären chronischen Pankreatitis (HCP) ausgegangen. Bildgebende Untersuchungen mit nachweisbaren Anlagestörungen der Bauchspeicheldrüse (Pancreas divisum, Pancreas anulare) grenzten Patienten ursächlich von den anderen Gruppen ab. Ließ sich bei Erkrankten keine bekannte Ursache eruieren, wurde eine idiopathische chronische Pankreatitis (ICP) angenommen.

Indikationen für eine Operation an der Bauchspeicheldrüse stellten konservativ und interventionell nicht zu beherrschende Schmerzzustände, nur operativ behandelbare beziehungsweise kontrollierbare Komplikationen und ein Malignomverdacht dar. Dabei war der Zeitpunkt des operativen Vorgehens im Krankheitsverlauf von Interesse, da mehrere Arbeitsgruppen ein vom Operationszeitpunkt abhängiges postoperatives Outcome nachweisen konnten. Dies zeigte sich auch hinsichtlich der angewandten Operationstechnik. Resezierende Verfahren, wie die duodenumerhaltende und die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, die Kausch-Whipple-, aber auch die Linksresektion fanden bei den Patienten Anwendung und konnten hinsichtlich des postoperativen Zustandes der Patienten ausgewertet werden. Dabei war die postoperative Schmerzfreiheit von zentraler Aussagekraft für die Lebensqualität der Erkrankten.

Bekannt ist die Notwendigkeit einer Alkohol- und Nikotinkarenz bei chronischer Pankreatitis um den Krankheitsprogress zu beeinflussen. Daher wurde auch diesen Parametern im Krankheitsverlauf Beachtung geschenkt.

Steatosis hepatis und Leberzirrhose ließen sich durch routinemäßig durchgeführte diagnostischen Maßnahmen im Verlauf der CP einfach nachweisen und dienten unter anderem als indirekte Parameter für die Morbidität der Patienten. Eine Komorbidität zwischen AICP und äthyltoxischer Leberzirrhose wurde daher untersucht.

### **3.3 Statistische Datenauswertung**

Der statistischen Auswertung der erhobenen Patientendaten diente das Computerprogramm Microsoft Excel 2002. Die statistische Beurteilung des Datenvergleichs zwischen Patienten mit AICP und ICP erfolgte mit dem PC-Programm SPSS durch den Chi-Quadrat-Test. Signifikante Unterschiede wurden bei p-Werten  $<0,05$  angenommen. Aufgrund der teilweise geringen Fallzahlen in den Patientengruppen wurde zusätzlich zum Chi-Quadrat-Test bei Vierfeldertafeln eine Yates-Korrektur zur Erhöhung der Aussagekraft der einzelnen Vergleichspunkte durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 30.04.2005 wurden 64 Patienten mit der Diagnose einer chronischen Pankreatitis stationär in der Abteilung für Gastroenterologie der Inneren Medizin der Universität Rostock betreut.

### 4.1 Anamnese

#### 4.1.1 Genese der Erkrankung

Das Patientengut wies drei verschiedene Ursachen der Erkrankung auf. Mit etwa 73% der Fälle stellte die AICP die größte Gruppe der CP-Patienten dar. Eine HCP war in 3% der Fälle festzustellen. Ohne erkennbare Ursache musste in 23% der Fälle von einer ICP ausgegangen werden (Diagramm 1).

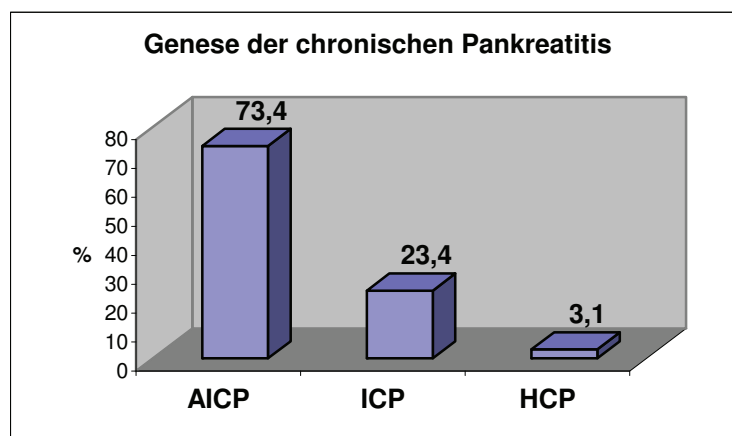


Diagramm 1: Prozentuale Verteilung der Krankheitsgenese bei chronischer Pankreatitis; n=64; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis; HCP=Hereditäre chronische Pankreatitis

#### 4.1.2 Alter und Geschlecht

Im oben genannten Zeitraum war mit 94% der Erkrankten die klare Dominanz männlicher Patienten auffällig. Nur 6% der Patienten gehörten dem weiblichen Geschlecht an (Diagramm 2).

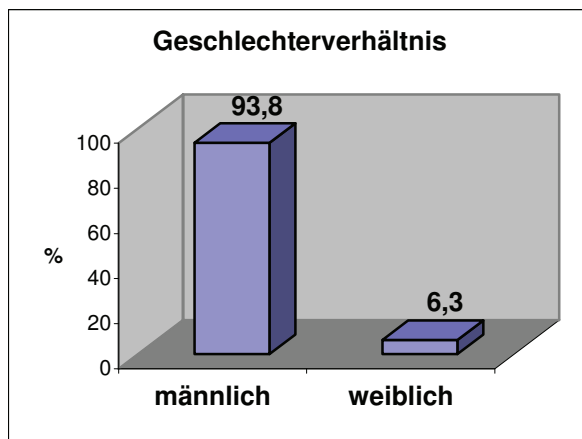


Diagramm 2: Prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten mit der Diagnose einer chronischen Pankreatitis; n=64

Der größte Teil der Patienten wies ein Alter zwischen 30 und 50 Lebensjahren auf, wobei ein Altersdurchschnitt von etwa 52 Jahren vorlag (Diagramm 3). Das Durchschnittsalter von etwa 48 Jahren bei Männern differierte dabei von jenem der Frauen, die durchschnittlich 55 Jahre alt waren.

Das Alter zu Erkrankungsbeginn war bei 56% der Patienten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr zu finden, im Durchschnitt betrug es zu Erkrankungsbeginn 43 Jahre (Diagramm 4).

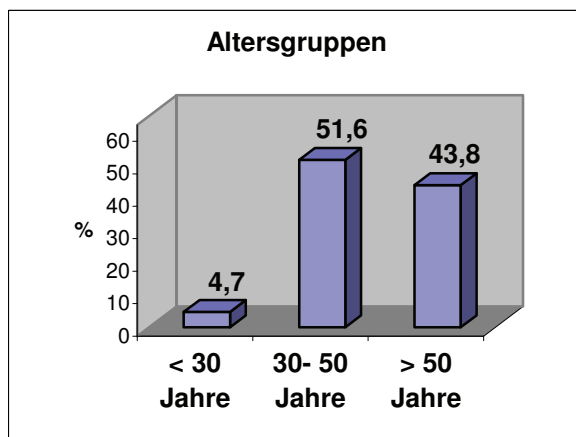


Diagramm 3: Prozentuale Altersverteilung der Patienten mit chronischer Pankreatitis; n=64

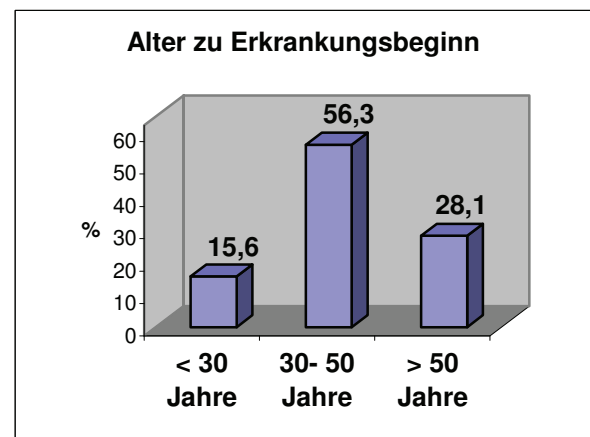


Diagramm 4: Prozentuale Verteilung des Alters bei der Erst-diagnose einer CP; n=64

### 4.1.3 Erkrankungsdauer und Krankheitsentstehung

Mit etwa 63% waren die meisten Patienten höchstens 5 Jahre an der CP erkrankt. Bei knapp 38% der Patienten bestand die Diagnose bereits länger als 5 Jahre. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten betrug 5,2 Jahre, wobei die höchste Dauer der bestehenden chronischen Pankreatitis mit 20 Jahren zu ermitteln war (Diagramm 5). Der kürzeste festgestellte Erkrankungszeitraum betrug 1 Jahr.

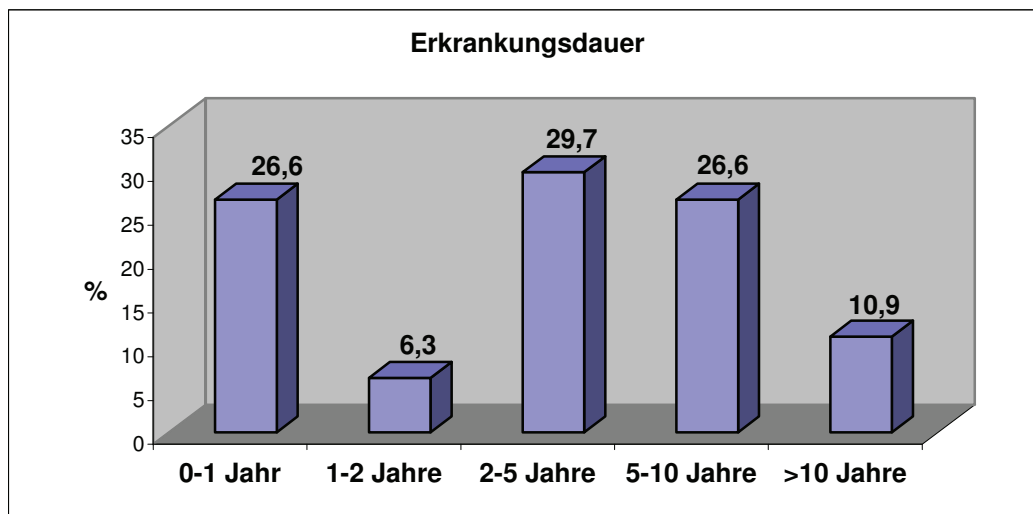


Diagramm 5: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer der Patienten; n=64

Ein pathogenetisch diskutiertes, häufiges Auftreten schwerer akuter nekrotisierender Pankreatitiden vor der Chronifizierung der Erkrankung konnte bei 19% der Patienten anamnestisch ermittelt werden (Diagramm 6). Die meisten Patienten wiesen dagegen rezidivierende akute Pankreatitiden ohne Organnekrosen auf.

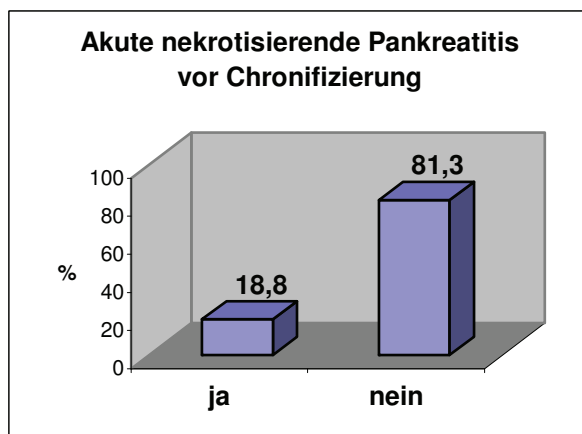


Diagramm 6: Prozentuale Häufigkeitsverteilung akuter nekrotisierender Pankreatitiden vor Bestehen der CP; n=64

#### 4.1.4 Diabetes mellitus

Eine für den Patienten mit weitreichenden Folgen verbundene Komplikation der chronischen Pankreatitis ist der pankreoprive Diabetes mellitus. Insgesamt 39% aller CP-Patienten hatten im Beobachtungszeitraum einen Diabetes mellitus entwickelt. Ein im Verlauf der CP manifestierter pankreopriver Diabetes mellitus war bei 68% dieser Diabetiker zu eruieren. Patienten mit endokriner Pankreasinsuffizienz infolge resezierender Pankreasoperationen wurden in die Statistik des pankreopriven Diabetes mellitus eingeschlossen. Somit entspricht der Anteil des pankreopriven Diabetes mellitus am Gesamtpatientengut etwa 27% (Diagramm 7).

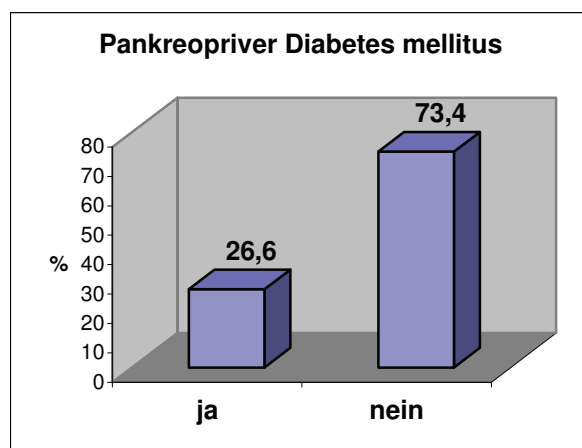


Diagramm 7: Prozentuale Verteilung des pankreopriven Diabetes mellitus der Patienten; n=64

Die Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus wurde in Abhängigkeit von der Dauer der CP betrachtet.

Unter den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren befanden sich etwa 15% Patienten mit pankreoprivem Diabetes mellitus (Diagramm 8). In der Gruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren litten knapp 46% an einem pankreopriven Diabetes mellitus (Diagramm 9).



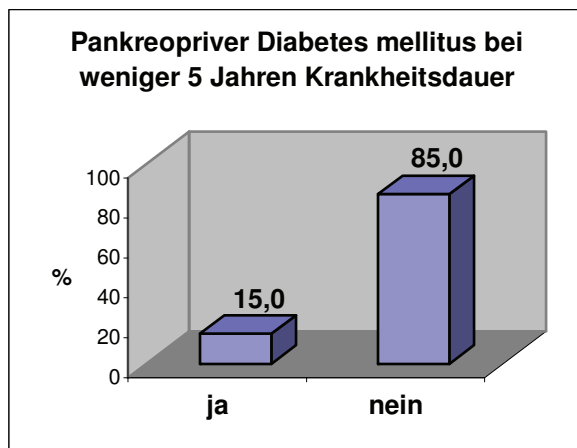


Diagramm 8: Prozentuale Verteilung der Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus bei Patienten mit Krankheitsdauer weniger 5 Jahren; n=40

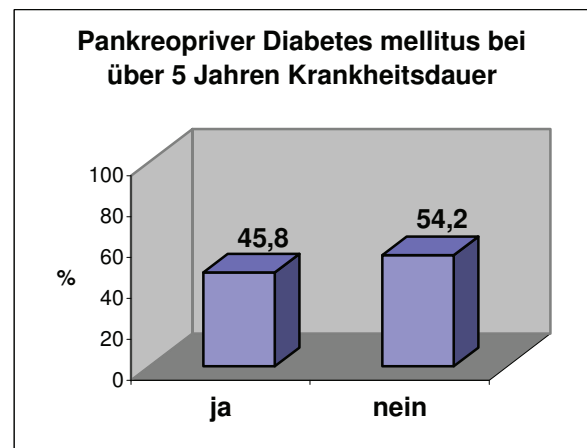


Diagramm 9: Prozentuale Verteilung der Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus bei Patienten mit Krankheitsdauer über 5 Jahren; n=24

Nach spätestens 14 Jahren hatten alle Patienten mit einem pankreopriven Diabetes mellitus diese Komplikation der chronischen Pankreatitis entwickelt (Diagramm 10).

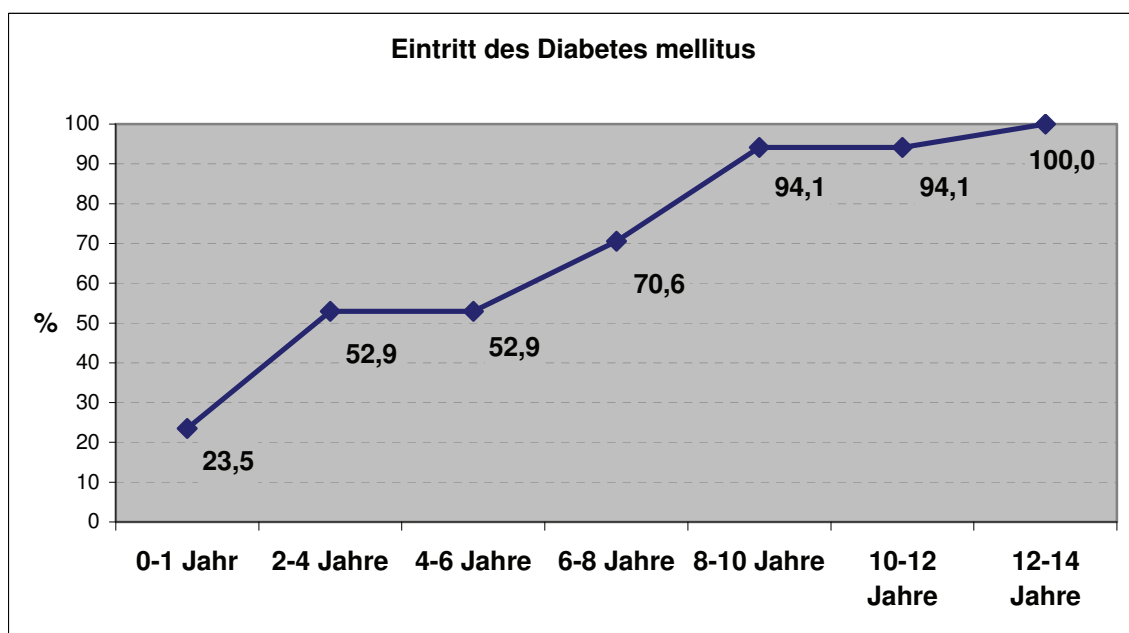


Diagramm 10: Diabetesmanifestation über die Zeit bei Patienten mit pankreoprivem Diabetes mellitus; n=17

#### 4.1.5 Alkohol- und Nikotinabusus

Aufgrund der pathogenetischen Bedeutung wurden die Patienten intensiv zu ihrer täglich eingenommenen Alkohol- und Nikotinmenge befragt. Es bestand bei etwa 94% der Patienten ein zumindest zwischenzeitlich betriebener Nikotinabusus sowie bei 73% der Erkrankten ein Alkoholabusus von mindestens 80 Gramm Alkohol pro Tag (Diagramm 11, 12).

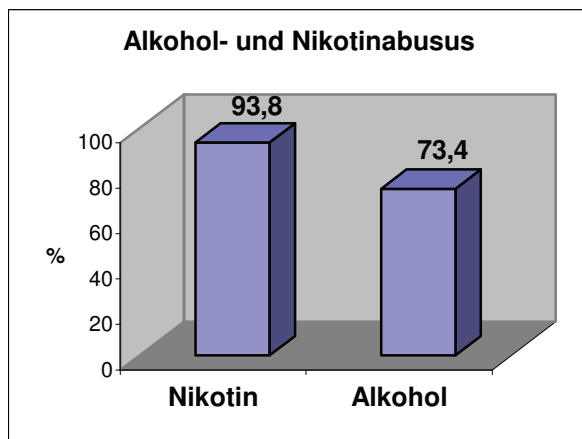


Diagramm 11: Alkohol- und Nikotinmissbrauch bei Patienten mit chronischer Pankreatitis; n=64

Die durchschnittliche Alkoholmenge der AICP-Patienten betrug etwa 165 Gramm pro Tag, wobei der Durchschnitt bei männlichen Patienten mit etwa 170 Gramm pro Tag deutlich höher war, als mit etwa 87 Gramm pro Tag bei weiblichen AICP-Patienten. Die Höchstmenge an Alkohol war bei männlichen Patienten mit 620 Gramm pro Tag exorbitant höher als bei Patientinnen, die maximal 100 Gramm pro Tag einnahmen.

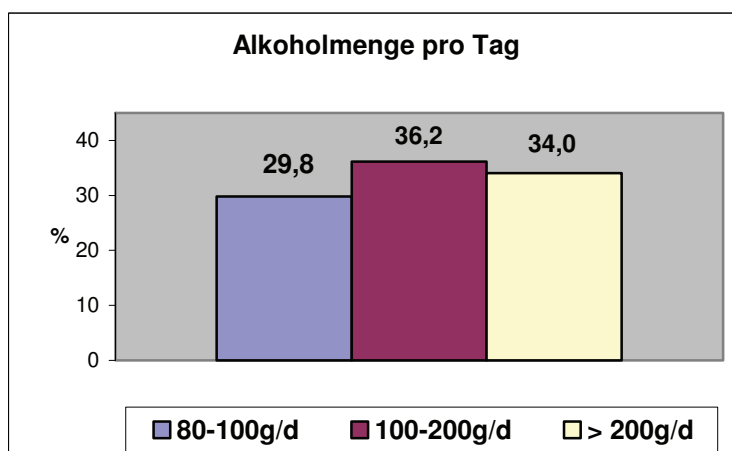


Diagramm 12: Täglich eingenommene Alkoholmenge bei Patienten mit AICP; n=47

Auch bei der Nikotinanamnese war ein überwiegend langjähriger Nikotinabusus zu erkennen. Die meisten Patienten gaben bei der Befragung einen Nikotingenuss von 20 bis 40 Pack Years an (Diagramm 13).

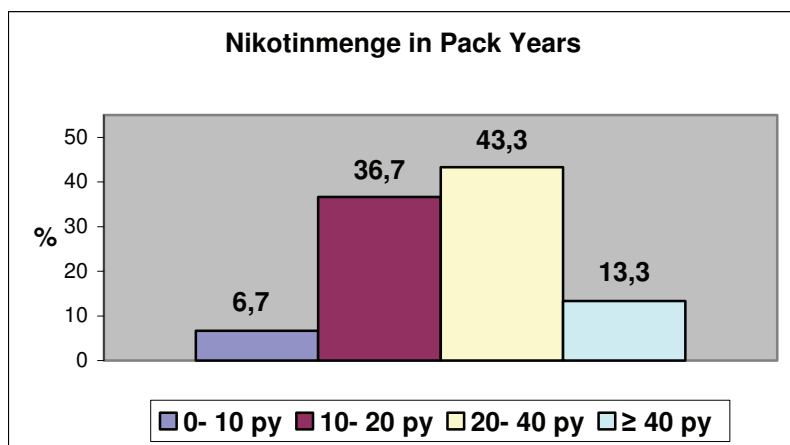


Diagramm 13: Zugeführte Nikotinmenge bei Rauchern mit chronischer Pankreatitis; n=60; PY=Pack Years

#### 4.1.6 Alkohol- und Nikotinkarenz nach Diagnosestellung

Trotz häufig schwerer und schmerzhafter Verläufe der CP konnten nur knapp 26% der AICP-Patienten ihren regelmäßigen Alkoholkonsum einstellen. Den meisten Patienten mit Alkoholabusus war dies nicht oder nur unwesentlich möglich. Eine Nikotinabstinenz konnten nur knapp 15% der Raucher dauerhaft einhalten (Diagramm 14).

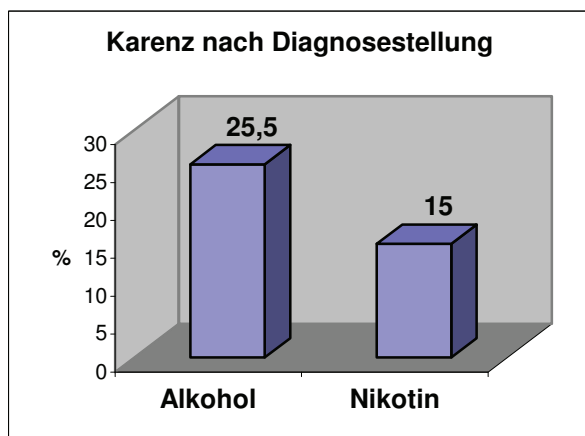


Diagramm 14: Alkohol- und Nikotinkarenz nach Diagnosestellung bei AICP-Patienten (n=47) und Rauchern (n=60)

#### 4.1.7 Begleiterkrankungen

Durch den erfassten Alkoholabusus stellte sich auch die Frage nach assoziierten Begleiterkrankungen. Alle Patienten wurden daher auf das Vorliegen einer Steatosis hepatis und einer Leberzirrhose untersucht.

Insgesamt 47% der Patienten wiesen neben der chronischen Pankreatitis auch eine der erwähnten Lebererkrankungen auf, wobei in 33% der Fälle eine Fettleber und in 14% eine Leberzirrhose diagnostiziert werden konnten (Diagramm 15).

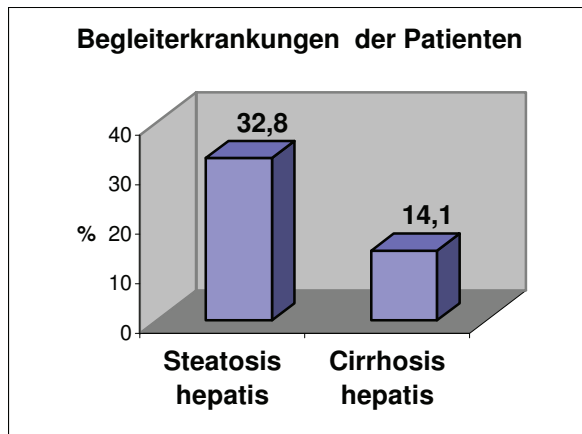


Diagramm 15: Begleiterkrankungen bei chronischer Pankreatitis; n= 64

## 4.2 Aktueller Aufnahmestatus

### 4.2.1 Aufnahmegrund

Die Gründe einer stationären Aufnahme der Patienten ließen sich im Wesentlichen in drei Gruppen einteilen. Etwa 55% der Patienten kamen aufgrund eines akuten Schubes ihrer bekannten chronischen Pankreatitis zur Aufnahme. 25% der Patienten wurden zu einer routinemäßigen Kontrolle oder zu weiter abklärender Diagnostik aufgenommen. Etwa 20% der Patienten waren primär mit einer anderen Erkrankung in stationärer Betreuung und wiesen nebenbefundlich eine chronische Pankreatitis auf (Diagramm 16).

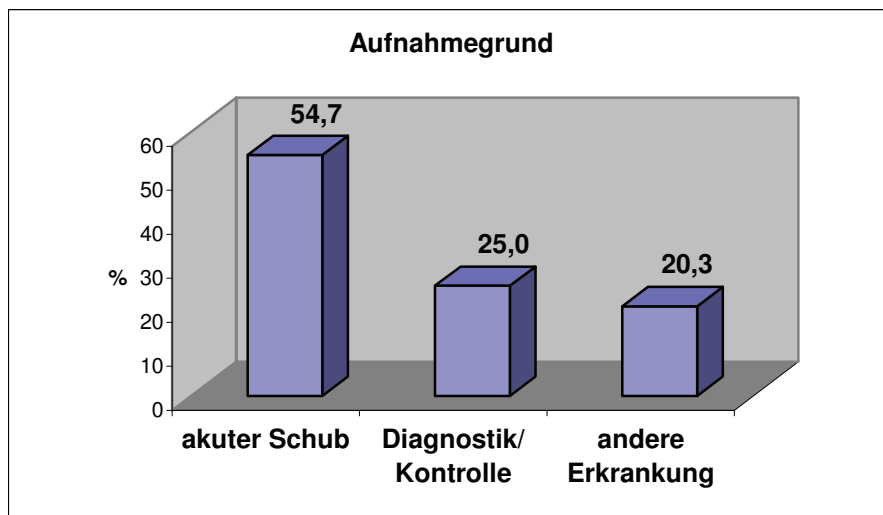


Diagramm 16: Gründe der stationären Aufnahme in die Abteilung für Gastroenterologie; n=64

#### 4.2.2 Beschwerde- und Schmerzanamnese

Ein weiteres Charakteristikum bei der Patientenaufnahme waren die Beschwerdeangaben der Patienten. 59% der Erkrankten boten eine mehr oder weniger typische Symptomatik der chronischen Pankreatitis, die sich durch rezidivierende abdominelle Schmerzattacken, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö auszeichnete. Aber auch beschwerdefreie Patienten konnten mit knapp 41% der Fälle bei Aufnahme beobachtet werden.

Eine differenziertere Schmerzanamnese ließ bei 80% der Patienten eine rezidivierende Schmerzsymptomatik, bei 8% der Erkrankten in der Intensität wechselnde Dauerschmerzen, sowie bei etwa 13% der Patienten keine wesentlichen Schmerzempfindungen erkennen. Letztgenannte Gruppe wies jedoch häufig andere Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auf (Diagramm 17).

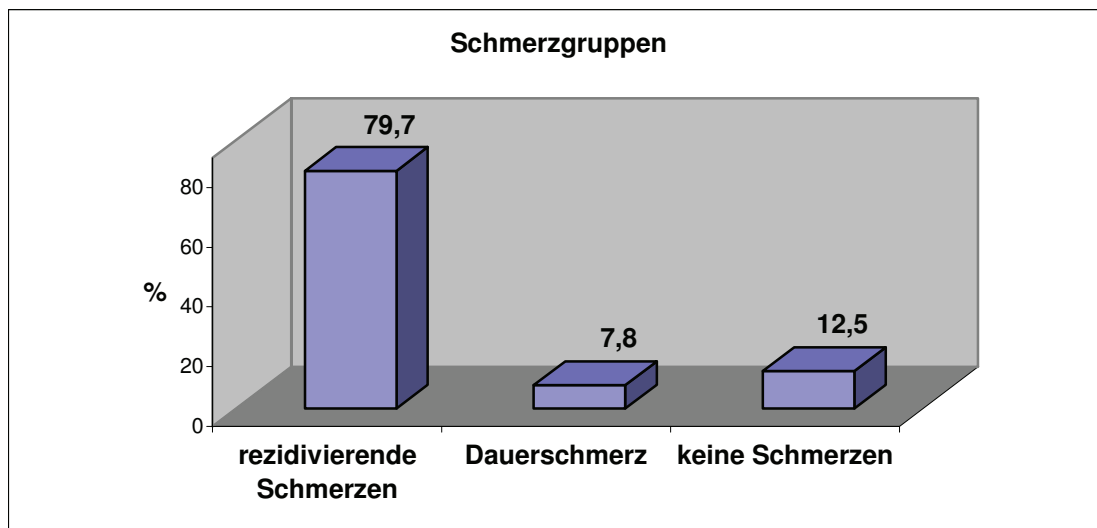


Diagramm 17: Schmerzanamnese der Patienten mit chronischer Pankreatitis bei Aufnahme; n=64

### 4.2.3 Medikamenteneinnahme

Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme zur symptomatischen Therapie der CP wurde bei etwa 86% der Patienten registriert. Nur 14% nahmen keine krankheitsspezifischen Medikamente regelmäßig ein.

Enzympräparate wurden dabei von der Hälfte der Patienten regelmäßig eingenommen, Analgetika von 31% der Patienten. 72% der Erkrankten nahmen täglich Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zu sich (Diagramm 18).

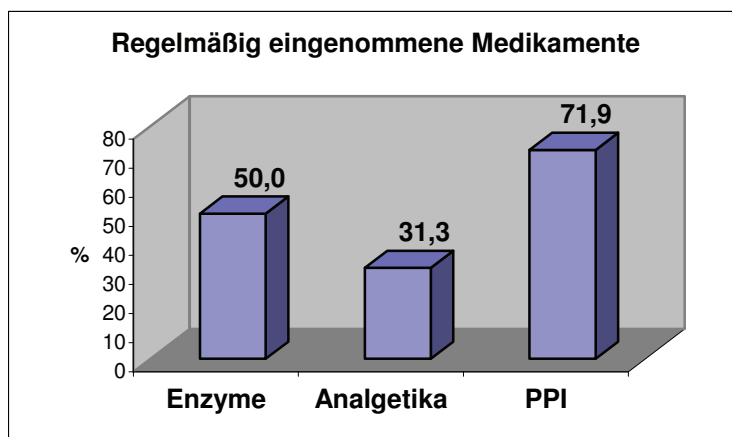


Diagramm 18: Regelmäßig eingenommene Medikamente bei Patienten mit chronischer Pankreatitis; n=64; PPI=Protonenpumpeninhibitoren

### 4.3 Diagnostische Maßnahmen und Befunde

#### 4.3.1 Bildgebende Verfahren

Bei den stationär aufgenommenen Patienten wurden in Abhängigkeit vom klinischen Zustand unterschiedliche diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Mit 92% der Fälle erhielten fast alle Patienten eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Eine Endosonographie erhielten 27% der Erkrankten. Das Computertomogramm (CT) wurde bei 53% der Patienten unter krankheitsspezifischen Fragestellungen eingesetzt. Eine in 22% der Fälle durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) wurde zum Teil mit einer Magnetresonanztomographie (MRCP) kombiniert. Die Häufigkeit dieser MRCP, sowie die der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) lag bei 36% aller diagnostischen Maßnahmen. Eine Gefäßdarstellung mittels Angiographie, häufig auch in Kombination mit MRCP und MRT, erhielten 14% der Patienten (Diagramm 19).

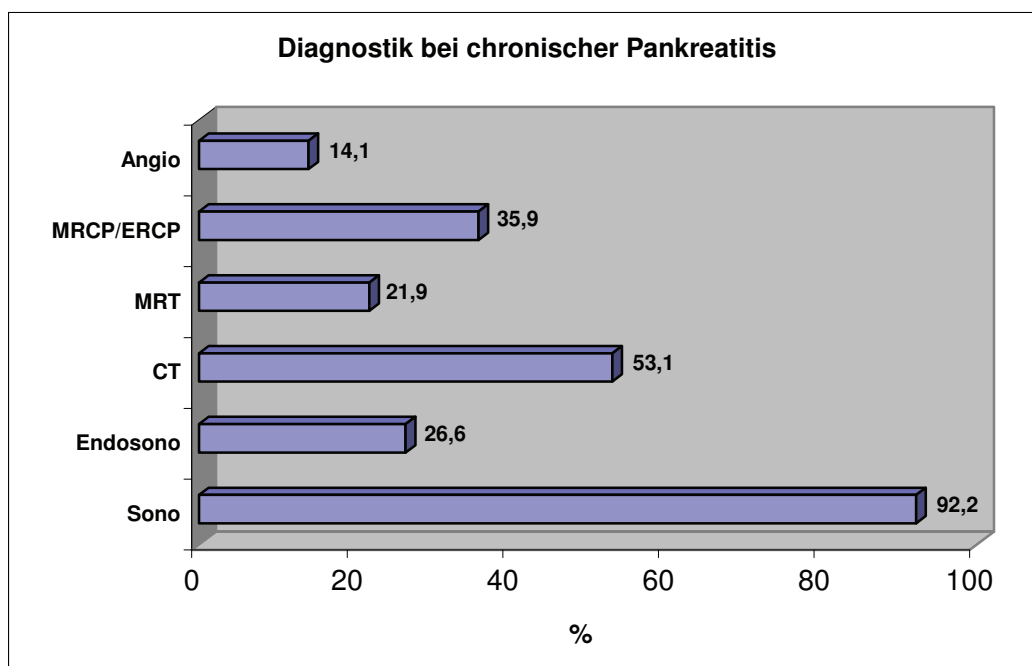


Diagramm 19: Diagnostische Maßnahmen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis; n=64; Angio=Angiographie; MRCP/ERCP=Magnetresonanztomographie/Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie; MRT=Magnetresonanztomographie; CT=Computertomographie; Endosono=Endosonographie; Sono=Sonographie

### 4.3.2 Laboruntersuchungen

Die bei den Patienten routinemäßig im Serum bestimmten Laborparameter waren neben dem Blutbild, den Elektrolyten, der Gerinnung und den Retentionswerten die Amylase, die Lipase, sowie das Gesamtbilirubin.

Die bei etwa 95% der Patienten bestimmte Amylase i.S. lag in 50% der Fälle im Normbereich, zu 22% war eine mäßige Erhöhung nachweisbar, sowie in 23% eine starke Erhöhung (Diagramm 20). Bei 94% der Erkrankten wurde die Lipase i.S. bestimmt, wobei diese in 44% der Fälle als normwertig anzusehen war, in knapp 27% der Fälle als mäßig erhöht, sowie in 23% als stark erhöht (Diagramm 21). Das bei 92% der Patienten bestimmte Gesamtbilirubin ließ in knapp 63% Normwerte, eine mäßige Erhöhung in 14%, sowie eine starke Erhöhung in 16% der Fälle erkennen (Diagramm 22).

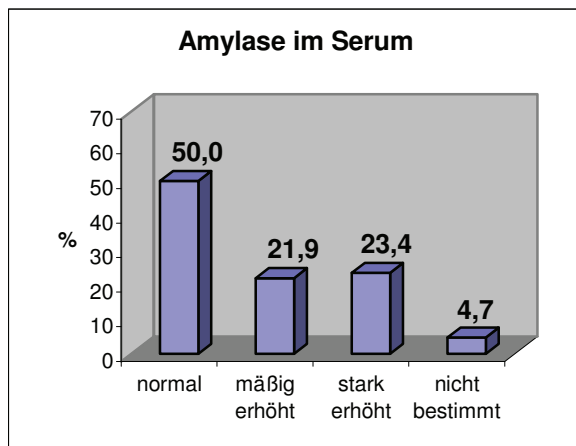


Diagramm 20: Amylasewerte im Serum bei CP-Patienten; n=64; normal  $\leq 180$  U/l; mäßig erhöht 181-800 U/l; stark erhöht  $> 800$  U/l

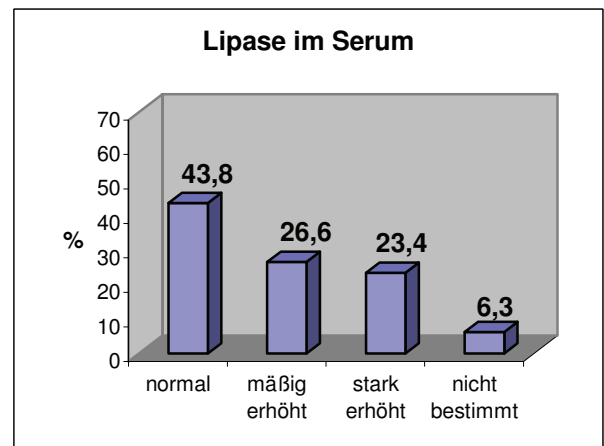


Diagramm 21: Lipasewerte im Serum bei CP-Patienten; n=64; normal  $\leq 57$  U/l; mäßig erhöht 58-200 U/l; stark erhöht  $> 200$  U/l

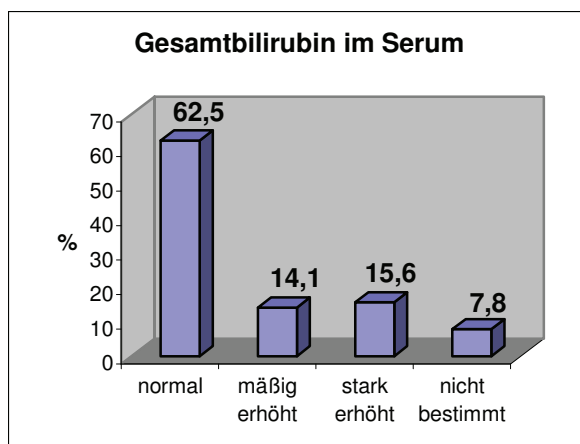


Diagramm 22: Gesamtbilirubinwerte im Serum bei CP-Patienten; n=64; normal  $\leq 22$   $\mu\text{mol/l}$ ; mäßig erhöht = 23-100  $\mu\text{mol/l}$ ; stark erhöht  $> 100$   $\mu\text{mol/l}$



Die dargestellten paraklinischen Befunde wurden sowohl bei Patienten mit akutem Krankheitsschub als auch bei Erkrankten mit asymptomatischer CP erhoben und anschließend verglichen.

Interessanterweise lagen die Laborwerte der Amylase i. S. bei immerhin 31% der Patienten mit akutem Schub bei Aufnahme im Normbereich und waren bei etwa 23% der Patienten nur mäßig erhöht. Nur in 43% der Fälle zeigten sich stark erhöhte Amylasewerte i. S. bei akutem Rezidiv der Erkrankung (Diagramm 23).

Bei den Patienten, die zur Diagnostik stationär aufgenommen wurden, fanden sich in 56% der Fälle normwertige Amylasewerte i. S., während 31% der Patienten mäßig erhöhte Werte aufwiesen. Stark erhöhte Werte fielen bei keinem dieser Patienten auf (Diagramm 24).

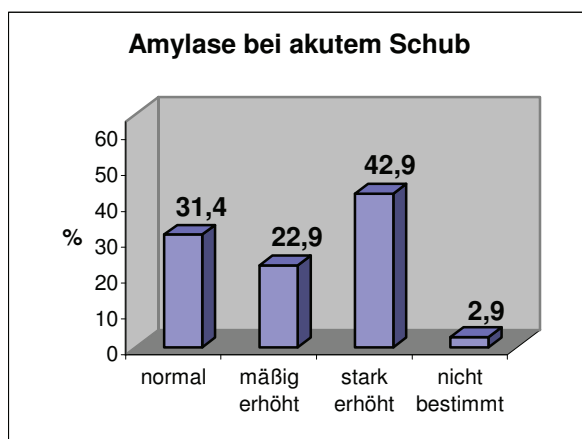


Diagramm 23: Serumamylasewerte bei akutem Schub; n=35; normal  $\leq 180$  U/l; mäßig erhöht 181-800 U/l; stark erhöht  $> 800$  U/l

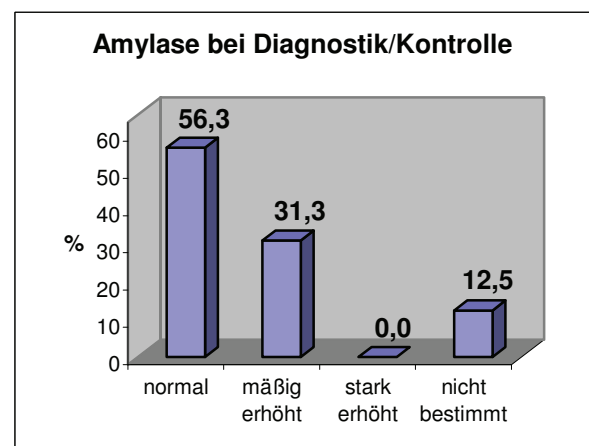


Diagramm 24: Serumamylasewerte bei Diagnostik; n=16 normal  $\leq 180$  U/l; mäßig erhöht 181-800 U/l; stark erhöht  $> 800$  U/l

Die Lipasewerte i. S. bei Patienten mit akutem Schub waren in 23% der Fälle als normwertig anzusehen, wohingegen sowohl 37% der Patienten eine mäßige Erhöhung als auch 37% eine stark erhöhte Lipase i. S. aufwiesen (Diagramm 25).

Bei Patienten mit Diagnostik oder Routinekontrolle der CP wurde in etwa 56% der Fälle eine im Normbereich befindliche Serumlipase gefunden. Bei etwa 19% lag eine mäßige Erhöhung vor, nur in 6% eine starke Erhöhung (Diagramm 26).

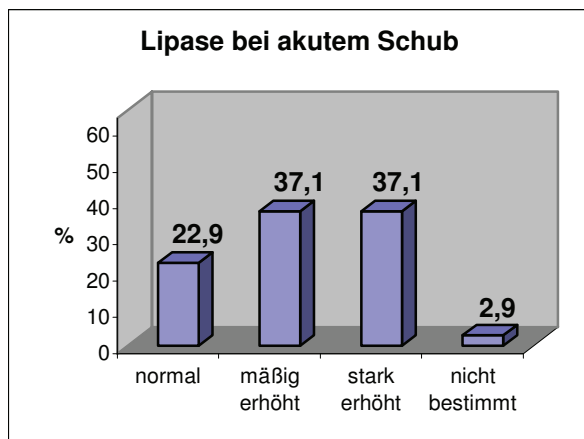


Diagramm 25: Serumlipasewerte bei akutem Schub; n=35; normal  $\leq 57$  U/l; mäßig erhöht 58-200 U/l; stark erhöht  $> 200$  U/l

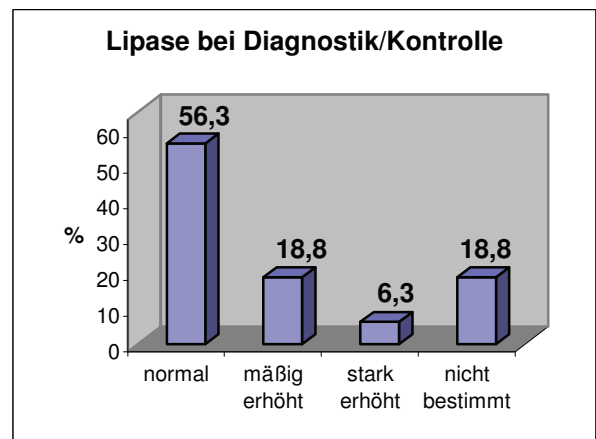


Diagramm 26: Serumlipasewerte bei Diagnostik; n=16; normal  $\leq 57$  U/l; mäßig erhöht 58-200 U/l; stark erhöht  $> 200$  U/l

Auch die Gesamtbilirubinwerte wurden bei Patienten mit akutem Schub und Patienten zur Diagnostik verglichen.

Selbst bei akutem Rezidiv der Erkrankung wiesen etwa 69% der Erkrankten normale Bilirubinwerte i. S. auf. 14% zeigten mäßig erhöhte, ebenfalls 14% stark erhöhte Werte i. S.

Kaum Veränderung war bei Patienten mit Diagnostik zu verzeichnen. Hier lagen 75% der Werte im Normbereich, etwa 6% der Werte waren allenfalls mäßig erhöht (Diagramm 27, 28).

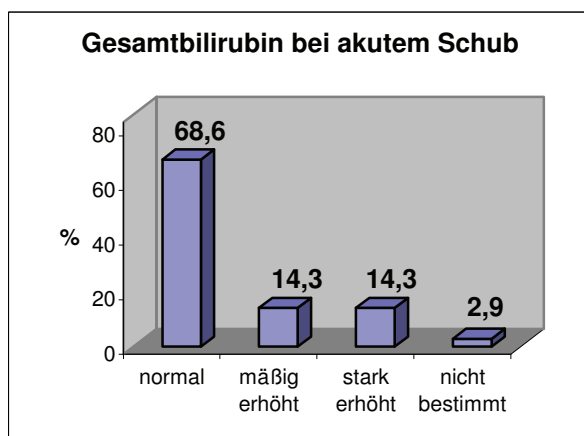


Diagramm 27: Gesamtbilirubinwerte bei akutem Schub; n=35; normal  $\leq 22$   $\mu\text{mol/l}$ ; mäßig erhöht = 23-100  $\mu\text{mol/l}$ ; stark erhöht  $> 100$   $\mu\text{mol/l}$

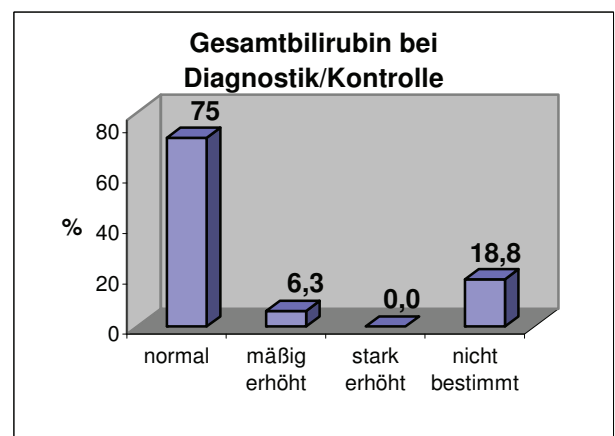


Diagramm 28: Gesamtbilirubinwerte bei Diagnostik; n=16; normal  $\leq 22$   $\mu\text{mol/l}$ ; mäßig erhöht = 23-100  $\mu\text{mol/l}$ ; stark erhöht  $> 100$   $\mu\text{mol/l}$

### 4.3.3 Pathomorphologische Befunde

Neben paraklinischen Befunden konnten auch morphologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse erfasst werden (Diagramm 29).

Besonders charakteristisch war die Kalzifikation des Pankreas, die bei 63% der Patienten gefunden wurde. Auch eine Vergrößerung der Drüse im Sinne einer Organvergrößerung bei ödematöser Krankheitsmanifestation wurde bei fast 41% der Erkrankten registriert, wobei der Pankreaskopf mit etwa 81% der Fälle am häufigsten vergrößert war.

Auch Gangveränderungen, wie Stenosierungen oder Dilatationen des Ductus pancreaticus und Gangkonkremente konnten erfasst werden.

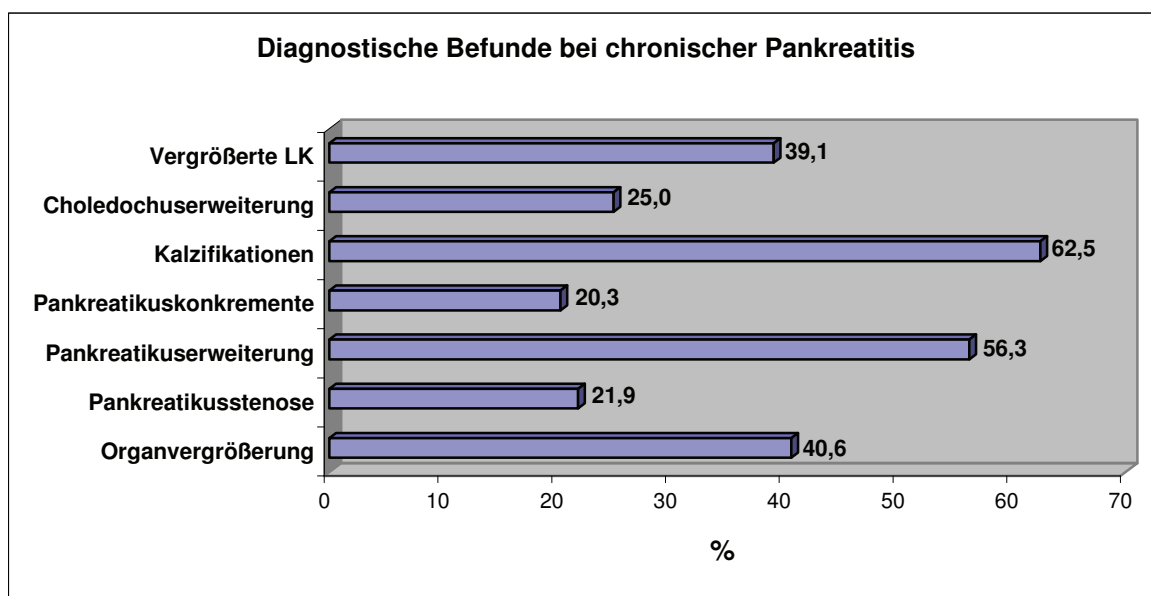


Diagramm 29: Pathomorphologische Befunde bei chronischer Pankreatitis; n=64

## 4.4 Komplikationen

### 4.4.1 Krankheitskomplikationen

Die für das Krankheitsbild typischen Komplikationen, wie die Ausbildung von Pseudozysten, Gefäßverschlüssen oder auch von Blutungen durch Gefäßarrosion, zeigten sich bezogen auf das gesamte Patientengut in knapp 63% der Fälle, wobei singular, sowie kombiniert auftretende Komplikationen verzeichnet wurden.

Häufigste Komplikation in 45% der Fälle war die Ausbildung von Pankreaspseudozysten, wohingegen partielle und komplette Gefäßverschlüsse bei knapp 44% der Erkrankten zu beobachten waren (Diagramm 30). Relativ selten (3%) traten Blutungen im Pankreasbereich auf, wie etwa Arrosionsblutungen der Arteria lienalis.

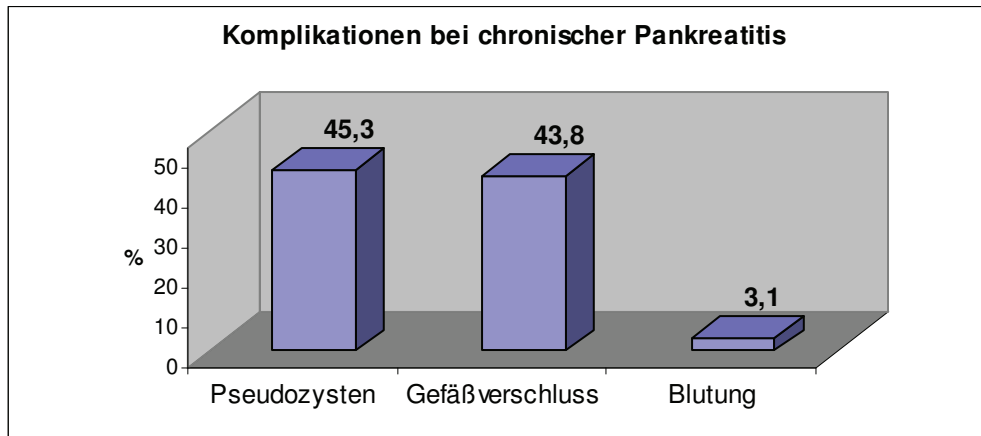


Diagramm 30: Komplikationen bei chronischer Pankreatitis; n=64

Bei der weiteren Differenzierung der Gefäßkomplikationen ließ sich eine Häufigkeit partieller Gefäßverschlüsse bei knapp 54% der Patienten ermitteln, während etwa 46% der Erkrankten eine komplette Gefäßokklusion aufwiesen (Diagramm 31).

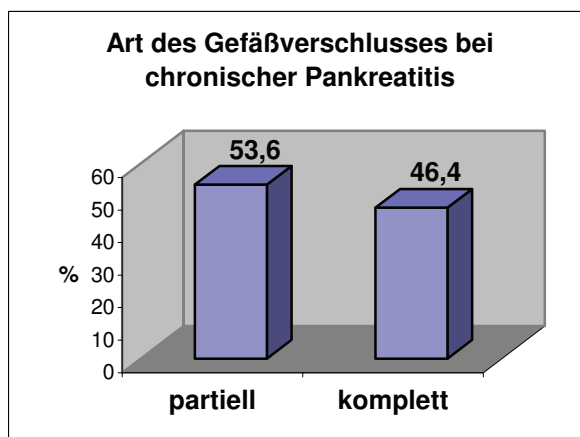


Diagramm 31: Art des Gefäßverschlusses bei CP; n=28

Die bei den Patienten nachgewiesenen Gefäßverschlüsse verteilten sich zu etwa 6% auf Verschlüsse der Vena portae, zu etwa 25% auf Verschlüsse der Vena lienalis und zu etwa 2% auf Verschlüsse der Vena mesenterica superior. Eine gleichzeitige Thrombosierung mehrerer Gefäße konnte in 11% der Fälle festgestellt werden (Diagramm 32).

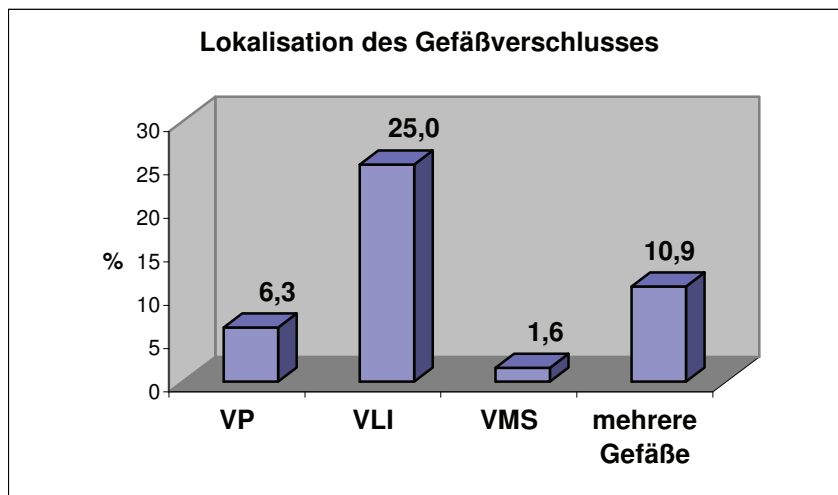


Diagramm 32: Lokalisation der Gefäßverschlüsse bei chronischer Pankreatitis; n=64;  
 VP=Vena portae; VLI=Vena lienalis; VMS=Vena mesenterica superior

Als weitere Komplikation zu nennen ist der pankreoprive Diabetes mellitus. Diese Komplikation trat in etwa 27% der Fälle auf und wurde bereits im Abschnitt Nummer 4.1.4 beschrieben.

Zum Exitus letalis im Beobachtungszeitraum kam es bei zwei Patienten des Gesamtkollektivs. Sie verstarben an Komplikationen der chronischen Pankreatitis nach langjährigem Verlauf aufgrund ihrer Multimorbidität.

## 4.5 Operationen

### 4.5.1 Häufigkeit, Indikation und Zeitpunkt der Operation

Aus unterschiedlicher Indikation heraus kam es bei etwa 31% der Patienten zu operativen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse. Hauptindikation stellten dabei in 60% der Fälle Komplikationen dar. Bei 25% der Operierten kam es durch konservativ nicht mehr zu beherrschende Schmerzzustände zu einem operativen Vorgehen. Bei 15% der Patienten konnte ein Pankreasmalignom nur durch einen operativen Eingriff mit Materialgewinnung zur histologischen Untersuchung sicher ausgeschlossen werden (Diagramm 33).

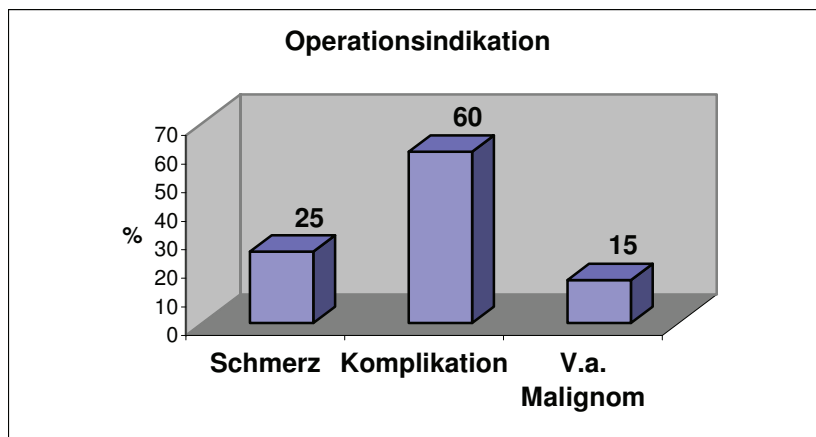


Diagramm 33: Häufigkeit der Operationsindikationen bei Operierten mit CP; n=20

Mit 55% der Fälle kam es beim größten Teil der Patienten bereits in den ersten beiden Jahren nach Krankheitsbeginn zu einem operativen Eingriff am Pankreas. Bei 30% der Operierten wurde die Indikation spätestens 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn gesehen, wohingegen 15% der Operierten erst mehr als 10 Jahre nach Stellen der Erstdiagnose operativ versorgt werden mussten (Diagramm 34, 35).

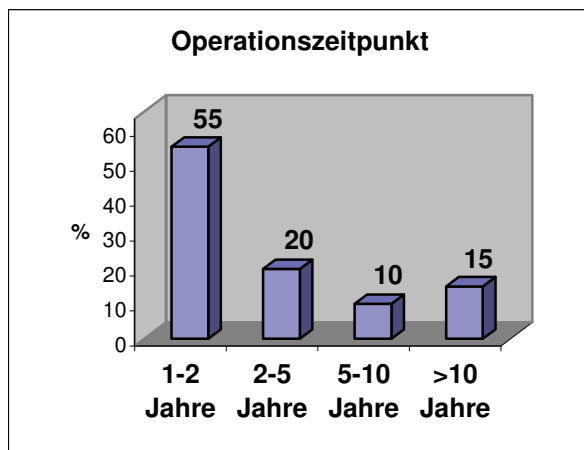


Diagramm 34: Häufigkeiten des Operationszeitpunktes; n=20

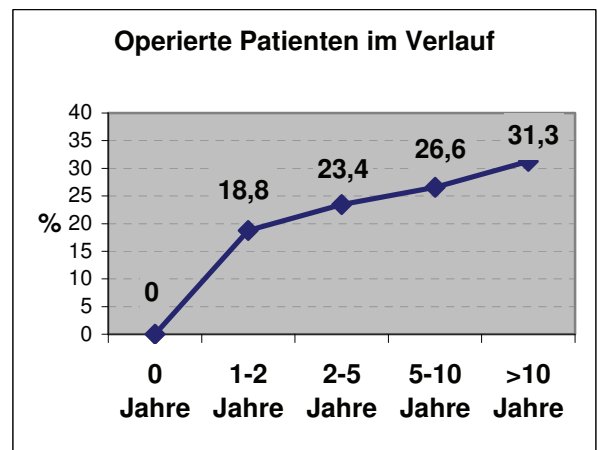


Diagramm 35: Prozentuale Darstellung der Anzahl operierter Patienten über die Zeit; n=64

## 4.5.2 Operationsmethoden

Eine Reihe verschiedener Methoden der Pankreaschirurgie spiegelte sich am Patientengut wieder (Diagramm 36).

Die am häufigsten durchgeführte Pankreasoperation war die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPKR) bei etwa 47% der Operierten. Bei etwa 32% der Operierten fand die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DPKR) Anwendung. Knapp 11% der Patienten wurden dagegen mit einer Kausch-Whipple-Operation versorgt. Ein Patient mit Nekrosektomie wurde nicht mit in die Statistik einbezogen.

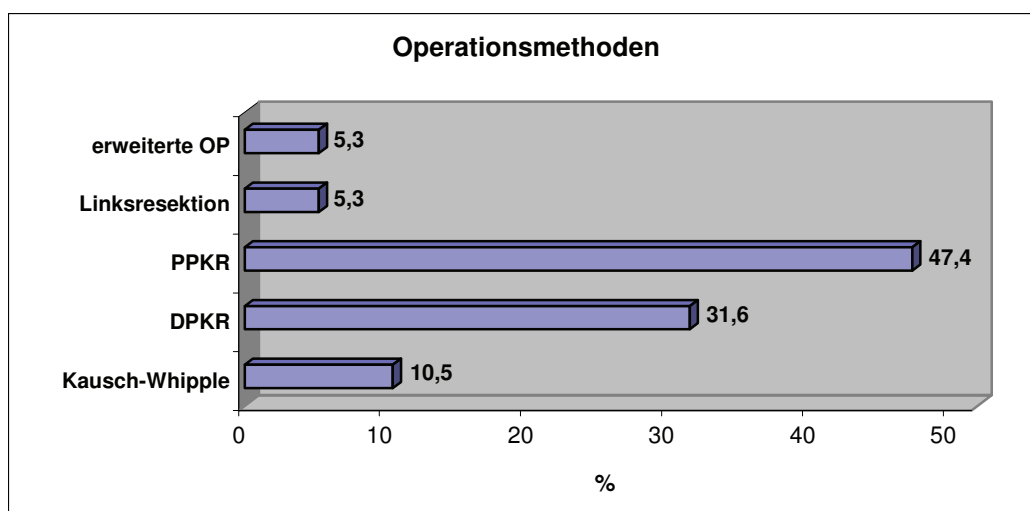


Diagramm 36: Häufigkeiten der Operationsmethoden bei CP; n=19; erweiterte OP=Kausch-Whipple + Linksresektion; PPKR=Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion; DPKR=Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion

Die histologische Untersuchung der Operationsresektate erbrachte in 100% der Fälle eine Bestätigung der Diagnose einer chronischen Pankreatitis, wobei eine histologische Untersuchung bei durchgeführten Nekrosektomien nicht erfolgt war.

### 4.5.3 Postoperative Beschwerden

Trotz operativer Versorgung der Bauchspeicheldrüse kam es bei einigen Patienten im postoperativen Verlauf erneut zu krankheitsspezifischen Beschwerden. In 60% der Fälle hatten operierte Patienten keinerlei Beschwerden angegeben. Bei 5% der Patienten kam es jedoch zu erneuten, meist rezidivierenden Schmerzattacken und in 35% der Fälle zu akuten Krankheitsschüben (Diagramm 37).

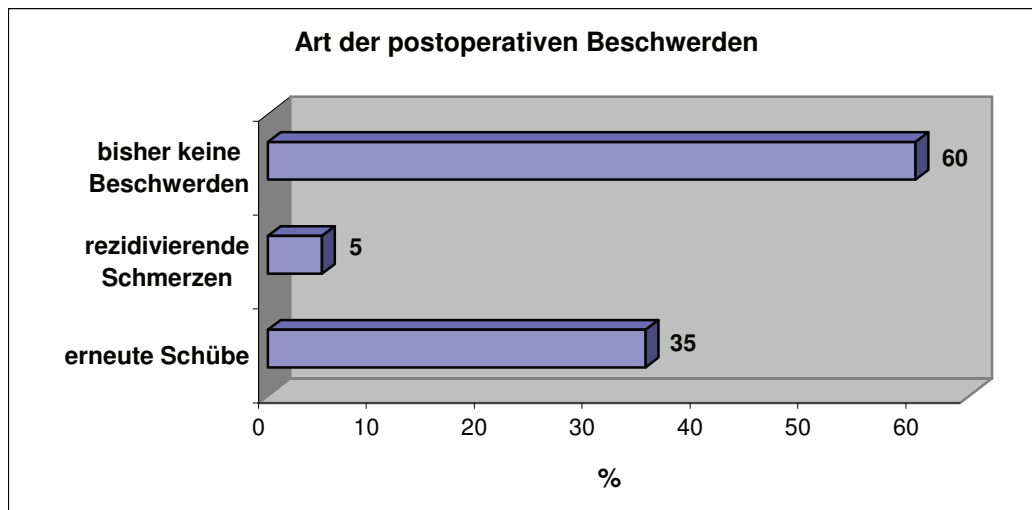


Diagramm 37: Häufigkeit und der Art postoperativer Beschwerden bei operierten Patienten mit chronischer Pankreatitis; n=20

### 4.5.4 Beschwerden in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Es war eine klare Verteilung der postoperativen Beschwerden in Abhängigkeit von der Operationsmethode erkennbar, wobei aufgrund der geringen Fallzahlen operierter Patienten in Bezug auf eine Operationsmethode nur auf folgende Pankreaseingriffe eingegangen wird.

Postoperative Beschwerden beinhalteten dabei das Wiederauftreten von krankheitsspezifischen abdominellen Schmerzen oder eine mit der Bauchspeicheldrüse in Zusammenhang stehende Symptomatik.

So kam es bei etwa 56% der durch pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion behandelten Patienten zu postoperativen Beschwerden. Von circa 33% der Operierten



mit duodenumhaltender Pankreaskopfresektion wurden nach Operation Beschwerden geäußert (Diagramm 38).

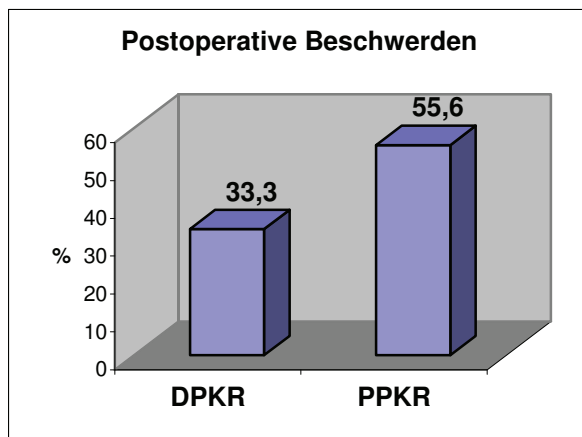


Diagramm 38: Häufigkeit postoperativer Beschwerden von Patienten mit Pankreasoperation; n=15; PPKR=Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion; DPKR=Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion

## 4.6 Verlauf in Abhängigkeit der Krankheitsgenese

In Hinblick auf die Thematik der Arbeit erfolgt nun die Differenzierung der Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung der Krankheitsätiologie, wobei die 2 Patienten mit HCP aufgrund der geringen Fallzahl nicht einbezogen wurden.

### 4.6.1 Verlauf bei alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (AICP) im Vergleich zur idiopathischen chronischen Pankreatitis (ICP)

#### 4.6.1.1 Pathogenese der Erkrankung

Bei etwa 17% der Patienten mit AICP lagen anamnestisch rezidivierende akute Pankreatitiden mit bildmorphologisch nachgewiesenen Organnekrosen vor der Manifestation eines chronischen Krankheitszustandes vor. ICP-Patienten wiesen diese Vorgeschichte mit 20% der Fälle unwesentlich häufiger auf (Diagramm 39).

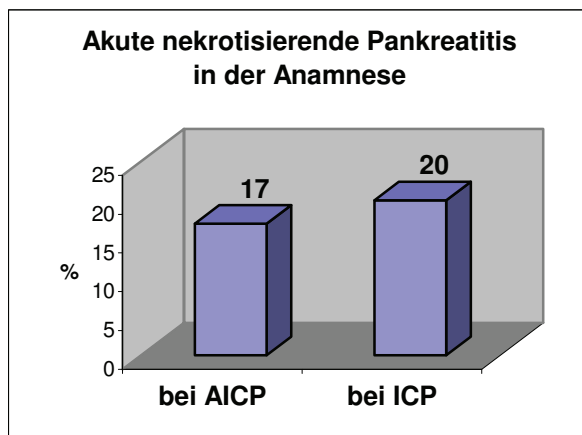


Diagramm 39: Häufigkeit akuter nekrotisierender Pankreatitiden vor Chronifizierung bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15);  $p > 0,05$  AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

#### 4.6.1.2 Erkrankungsalter und Krankheitsdauer

Das durchschnittliche Patientenalter bei Erkrankung war deutlich different zwischen der AICP- und der ICP-Gruppe (Diagramm 40, 41).

Mit 41,3 Lebensjahren war das Durchschnittsalter der AICP-Patienten zu Erkrankungsbeginn signifikant niedriger als jenes der ICP-Patienten, die im Schnitt 51,8 Jahre alt waren ( $p=0,017$ ).

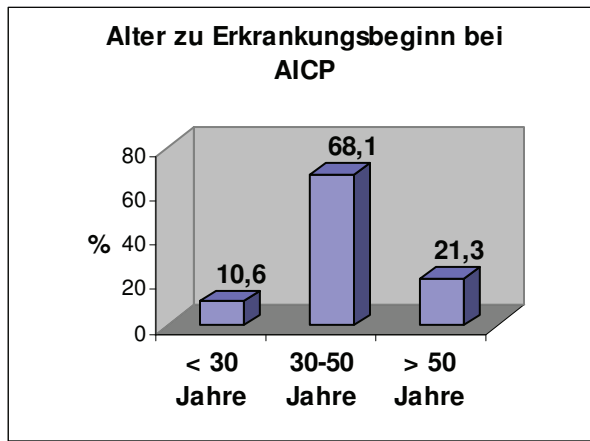


Diagramm 40: Altersverteilung zu Erkrankungsbeginn bei AICP-Patienten; n=47; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis

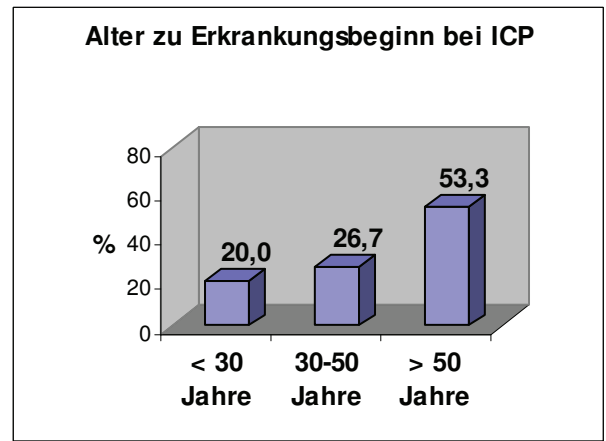


Diagramm 41: Altersverteilung zu Erkrankungsbeginn bei ICP-Patienten; n=15; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

Weitere Unterschiede wurden bei der Betrachtung der Krankheitsdauer deutlich. So waren Patienten mit AICP im Vergleich zur ICP-Gruppe bereits länger erkrankt. Es waren knapp 71% der AICP-Patienten zwischen 2 und mehr als 10 Jahren chronisch erkrankt. Dagegen waren es nur 47% der ICP-Patienten. Jene ICP-Gruppe wies mit etwa 53% der Erkrankten eine Krankheitsdauer von höchstens 2 Jahren auf, im Vergleich zu etwa 28% der AICP-Gruppe (Diagramm 42, 43).

Aufgrund der unterschiedlich großen Patientenkollektive waren die Unterschiede in Hinblick auf die Krankheitsdauer allerdings nicht signifikant.

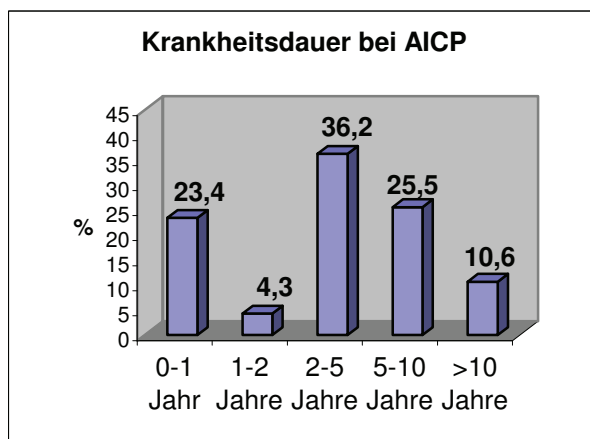


Diagramm 42: Krankheitsdauer bei AICP-Patienten; n=47; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis

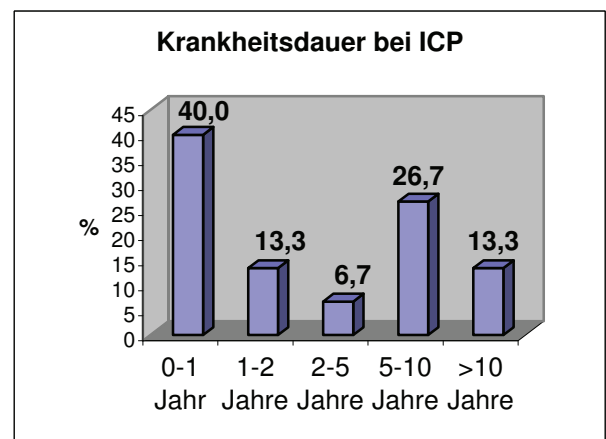


Diagramm 43: Krankheitsdauer bei ICP-Patienten; n=15; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

#### 4.6.1.3 Anzahl der stationär behandelten Schübe

Ein weiteres Kriterium der vergleichenden Betrachtung war die absolute Anzahl akuter Krankheitsschübe der chronischen Pankreatitis unter Berücksichtigung der Erkrankungsgenese.

AICP-Patienten wiesen mit durchschnittlich 4,5 stationär behandelten Schüben pro Patient eine höhere Schubzahl auf als ICP-Patienten, die mit durchschnittlich 2,7 Schüben pro Patient stationär betreut werden mussten (Diagramm 44).

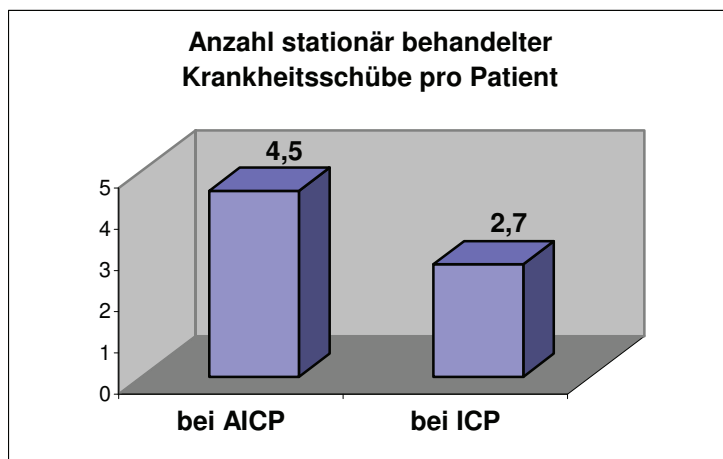


Diagramm 44: Durchschnittliche Anzahl stationär behandelter Krankheitsschübe bei AICP- und ICP-Patienten; n=62; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

#### 4.6.1.4 Schmerzgruppen

Bei Betrachtung der Schmerzzustände der Patienten konnten nur geringe Unterschiede festgestellt werden. Nahezu gleich häufig wurde das Auftreten von rezidivierenden Schmerzen sowohl bei AICP- als auch ICP-Patienten registriert.

Ausgeprägter war der Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Dauerschmerzen mit etwa 6% bei AICP- und etwa 13% bei ICP-Patienten. In Hinblick auf die Häufigkeit eines schmerzarmen oder schmerzlosen Krankheitsverlaufes konnte umgekehrt eine Häufigkeit von etwa 15% bei AICP- und von etwa 7% bei ICP-Patienten nachgewiesen werden. Es lagen bei  $p > 0,05$  aber auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen vor (Diagramm 45, 46).

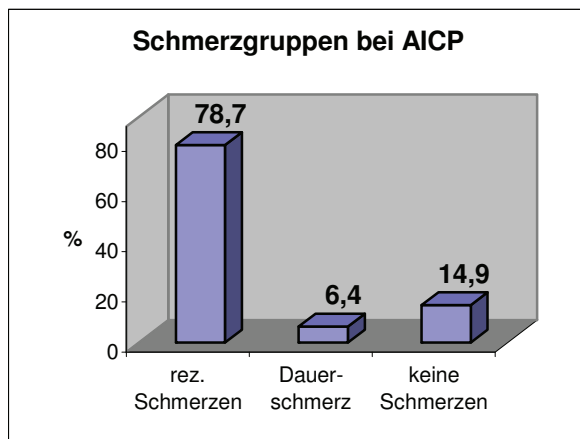


Diagramm 45: Schmerzgruppen bei AICP; n=47; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis

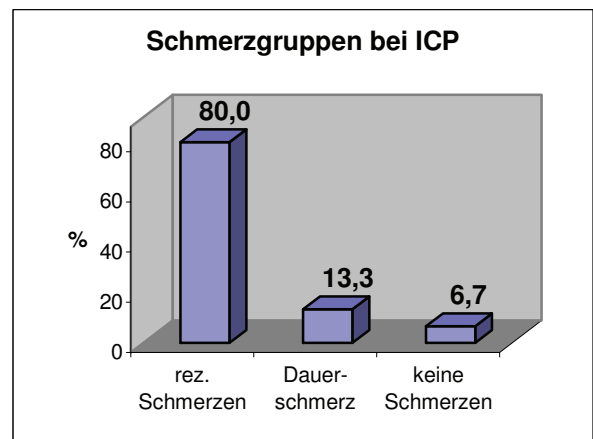


Diagramm 46: Schmerzgruppen bei ICP; n=15; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

#### 4.6.1.5 Operationshäufigkeit und -indikation

Bezüglich der Häufigkeit notwendig gewordener Operationen an der Bauchspeicheldrüse konnte keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (Diagramm 47).

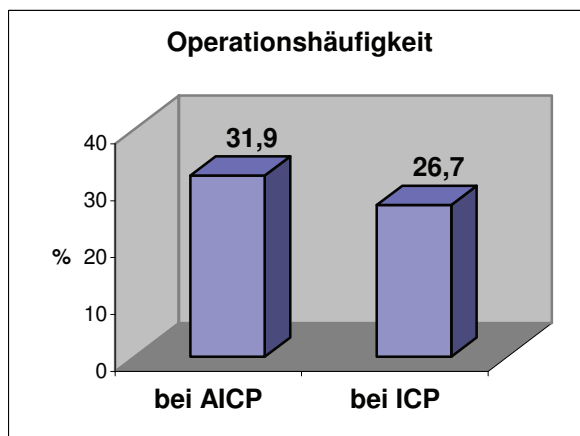


Diagramm 47: Pankreasoperationen bei AICP- und ICP-Patienten; n=62; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis;  $p>0,05$

Im Gegensatz zur Häufigkeit wurden bei Betrachtung der Operationsindikation deutlichere Unterschiede erkennbar. So war mit etwa 73% der Fälle eine Krankheitskomplikation die Hauptindikation zur Operation in der AICP-Gruppe. In 20% der Fälle waren es Schmerzen, sowie in etwa 7% der Fälle der Verdacht auf ein Pankreas malignom.

Bei ICP-Patienten dagegen waren die Hauptindikationen zur Operation konservativ nicht zu beherrschende Schmerzen, sowie der Verdacht auf ein Pankreas malignom. Bei  $p=0,021$  konnte damit ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven festgestellt werden (Diagramm 48, 49).

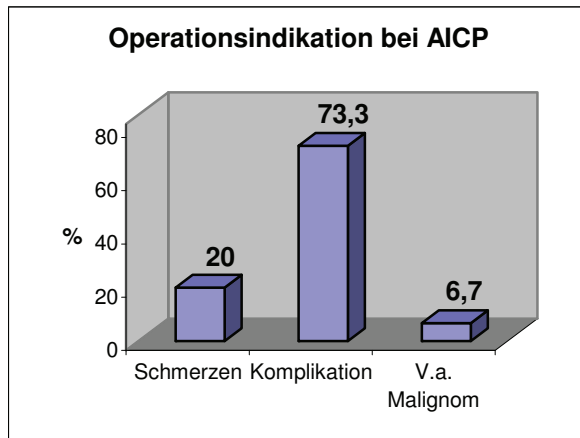


Diagramm 48: Operationsindikationen bei AICP-Patienten;  $n=15$ ; AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis

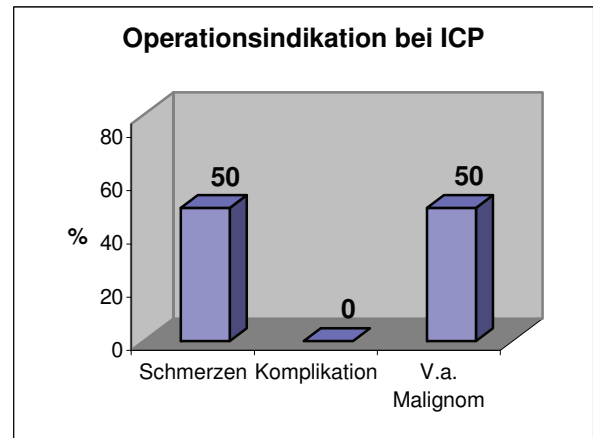


Diagramm 49: Operationsindikationen bei ICP-Patienten;  $n=4$ ; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis

#### 4.6.1.6 Operationszeitpunkt in Abhängigkeit von der Alkoholmenge

Bei weitergehender Betrachtung der Operationshäufigkeit in der AICP-Gruppe erfolgte die Einteilung der Patienten nach der täglich eingenommenen Alkoholmenge (Diagramm 50, 51, 52).

Die Hälfte der Patienten mit einem täglichen Alkoholgenuss von 80 bis 100 Gramm Alkohol wurde bereits in den ersten 2 Jahren nach Krankheitsbeginn an der Bauchspeicheldrüse operiert, der Rest mit jeweils 16,7% gleichmäßig verteilt in den Folgejahren.

Bei einem täglichen Alkoholabusus von 100 bis 200 Gramm Alkohol wiesen bereits zwei Drittel der AICP-Patienten einen Operationszeitpunkt in den ersten beiden Jahren nach Erkrankungsbeginn auf. Ein kleinerer Teil der Patienten wurde nach 2-5 Jahren oder erst nach mehr als 10 Jahren operiert.

Bei einem Alkoholgenuss von mehr als 200 Gramm pro Tag ließen sich bei den Patienten ausschließlich frühe Operationszeitpunkte feststellen. Zwei Drittel der Patienten wurden in den ersten 2 Jahren nach Krankheitsbeginn und ein Drittel der Patienten nach 2-5 Jahren operativ versorgt.

Aufgrund der zahlenmäßig noch schwach besetzten Einzelgruppen, sowie der zusätzlichen ungleichmäßigen Verteilung der Patienten konnte ein signifikanter Unterschied jedoch nicht festgestellt werden.

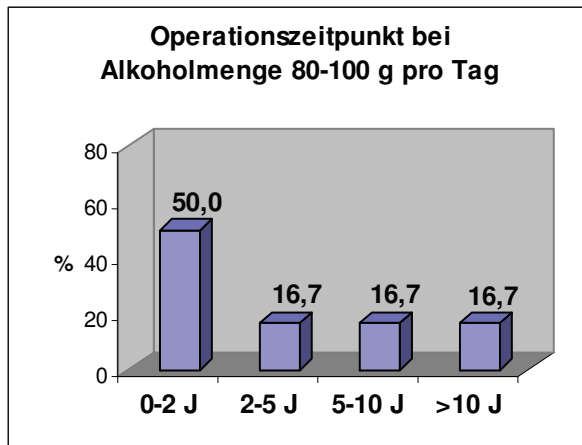


Diagramm 50: Operationszeitpunkte der AICP-Patienten mit einem Alkoholgenuss von 80-100 g pro Tag; n=6

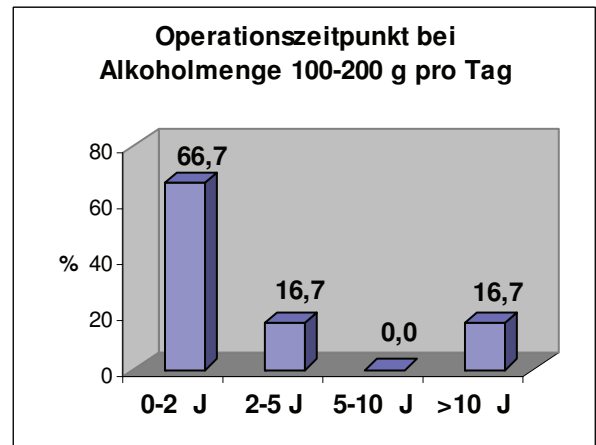


Diagramm 51: Operationszeitpunkte der AICP-Patienten mit einem Alkoholgenuss von 100-200 g pro Tag; n=6

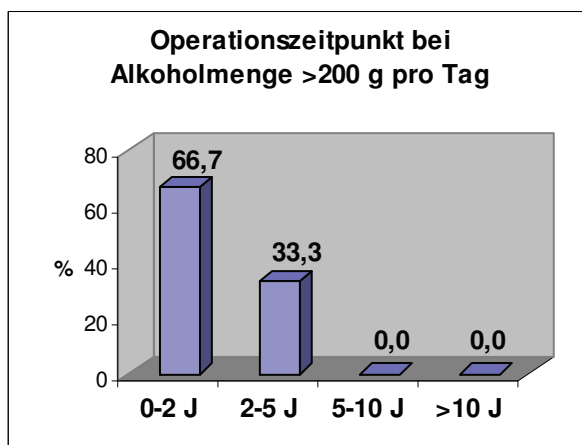


Diagramm 52: Operationszeitpunkte der AICP-Patienten mit einem Alkoholgenuss von mehr als 200 g pro Tag; n=3

#### 4.6.1.7 Postoperative Beschwerdefreiheit

Bezüglich des postoperativen Status ergab die Untersuchung des Patientengutes unterschiedliche Ergebnisse. In etwa 60% der Fälle konnte bei den AICP-Patienten operativ eine komplette Beschwerdefreiheit erzielt werden. Bei dieser Patientengruppe waren folglich 40% der Patienten nicht beschwerdefrei.

Ohne signifikanten Unterschied konnte bei den ICP-Patienten in 75% der Fälle eine komplette Beschwerdefreiheit nach Operation festgestellt werden (Diagramm 53).

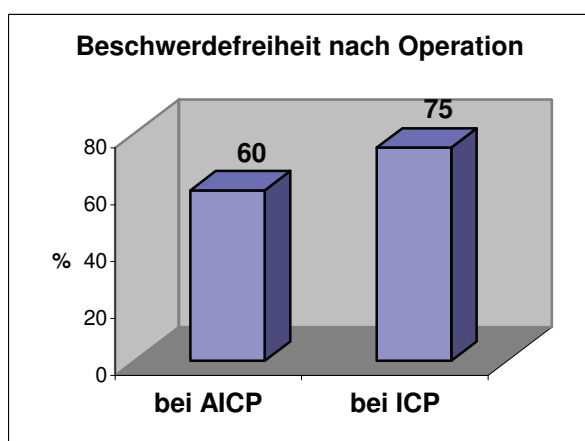


Diagramm 53: Häufigkeit einer postoperativen Beschwerdefreiheit bei AICP-Patienten (n=15) und ICP-Patienten (n=4); AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis;  $p>0,05$

#### 4.6.1.8. Abdominelle Gefäßverschlüsse im Krankheitsverlauf

Eine Abhängigkeit abdomineller Gefäßverschlüsse von der Ätiologie der CP wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Durch die Auswertung der angefertigten bildmorphologischen Befunde des Patientenkollektivs (Sonographie, Endosonographie, CT, MRT, Angiographie) ließen sich bei 49% der AICP-Patienten abdominelle Gefäßthrombosierungen registrieren, dagegen nur bei 27% der ICP-Gruppe (Diagramm 54).



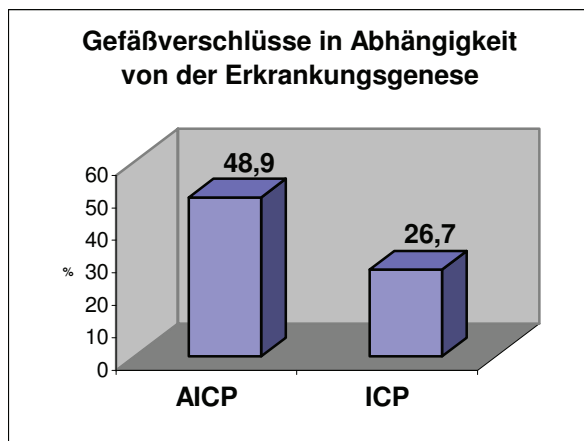


Diagramm 54: Häufigkeit vaskulärer Verschlüsse bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15)

Interessanterweise ergaben sich bei der Differenzierung der Gefäßverschlüsse in partielle und komplette Okklusionen Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (Diagramm 55, 56). Während nur unwesentliche Differenzen zwischen den AICP- und ICP-Patienten hinsichtlich der inkompletten Thrombosierungen zu verzeichnen waren, lagen signifikante Unterschiede hinsichtlich kompletter vaskulärer Verschlüsse vor. Diese wurden bei der AICP-Gruppe signifikant häufiger gefunden ( $p=0,029$ ).

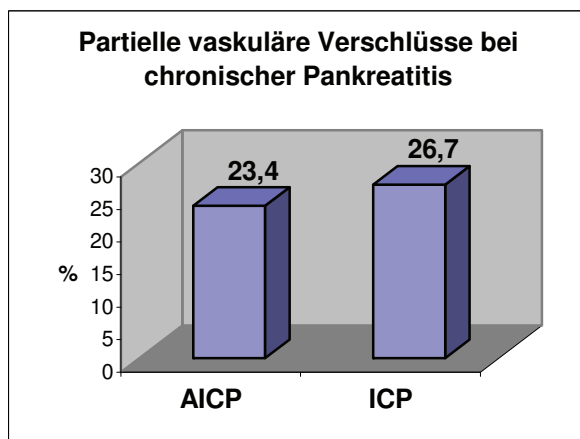


Diagramm 55: Partielle abdominale Gefäßverschlüsse bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15)

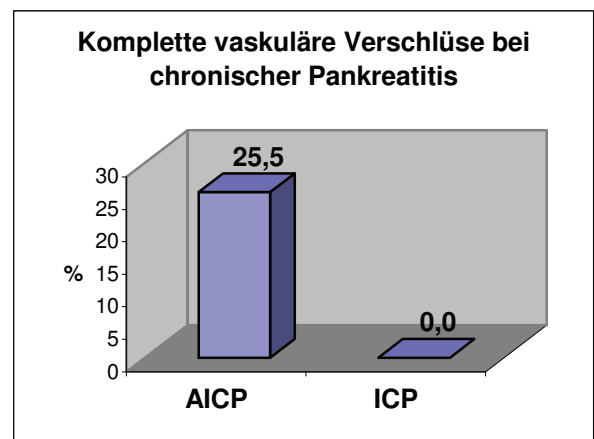


Diagramm 56: Komplette abdominale Gefäßverschlüsse bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15);  $p=0,029$

Keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten hinsichtlich symptomatischer Verschlüsse registriert werden. Mit 7% der ICP-Fälle waren Blutungen, die Varizenbildung oder die Ausbildung einer portalen Gastropathie tendenziell häufiger zu beobachten, als bei der AICP-Gruppe mit 4% (Diagramm 57).

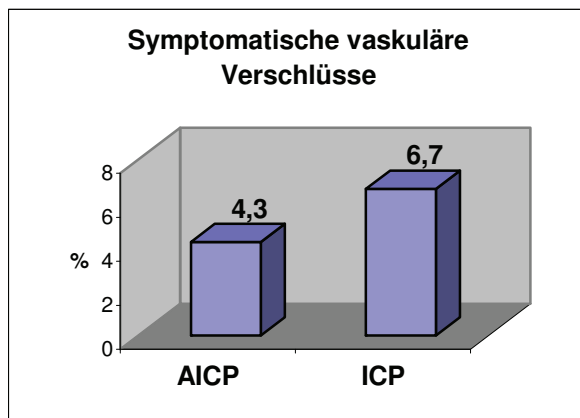


Diagramm 57: Häufigkeit symptomatischer vaskulärer Verschlüsse bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15)

Die Lokalisation der abdominalen vaskulären Thrombosierungen zeigte bei beiden Gruppen eine deutliche Präferenz der Vena lienalis. Der gleichzeitige Verschluss mehrerer abdominalen Gefäße schien bei der AICP-Gruppe tendenziell größer zu sein (Diagramm 58).

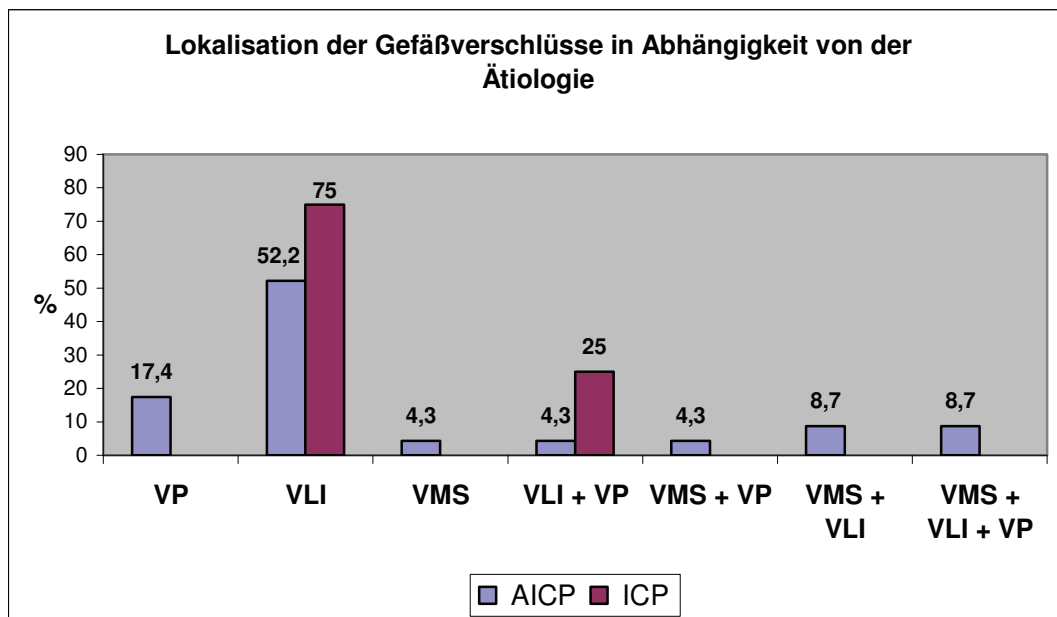


Diagramm 58: Lokalisationen vaskulärer Verschlüsse bei AICP-Patienten (n=47) und ICP-Patienten (n=15); VP=Vena portae; VLI=Vena lienalis; VMS=Vena mesenterica superior

#### 4.6.1.9 Risikofaktor Nikotin

Neben dem Hauptrisikofaktor der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis, dem Alkoholabusus, erfolgte auch die systematische Untersuchung des Rauchverhaltens der Patienten. Es wurden unter den Erkrankten diejenigen Patienten ermittelt, die zwar eine gesicherte CP aufwiesen, jedoch weder einen Alkohol- noch einen Nikotinabusus aufwiesen (Diagramm 59).

Bei den AICP-Patienten konnte kein Patient gefunden werden, der nicht zumindest zwischenzeitlich einen regelmäßigen Nikotingenuss unterhalten hatte. Bei den ICP-Patienten waren dagegen immerhin 20% nachweislich Nichtraucher gewesen. Es bestand damit ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ( $p=0,014$ ).

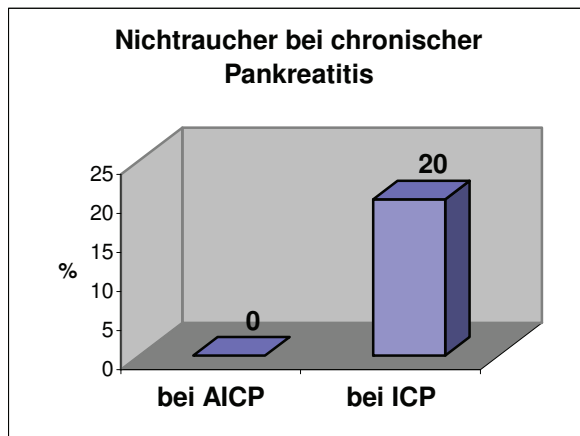


Diagramm 59: Häufigkeit von Nichtrauchern bei AICP ( $n= 47$ ) und ICP ( $n= 15$ ); AICP=Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP=Idiopathische chronische Pankreatitis;  $p= 0,014$

#### **4.6.2 Verlauf bei hereditärer chronischer Pankreatitis (HCP)**

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl von 2 Patienten mit einer gesicherten HCP ist eine vergleichende Betrachtung zu den anderen Patientengruppen nicht sinnvoll. Es erfolgt deshalb eine kurze deskriptive Darstellung des Krankheitsverlaufes bei den HCP-Patienten.

Bei beiden Erkrankten lag das Alter zu Erkrankungsbeginn unter 30 Jahren. Obwohl bei beiden Patienten ein noch junges Lebensalter von 25 und 34 Jahren zu verzeichnen war, bestand ein mehrjähriges Krankheitsgeschehen. So litten die Patienten zwischen 2 und 10 Jahren an der CP.

Rezidivierend kam es bei beiden Erkrankten zu einer abdominellen Schmerzsymptomatik im Krankheitsverlauf.

Einer von zwei HCP-Patienten wurde im Beobachtungszeitraum an der Bauchspeicheldrüse operiert. Die Indikation wurde 4 Jahre nach Erkrankungsbeginn gestellt.

Eine interventionell nicht zu behebende Stenosierung des Ductus choledochus infolge einer Pankreaskopfkompression führte zur duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion nach Frey. Bereits zuvor war es bei dem Patienten zu einer Nekrosektomie nach stattgehabter Pseudozystenruptur gekommen. Auch eine Pseudozystojejunostomie war bereits im Vorfeld erfolgt.

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodik und Statistik

#### 5.1.1 Datenerfassung

Der Zeitraum von Januar 2004 bis April 2005 diente der Erfassung und Untersuchung, sowie der Verlaufskontrolle von stationär behandelten Patienten mit chronischer Pankreatitis. Die 64 Patienten wurden unter ergänzender Einsicht der Krankenhausakte mit Hilfe eines Fragebogens (Tabelle 1) standardisiert befragt. Besonders in Hinblick auf bisherige stationäre Aufenthalte aufgrund eines Krankheitsschubes war es Patienten mit höherer Rezidivanzahl und Aufhalten in unterschiedlichen Kliniken nicht immer möglich genaue Angaben bezüglich Jahr und Aufenthaltsort anzugeben. Daher waren die Nutzung des Krankenhausarchivs sowie der Kontakt zu den behandelnden Hausärzten vorteilhaft.

Die Einteilung der Patienten nach der Genese der Erkrankung war überwiegend einfach möglich. In Zusammenschau anamnestischer Informationen sowie der Untersuchungsergebnisse konnten die Patienten den einzelnen Gruppen überwiegend problemlos zugeordnet werden. Nur in Einzelfällen gestaltete sich die Zuordnung insbesondere zwischen der Gruppe der alkoholinduzierten chronischen und der idiopathischen chronischen Pankreatitis schwierig. Wenn eine Alkoholanamnese als nicht plausibel niedrig ausfiel, jedoch keine Möglichkeit zur Überprüfung mittels anderer Quellen vorhanden war, mussten die Patienten zwangsläufig der idiopathischen chronischen Pankreatitis zugeordnet werden. In der Rückschau der Zuordnungen wäre eine gewisse Diskrepanz zwischen den beiden genannten Gruppen denkbar. Nur eine Senkung der subjektiv festgelegten Alkoholmenge unter 80 Gramm pro Tag könnte diesen Fehler weiter ausgleichen, wobei dann falsch positive Zahlen bei der AICP-Gruppe denkbar wären. Insgesamt ist eine ausführliche Alkoholanamnese essentiell, jedoch sind der Genauigkeit der Angaben zu Alkoholeinnahme und -abstinenz durch die Compliance der Patienten auch bei Nutzung mehrerer Quellen Grenzen gesetzt.

Die Patienten wurden auch bezüglich des vermuteten Krankheitsbeginns befragt. Hier liegt eine weitere Fehlerquelle der Datenerhebung, da einige Patienten nicht in der Lage waren einen möglichst genauen Beginn der Erkrankung anzugeben. Auch

eine genaue Datierung der Erstdiagnose bei Krankenhausaufenthalt half nur bedingt, da einige Patienten durch ihren Lebensstil häufig erst nach Jahren eines mehr oder weniger symptomatischen Krankheitsverlaufes ärztlichen Rat suchten. Es ist somit festzuhalten, dass der Krankheitsbeginn nicht immer sicher angegeben werden konnte.

Die Befragung der Patienten hinsichtlich vor Chronifizierung stattgehabter akuter nekrotisierender Pankreatitiden und die Auswertung vorhandener diagnostischer Befunde während des jeweiligen stationären Aufenthaltes führte bei den meisten Patienten zu genauen Angaben bezüglich nekrotisierender Pankreatitiden.

Da ein diagnostizierter Diabetes mellitus für den Patienten eine Umstellung von Ernährung, Lebensstil und Therapie erfordert, waren die Angaben zu diesem Punkt recht genau zu erheben und durch Akteneinsicht zu untermauern. Insbesondere eine sich im Verlauf der chronischen Pankreatitis entwickelnde endokrine Pankreasinsuffizienz im Sinne eines pankreopriven Diabetes mellitus fiel anhand erhöhter Blutzuckerwerte bei regelmäßigen Verlaufskontrollen relativ frühzeitig auf. Hinsichtlich eines bereits vor der Erkrankung manifesten und damit nicht-pankreopriven Diabetes mellitus war der Zeitrahmen bis zur Diagnosestellung aufgrund der für den Patienten wenig auffälligen Symptome entsprechend lang. Der tatsächliche Beginn des Diabetes mellitus konnte somit nur ungenau angegeben werden. Diese Verläufe der nicht-pankreopriven endokrinen Insuffizienzen spielten allerdings nur eine untergeordnete Rolle, so dass die nicht beeinflussbare Ungenauigkeit der Diagnosestellung vernachlässigt werden konnte.

Verlässliche Angaben in Bezug auf den Nikotinkonsum waren dagegen einfacher zu gewinnen. Es scheint trotz Aufklärungsarbeit, Warnhinweisen auf Zigarettenpackungen und Werbeverböten im Fernsehen auch heute noch erst dann die Einsicht der hochgradig pathogenen Nikotininhalation bei langjährigem Bestehen einzutreten, wenn es zur Manifestation entsprechend assoziierter Erkrankungen kommt. Aufgrund der inzwischen vermehrt diskutierten Beziehung zwischen Nikotinabusus und der chronischen Pankreatitis ist die erhobene Nikotinanamnese von steigender Bedeutung. Auch die Karenz nach Diagnosestellung und mögliche Begünstigungen des weiteren Krankheitsverlaufes waren daher von Interesse. Die Angaben einer eingehaltenen Nikotinabstinenz schienen dabei im Vergleich zur Alkoholkarenz abermals eher plausibel zu sein, da die Patienten aufgrund des für sie fehlenden Zusammenhanges zwischen dem Rauchen und der chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankung genauere Antworten gaben.

Bei den Angaben zum durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Tag waren die Werte häufig sehr different und nicht immer plausibel. Es erfolgte im Regelfall eine zu geringe Mengenangabe, besonders durch Patienten, die unter einer AICP litten. Zur Ermittlung realer Werte war es hilfreich, nach Hinzuziehen anderer relevanter Quellen Durchschnittswerte zu errechnen. Damit ließ sich die Genauigkeit der Patientenangaben erhöhen und es konnten grobe Fehler bei der Datenerfassung verhindert werden.

Die angestrebte Berechnung einer zum Entwickeln einer chronischen Pankreasentzündung nötigen Schwellendosis an Alkohol ließ sich allerdings nicht realisieren. Während einige Patienten bereits bei täglicher Einnahme von 50-80 Gramm Alkohol eine Chronifizierung der Pankreatitis in einem bestimmten Zeitraum erlitten, waren bei anderen Patienten deutlich höhere Alkoholmengen nötig. Auch andere Begleiterkrankungen wie Leberverfettung und -zirrhose, die genetisch bedingte Ausstattung des Körpers mit Enzymen und Transportproteinen zum Abbau von Alkohol und anderen toxischen Substanzen könnten die Toleranzunterschiede zwischen den Erkrankten und die Schwierigkeit zur Berechnung einer Schwellenkonzentration des Alkohols bedingen. Empfehlenswert bei Fortführung der Studie wäre die Untersuchung des Alkoholkonsums in Kombination mit dem Nikotinabusus. Hier wäre über eine möglicherweise früher eintretende Chronifizierung der Bauchspeicheldrüsenerkrankung, bei geringeren täglichen Alkoholmengen, der schädigende Einfluss des Nikotins in der Pathogenese der Erkrankung zumindest indirekt erkennbar.

Erkrankte mit rezidivierender Schmerzsymptomatik und Patienten mit Dauerschmerzen wurden unterschieden. Die Angaben zum Beschwerdebeginn konnten in der Regel sehr präzise gegeben werden, meistens sogar mit genauer Angabe auslösender Ereignisse, beispielsweise eines alimentären Exzesses. Die Patientengruppe mit schmerzfreier, bzw. primär schmerzloser, chronischer Pankreatitis dagegen war schwieriger zu beurteilen. Es handelte sich um Patienten mit langjährig bestehender CP, die retrospektiv einen schmerzlosen Krankheitsverlauf angaben. Dagegen war bei einigen Patienten das Endstadium der chronischen Pankreatitis erreicht, bei dem von der „ausgebrannten Bauchspeicheldrüse“ gesprochen wird. Die Angaben über frühere fehlende Schmerzempfindungen waren allerdings nicht immer sicher zu überprüfen, so dass die statistische Sicherheit der primär schmerzlosen Pankreatitis eingeschränkt ist. Bei anderen Patienten mit einer nebenbefundlich festgestellten chronischen Pankreatitis ohne bisheriges Schmerz- bzw. Schubereignis muss außerdem

der weitere Krankheitsverlauf abgewartet werden, um eine sich erst später einstellende Schmerzsymptomatik zu erfassen.

Einen wichtigen Bestandteil zur Beurteilung der Schmerzen im Verlauf stellt die Medikamenten- und dabei besonders die Analgetikaanamnese dar. Über die eingesetzten Wirkstoffe und die Menge der eingenommenen Analgetika war indirekt eine Überprüfung der Patientenauskünfte hinsichtlich des Schmerzverlaufes möglich.

Standard bei der chronischen Pankreatitis sind CT-, MRT-, MRCP/ERCP- sowie MRA- und Angiographie-Untersuchungen, die bei gezielten Fragestellungen validen Einsatz fanden und die aufgeführten Befunde und Komplikationen zeigten.

Die Laborparameter Serumlipase und Serumamylase zur Charakterisierung des Entzündungszustandes des Pankreas sind in internationalen Studien bereits unterschiedlich bewertet worden (12, 26, 64, 72). Allerdings existieren bisher keine aussagekräftigeren Parameter, so dass die Anwendung zwar routinemäßig erfolgte, die Aussagekraft hinsichtlich der Schwere eines akuten Schubes oder des Zustandes der Pankreasdrüse im asymptomatischen Intervall jedoch beschränkt ist. Nur in der Zusammenschau anamnestischer Angaben des Patienten, klinischer, paraklinischer und bildgebender Befunde ist eine Einschätzung des Krankheitsstatus möglich.

Die Aussagekraft der Verlaufsbeobachtung des Patientenkollektivs ist bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 1 Jahr und 4 Monaten relativ gering. Es wurden nur wenige Patienten im genannten Zeitraum zweimal stationär aufgenommen. Allerdings konnte mittels Patientenakten aus dem Krankenhausarchiv sowie durch Verlaufsdocumentation der behandelnden niedergelassenen Kollegen zusätzlich eine retrospektive Beurteilung erfolgen, womit eine Einschätzung des bisherigen Krankheitsverlaufes möglich wurde und die Aussagekraft der Daten deutlich gesteigert werden konnte.

Einige Patienten wurden stationär zur Operationsvorbereitung aufgrund krankheitsspezifischer Komplikationen aufgenommen und direkt oder im Intervall in die chirurgische Universitätsklinik verlegt. Es erfolgte eine Erfassung der relevanten Operationsdaten insbesondere zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes. Dabei waren neben dem Operationszeitpunkt im Krankheitsverlauf die Operationsmethode und der postoperative Zustand des Patienten hinsichtlich einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz von Bedeutung. Aber auch die Häufigkeit und Intensität von Schmerzergebnissen wurde im weiteren Krankheitsverlauf genau beobachtet. Die perioperativen Daten sind durch Operationsberichte und chirurgische Epikrisen als objektiv zu bewerten und waren daher zur weiteren statistischen Auswertung gut geeignet.



Positiv zu vermerken war bei der postoperativen histologischen Untersuchung gewonnenen Pankreasgewebes die zusätzliche Sicherung der Diagnose einer chronischen Pankreatitis. Bei allen operierten Patienten mit durchgeführter histologischer Materialuntersuchung wurde das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis bestätigt. Anamnestisch erfragt bzw. während der Routinediagnostik nebenbefundlich festgestellt wurden auch Begleiterkrankungen wie Steatosis hepatis und Leberzirrhose. Eine Verschlechterung der genannten Erkrankungen insbesondere bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis ließen als Komorbiditätsfaktoren indirekt Rückschlüsse auf eine weiterhin bestehende ungesunde Lebensweise wie eines möglichen fortgesetzten Alkoholgenusses zu. Dabei ist allerdings eine eindeutige Korrelation zwischen alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis und alkoholtoxischer Leberzirrhose nach aktuellen Arbeiten nicht eindeutig gegeben (78).

### **5.1.2 Statistische Auswertung**

Die statistische Sicherheit der berechneten p-Werte bei vergleichenden Betrachtungen der unterschiedlichen Patientengruppen sind teilweise mit Einschränkung zu bewerten, da die Fallzahlen in einigen aufgeführten Bereichen relativ gering ausgeprägt waren. Deshalb wurde jeweils bei Vierfeldertafeln eine Yates-Korrektur zur Erhöhung der statistischen Sicherheit durchgeführt.

Es lassen sich somit zu Beginn der Langzeitstudie, welchen diese Arbeit darstellt, neben statistisch gesicherten Aussagen teilweise erst Tendenzen aufweisen, die bei entsprechender Erhöhung der Fallzahlen über die nächsten Jahre zu überprüfen sein werden. Es könnte sich somit jedoch neben der eigentlichen Thematik der Arbeit auch die Möglichkeit ergeben, Veränderungen von statistischen Aussagen bei steigenden Fallzahlen aufzuzeigen und somit die Notwendigkeit entsprechend starker Fallgruppen zum Erlangen statistisch sicherer Aussagen verdeutlichen.

## **5.2 Eigene Ergebnisse**

### **5.2.1 Anamnese**

Eine wesentliche Grundlage einer jeden klinischen Studie sind die zu erhebenden anamnestischen Angaben der Patienten.

Als Vergleichsstudien zur Diskussion der ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit dienten dabei langjährige Verlaufsstudien mit hohen Patientenzahlen von Layer et al. (60), Lankisch et al. (56, 57), Cavallini et al. (17), sowie Studien von Ammann et al. (4, 2, 3).

#### **5.2.1.1 Krankheitsgenese und Alter**

Die Genese der chronischen Pankreatitis wurde in zahlreichen Studien erörtert.

Die Krankheitsentstehung wurde dabei in Verlaufsstudien von Lankisch et al. (56, 57), sowie von Ammann et al. (4, 2, 3) mit etwa 70% für eine AICP, sowie mit etwa 25% für eine ICP angegeben. Seltenerer Ursachen, wie eine HCP, nahmen in diesen Studien einen Anteil von 2-6% ein.

Die prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Krankheitsätiologien bestätigte sich auch in dieser Arbeit, mit etwa 73% AICP-, 23% ICP- und knapp 3% HCP-Patienten. Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses am Patientengut berichteten Layer et al. (60) von etwa 68% männlichen und 32% weiblichen Patienten, sowie Lankisch et al. (56, 57) und Ammann et al. (4, 2, 3) von circa 78-91% Männern und 9-22% Frauen. In der vorliegenden Arbeit konnte eine deutlichere Dominanz männlicher Patienten gezeigt werden, die mit knapp 94% an einer chronischen Pankreatitis erkrankt waren.

Dieser Unterschied könnte zum einen in der Patientenzahl begründet sein, die mit 64 Patienten bei vorliegender Dissertation geringer ist als in besagten Vergleichsstudien. Auch der Erfassungszeitraum unterscheidet sich deutlich. Während die Vergleichsstudien in Zeiträumen zwischen 1963 bis 1982 Patienten erfassten, fand eine Patientenbeobachtung bei dieser Arbeit von 2004 bis 2005 statt. Somit ist hier ein leichter Wandel in Hinblick auf das Geschlechterverhältnis möglich. Dies könnte zum einen mit der ohnehin höheren durchschnittlichen täglichen Alkoholmenge bei Männern zusammenhängen, als auch mit dem Ansteigen der Arbeitslosigkeit und folgender Verschlechterung des sozioökonomischen Status, besonders in einem struktur-

schwachen Bundesland wie Mecklenburg-Vorpommern. Anamnestisch markant begannen gerade die männlichen Patienten bei länger bestehender Arbeitslosigkeit verstärkt mit dem Alkoholmissbrauch. Die häufig parallel oder daraus folgende Ehescheidung der Patienten führte nicht selten noch zu einer Verstärkung des Alkoholabusus. Dadurch wäre eine erhöhte Zahl männlicher Patienten mit chronischer Pankreatitis im Vergleich zu den angeführten Studien denkbar.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn wurde von Layer et al. (60) mit einem Durchschnitt von 43,9 Jahren, sowie von Ammann et al. (4, 2, 3) mit 36,2 Jahren für AICP-Patienten und 30 Jahren für Nicht-AICP-Patienten angegeben.

Das durchschnittliche Patientenalter bei Erkrankungsbeginn ließ sich mit 43 Jahren auch bei dieser Studie bestätigen, wobei in Hinsicht auf die AICP-Patienten mit durchschnittlich 41,3 Jahren doch Unterschiede zu Ammann et al. (4, 2, 3) deutlich wurden. Bezüglich der ICP-Patienten unterschied sich das Alter zu Krankheitsbeginn mit 51,8 Jahren noch deutlicher.

Diese Differenzen sind unter der vergleichsweise geringen Patientenzahl sicher eingeschränkt zu betrachten, wobei ebenfalls die Methodik der Datenerfassung mittels Fragebogen nur eine ungenaue Auskunft zum Erkrankungsbeginn zuließ. Hinsichtlich der Angaben von Cavallini et al. (17) zum Alter bei Erkrankungsbeginn lassen sich die eigenen Ergebnisse jedoch relativieren, da Cavallini et al. im italienischen Raum von einem durchschnittlichen Alter bei Erkrankungsbeginn bei AICP-Patienten von 40,2 +/- 10,1 Jahren und bei ICP-Patienten von 44,6 +/- 14 Jahren ausgehen.

### **5.2.1.2      *Alkohol- und Nikotinabusus***

Der Alkoholabusus wird als Hauptursache einer chronischen Pankreatitis angesehen. In verschiedenen Studien wurden dabei Angaben zum Alkoholmissbrauch zwischen 69-79% bei Patienten mit chronischer Bauchspeicheldrüsenentzündung gemacht (56, 57, 4, 2, 3, 17, 60). Diese Häufigkeit zeigte sich auch am eigenen Patientengut. Unterschiede finden sich jedoch bei der Höhe der täglich eingenommenen Alkoholmenge, bei der von einem Alkoholabusus ausgegangen wurde. So betrug dieser Schwellenwert bei Layer et al. (60) 50 Gramm reinen Alkohols pro Tag, während bei den übrigen Autoren, sowie auch bei dieser Studie, eine Grenze von 80 Gramm Alkohol pro Tag festgelegt wurde. Während Layer et al. bei deutlich niedrigerer Alkoholgrenze knapp 80% der Fälle mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis diagnostizierten, wäre auch der Anteil der AICP-Patienten am eigenen Patientengut deut-

lich höher gewesen. Dadurch wird die Vergleichbarkeit der Daten von Layer et al. mit den hier vorgestellten Daten eingeschränkt.

Eine zunehmende Bedeutung für die Entstehung und die Progression der Erkrankung messen zahlreiche Arbeitsgruppen neben dem Alkoholmissbrauch inzwischen dem Nikotinabusus zu (17, 68, 1). Da nicht jeder, sondern nur etwa jeder zehnte Patient mit einem Alkoholabusus eine chronische Pankreatitis entwickelt, wird dem häufig parallel bestehenden Nikotinmissbrauch eine zunehmend wichtigere Rolle zugeschrieben. Der Anteil an rauchenden Patienten mit chronischer Pankreatitis betrug in dieser Arbeit 94%. Auch Ammann und seine Mitarbeiter (4, 2, 3) vermuten neben bisher unbekanntem Faktoren, wie genetischen, umweltspezifischen oder auch nahrungsspezifischen Einflüssen, in Hinblick auf das Nikotin eine nicht zu unterschätzende Wirkung bei der Pathogenese der chronischen Pankreatitis (1). Dies könnte eine entscheidende Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf haben, da in zahlreichen Studien die Anzahl an Patienten mit Nikotinkarenz deutlich geringer war, als die Anzahl mit Alkoholkarenz (17). Dies ließ sich ebenfalls am eigenen Patientengut feststellen, wobei 25,5% der AICP-Patienten eine Alkoholkarenz plausibel einhielten, im Gegensatz zu nur 15% der ehemaligen Raucher.

### **5.2.1.3 Pankreatitiden vor Krankheitsmanifestation**

Nach der Nekrose-Fibrose-Hypothese von Klöppel et al. (53) sollen rezidivierende akute Pankreatitiden zu fokalen Pankreasnekrosen führen, die in der Folge fibrotisch umgebaut werden und somit zu morphologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse und zur Manifestation einer chronischen Pankreatitis führen.

Eine nachweislich abgelaufene akute nekrotisierende Pankreatitis konnte bei dieser Arbeit allerdings nur in knapp 19% der Fälle eruiert werden. Somit entwickelte die Mehrheit der Patienten eine chronische Pankreatitis ohne ausgeprägte Organnekrosen in der Vorgeschichte. Dies zeigte sich ebenfalls in Studien von Cavallini et al. (17), die in nur 8% der Fälle eine schwere akute nekrotisierende Pankreatitis vor Manifestation einer chronischen Pankreatitis feststellen konnten. Aufgrund pathomorphologischer Befunde an chronisch-entzündlich veränderten Pankreasresektaten ließen sich zwar fibrotische und nekrotische Pankreasareale in Resektaten objektiv durch Ammann et al. (3) sichern. Die Tatsache jedoch, dass sich die absolute Mehrzahl der chronischen Pankreasentzündungen eben aus teilweise sogar asymptomatischen bzw. mild verlaufenden Episoden von Entzündungen entwickelt, zeigt Lücken in dieser Hypothese auf, was auch Cavallini et al. anführen (17).

#### **5.2.1.4 Schmerzanamnese und akute Schübe**

Rezidivierende Abdominalschmerzen stellten in den aufgeführten Vergleichsarbeiten den dominierenden Schmerzverlauf dar. Mit knapp 80% rezidivierendem Schmerzverlauf ließ sich dies auch am eigenen Patientengut zeigen.

Die Angaben zu einer schmerzlosen Form der chronischen Pankreatitis reichen bei Lankisch et al. (56, 57) und Cavallini et al. (17) von 3 bis 7% ihrer Fälle, wohingegen Ammann et al. von einer primär schmerzlosen Form der CP in 5,8% der Fälle bei AICP-Patienten und sogar in 54,2% bei ICP-Patienten berichten (4).

Die eigenen Daten weisen bisher einen umgekehrten Trend auf. Insgesamt 12,5% der Patienten präsentierten einen schmerzlosen Krankheitsverlauf, wobei jedoch 14,9% der Erkrankten mit AICP und 6,7% der Erkrankten mit ICP diese Form der Pankreatitis zeigten.

Ein ebenfalls häufig aufgeführtes Phänomen ist die höhere Rate an schmerzfremen Patienten mit einer chronischen Pankreatitis bei vorhandener Kalzifikation der Bauchspeicheldrüse. So berichten Layer et al. (60) von 44% schmerzfremen Patienten mit Organkalzifikation, im Gegensatz zu 32% schmerzfremen Patienten ohne nachgewiesene Pankreasverkalkung.

In dieser Arbeit können 17,5% schmerzfreme Patienten mit Kalzifikation der Bauchspeicheldrüse gefunden werden, dagegen nur 4,2% schmerzfreme Patienten ohne Verkalkung des Organs.

Ammann et al. (4) vermuten, dass sowohl der Beginn einer Pankreaskalzifikation, als auch die Manifestation einer Pankreasinsuffizienz biologische Phänomene sind und interindividuell verschieden früh und häufig auftreten. Die Ursache dafür können sie bisher nicht ausreichend fundiert erklären.

Die in Arbeiten Cavallinis et al. (17) nachgewiesene zunehmende Häufigkeit der Pankreaskalzifikation im Krankheitsverlauf steht auch in keinem direkten Zusammenhang zur Schmerzfremheit der Patienten, da ebenfalls unabhängig von der Organkalzifikation die Rate an schmerzfremen Patienten mit der Krankheitsdauer zunahm.

Möglicherweise ist eine ausgeprägte Kalzifikation ein Hinweis auf abgelaufene Pankreatitisschübe und somit eingetretene morphologische Umbauvorgänge, wie es auch Organfibrosierungen sind. Von diesem Prinzip der Schmerzreduktion im Krankheitsverlauf durch die Abnahme von Pankreasgewebe, das sich bei einem Rezidiv

neu entzünden könnte, schrieben bereits Kahl et al. (49). Eine sichere Erklärung zu diesem Zusammenhang lässt sich allerdings noch nicht geben.

Bezüglich der Aussagen zur absoluten Anzahl stationär behandelter Krankheitsschübe sind in den Verlaufsbeobachtungen anderer Autoren nur näherungsweise Angaben zu finden. Ammann et al. (2) fassen die Rate stationärer Schübe bei AICP-Patienten mit  $0,85 \pm 0,06$  zusammen und berichten bei der Mehrzahl der Patienten von 2-3 Schüben in den ersten fünf Krankheitsjahren.

Die absolute Anzahl stationärer Krankheitsrezidive bei dieser Arbeit betrug für AICP-Patienten durchschnittlich 4,5 Schübe. ICP-Patienten dagegen wurden im Mittel 2,7-mal stationär betreut.

Der ätiopathogenetischen Hypothese folgend, dass Alkohol eine toxische Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse hat (24, 25, 79), böte hier eine Erklärung für die höhere absolute Schubanzahl der AICP-Patienten. Da der größte Teil der Patienten mit Alkoholabhängigkeit auch nach Diagnosestellung weiter Alkohol zu sich nahm, könnte der toxische Effekt auf die Bauchspeicheldrüse somit weitere Krankheitsrezidive hervorgerufen haben. Die deutlich höhere Schubanzahl der AICP-Patienten dieser Studie im Vergleich zu den Angaben von Ammann et al. könnte im exzessiv hohen Alkoholkonsum der Patienten aus Mecklenburg-Vorpommern begründet liegen. Der Pro-Kopf-Verbrauch an Spirituosen betrug 2002 laut des Bundesverbandes der deutschen Spirituosenindustrie etwa 12,5 Liter, wobei Einwohner Mecklenburg-Vorpommerns im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt Deutschlands (10,4 Liter) überdurchschnittlich viel Alkohol zu sich nahmen. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern besaß Mecklenburg-Vorpommern 2002 damit eine führende Position vor Luxemburg (11,9 Liter) und Ungarn (11,1 Liter) (45).

### **5.2.1.5 Begleiterkrankungen**

Als Begleiterkrankungen der Patienten wurde das Vorliegen von Steatosis hepatis und Leberzirrhose erfasst. Eine Fettleber oder gar eine Leberzirrhose gaben oftmals indirekt Hinweise auf den komorbiden Zustand des Patienten und wurden somit als Indikatoren für die Lebensführung des Patienten angesehen.

Es konnten 32,8% Patienten mit einer Steatosis hepatis, sowie 14,1% Erkrankte mit einer Leberzirrhose festgestellt werden. Cavallini et al. (17) berichten dagegen von nur 8,3% Patienten mit einer Leberzirrhose, wobei bei genannter Arbeit eine deutlich höhere Fallzahl vorliegt. Es ist allerdings auch bei der täglich zugeführten Alkohol-

menge der Patienten, sowie der Art der alkoholischen Getränke, ein deutlicher Unterschied zu dieser Arbeit festzustellen. Während italienische Patienten im Wesentlichen Wein, dagegen kaum Bier und nur selten Spirituosen zu sich nahmen, tranken mecklenburgische Patienten gerade Bier und hochprozentige Spirituosen. Zusätzlich waren mit 34% gegenüber 25% bei Cavallini et al. (17) in dieser Arbeit häufiger Erkrankte zu finden, die eine tägliche Alkoholeinnahme von mehr als 200g aufwiesen. Auch bei der durchschnittlich zugeführten Alkoholmenge pro Patient bestand ein Unterschied zu Cavallini et al. (17). Während seine Arbeitsgruppe von 135,6 +/- 109 Gramm pro Patient und Tag berichtet, konnte in dieser Arbeit eine mittlere Alkoholmenge von 165 Gramm pro Patient und Tag registriert werden, wobei die Spannweite von minimal 87 bis maximal 620 Gramm Alkohol pro Tag bei den Erkrankten reichte.

Auch wenn Nakamura et al. (78) unter japanischen Patienten mit Alkoholabusus keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis und einer alkohol-toxischen Leberzirrhose nachweisen konnten, bleibt das Auftreten sowohl von chronischer Pankreatitis als auch Leberzirrhose unter Alkoholmissbrauch unbestritten.

## **5.2.2 Diagnostik**

### **5.2.2.1 Laborparameter**

Die routinemäßige Bestimmung der Laborparameter Amylase, Lipase, Trypsin im Serum, sowie der Elastase-1 im Stuhl sind Möglichkeiten zur biochemischen Diagnostik bei chronischer Pankreatitis (12).

Die Reliabilität der gemessenen Laborwerte aber wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Während Moller-Petersen et al. (72) keine Vorteile eines der Enzyme Trypsin, pankreatischer Amylase und Lipase gegenüber einem anderen in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis finden konnten und durch eine geringe Sensitivität der Enzyme nur positive Laborbefunde als klinisch relevant ansehen, gehen Lesi et al. (64) davon aus, dass die Lipase, sowie Trypsin und die pankreatische Isoamylase für die Evaluation der schweren chronischen Pankreatitis geeignet sind, nicht jedoch anwendbar bei frühen Stadien der Erkrankung.

Bei detaillierten Studien zu oben angeführten Laborparametern bei chronisch kalzifizierender Pankreatitis ermittelten Benini et al. (12) zu Beginn ihrer Verlaufskontrolle

überwiegend hohe Werte der Elastase-1, dagegen überwiegend niedrige Werte bei der Lipase und dem Trypsin. Im Verlauf ihrer Untersuchung kam es zu einer signifikanten Reduktion der Elastase-1-Werte, während die Lipase-, Amylase- und Trypsin-Werte nicht wesentlich sanken. Sie stellten allerdings interessanterweise bei schwerer exokriner Insuffizienz der Erkrankten nur in 20% der Fälle niedrige Elastase-1-Werte fest, dagegen deutlich reduzierte Laborwerte der Lipase und des Trypsins.

Dominguez-Munoz et al. (26) postulieren bei ihren Studien keinen Nutzen der Pankreasenzyme Trypsin, sowie pankreatischer Lipase und Amylase, da mit 20-32% eine zu geringe Sensitivität vorläge.

Aufgrund dieser Uneinigkeit der internationalen Autoren erfolgte auch in dieser Arbeit eine genauere Betrachtung der Laborparameter Amylase und Lipase im Serum. Eine routinemäßige Bestimmung der fäkalen Elastase-1 sowie des Serumtrypsins erfolgte in dieser Arbeit bisher nicht, sollte aber aufgrund der kontroversen Diskussion der Parameter in der Literatur Anlass zur Bestimmung bei Weiterführung der Arbeit geben.

Die Untersuchung der Laborparameter Lipase und Amylase im Serum erfolgte sowohl bei Patienten mit akutem Schub der chronischen Pankreatitis, als auch bei in Remission der Erkrankung befindlichen Patienten.

Bei akutem Rezidiv der Erkrankung konnte bei nur 42,9% der Patienten eine stark erhöhte Amylase im Serum ( $> 800$  U/l), sowie bei 37,1% der Erkrankten eine stark erhöhte Lipase ( $> 200$  U/l) festgestellt werden. Mäßig erhöhte Werte (181-800 U/l) ergaben sich in 22,9% der Fälle bei der Amylase, in ebenfalls 37,1% der Fälle bei der Lipase (58-200 U/l). Es fand sich bei 31,4% der Erkrankten eine normwertige Amylase ( $\leq 180$  U/l) und bei 22,9% der Patienten eine normwertige Lipase im akuten Schub. Damit zeigten überraschend wenige Patienten stark erhöhte „klassische“ Laborparameterkonstellationen während eines akuten Krankheitsrezidivs.

Die Untersuchung von in Remission befindlichen Patienten bei Routinekontrolle bzw. -diagnostik erbrachte in 56,3% der Fälle eine erwartete Amylase im Normbereich ( $\leq 180$  U/l). Die Lipase war ebenfalls in 56,3% der Erkrankten normwertig ( $\leq 57$  U/l). Es konnten allerdings auch in 31,3% der Patienten mäßig erhöhte Amylase-Werte (181- 800 U/l) registriert werden, bei den Lipase-Werten sogar 6,3% stark erhöhte ( $> 200$  U/l), neben 18,8% mäßig erhöhten Werten (58-200 U/l).

Die Verlässlichkeit der Routineparameter bei Diagnostik der chronischen Pankreatitis und ihres Verlaufes scheint sich auch bei Betrachtung der eigenen Laborergebnisse als eingeschränkt darzustellen.



Des Weiteren erfolgte die Kontrolle des Gesamtbilirubins im Serum, sowohl bei schubförmigem Rezidiv, als auch im schmerzfremigen Intervall der chronischen Pankreatitis. Bei akutem Krankheits Schub war mit knapp 69% ein normwertiges Bilirubin im Serum ( $\leq 22 \mu\text{mol/l}$ ) zu ermitteln, während jeweils zu 14,3% ein mäßig (23-100  $\mu\text{mol/l}$ ) bis stark erhöhtes Bilirubin ( $> 100 \mu\text{mol/l}$ ) vorlag. Bei Verlaufskontrolle der chronischen Pankreatitis im Intervall war neben 75% im Normbereich befindlichen Bilirubinwerten ( $\leq 22 \mu\text{mol/l}$ ) zu knapp 6% eine mäßige Erhöhung (23-100  $\mu\text{mol/l}$ ) darstellbar.

Bei akutem Rezidiv mit im Pankreaskopfbereich lokalisierter, entzündungsbedingter Organschwellung, kommt es zu einer Irritation bzw. Kompression im Bereich der ableitenden Gallenwege infolge derer die Cholestaseparameter im Serum ansteigen.

### **5.2.2.2 Pankreaskalzifikation**

Dass die Kalzifikation der Bauchspeicheldrüse nicht nur Nebenbefund der Diagnostik ist bzw. zur Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis dient, wurde schon bei Betrachtung des Zusammenhanges zwischen Schmerzfreiheit und Pankreaskalzifikation deutlich.

Cavallini et al. (17) konnten eine klare Zunahme der Pankreasverkalkung im Krankheitsverlauf bei ihrer Patientenstudie aufzeigen. Bei Diagnosestellung waren bei etwa 12,1% der Erkrankten Kalzifikationen feststellbar, wobei nach 5 Jahren bereits 52,7% und nach 15 Jahren sogar 75% der Patienten eine chronisch kalzifizierende Pankreatitis aufwiesen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Amman et al. (4, 2, 3), die Verkalkungen der Drüse bei 59% bis 87% der Erkrankten registrierten.

Layer et al. (60) diagnostizierten bei knapp 56% der Patienten Organverkalkungen, wobei sie signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Krankheitsätiologie aufwiesen. Bei 59% der AICP-Patienten, hingegen nur bei 43,9% der ICP-Patienten, wurden Kalzifikationen nachgewiesen.

In dieser Arbeit konnten bei insgesamt 62,5% der Patienten Verkalkungen bei chronischer Pankreatitis ermittelt werden. Auch an diesem Patientenkollektiv ließ sich zeigen, dass bei AICP-Patienten die Häufigkeit der Kalzifikation mit 63,8% höher war, als mit 53,3% bei ICP-Patienten. Unter der bisherigen Patientenanzahl ließen sich jedoch keine gravierenden Unterschiede aufzeigen.

Layer et al. (60) stellten neben den signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Kalzifikation und Parenchymdestruktion bei AICP- und ICP-Patienten auch eine deutlich

früher einsetzende Verkalkung und Zerstörung des Organs bei Patienten mit alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis fest. Auch wenn der Zeitpunkt des Einsetzens einer Organverkalkung in dieser Studie nicht erfasst wurde, kann die häufigere Kalzifikation bei AICP-Patienten bestätigt werden. Durch eine durchschnittlich deutlich höhere Rate akuter Krankheitsrezidive bei AICP-Patienten dieser Arbeit könnte die häufigere Kalzifikation der Drüse unter der Vorstellung von intrapankreatischen Kalksalzausfällungen bei akuter Pankreatitis bzw. akutem Geschehen einer chronischen Pankreasentzündung erklärbar sein. Dies sollte im weiteren Fortgang der Langzeitstudie ein Charakteristikum der Patientenuntersuchung sein.

### **5.2.3 Komplikationen**

#### **5.2.3.1 *Diabetes mellitus***

Die endokrine Insuffizienz bei pankreoprivem Diabetes mellitus wird in der internationalen Fachliteratur als typische Spätkomplikation der chronischen Pankreatitis bezeichnet (17).

Verschiedene Subtypen der Diabetiker mit chronischer Pankreasentzündung wurden bisher untersucht, wobei Cavallini et al. (17) von 41,5% Patienten mit Diabetes mellitus im Verlauf von 24 Jahren berichten. Layer et al. (60) registrierten insgesamt 38,1% Erkrankte mit dieser Komplikation, wobei kaum ein Unterschied zwischen Patienten mit AICP und Patienten mit ICP (38,2% versus 37,9%) bestand. Einigkeit herrschte unter den Autoren bezüglich einer stetigen Zunahme an Patienten mit pankreoprivem Diabetes mellitus im Verlauf der Erkrankung.

Die Häufigkeit des durch eine Pankreatitis bedingten Diabetes mellitus in dieser Arbeit kann bisher mit etwa 27% der Patienten angegeben werden. Es bestand ebenfalls ein deutlicherer Unterschied zwischen AICP- und ICP-Patienten (29,8% versus 13,3%). Dabei war jedoch keine Verlaufsbeschreibung bezüglich aller Erkrankten möglich, da die bestehende Krankheitsdauer der Patienten zwischen 1 Jahr und 20 Jahren stark differierte. Somit lassen sich die Ergebnisse erst in der Zukunft der Studie vergleichen.

Einen Kompromiss sollte die Einteilung der Patienten in Erkrankte mit einer Krankheitsdauer unter bzw. über 5 Jahren bieten. Dabei kann gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten mit pankreoprivem Diabetes mellitus bei unter 5 Jahren Krankheitsdauer nur 15% beträgt, verglichen mit 45,8% der Patienten mit einer Erkan-

kungsdauer über 5 Jahren. Dieser signifikante Unterschied bestätigt die Ergebnisse vergleichbarer Studien.

### **5.2.3.2 Exokrine Insuffizienz**

Die exokrine Pankreasinsuffizienz wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Ammann et al. (3) ermittelten 55% AICP-Patienten mit exokriner Insuffizienz nach 6 Jahren, sowie 80% nach 10 Jahren Krankheitsverlauf. Diese Angaben decken sich mit Cavallini et al. (17), die 80% Erkrankte mit typischen Symptomen der exokrinen Insuffizienz feststellen konnten, jedoch keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Ätiologie der chronischen Pankreatitis ermittelten.

50% der Patienten dieser Studie zeigten bisher besagte Komplikation, wobei einschränkend festzuhalten ist, dass die exokrine Insuffizienz nicht gemessen, sondern über die Enzymsubstitutionstherapie der Patienten indirekt Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz gezogen wurden. Der Anteil bei AICP-Patienten war dabei mit 44,7% niedriger als bei ICP-Patienten, die in 60% der Fälle eine Enzymsubstitution erhielten. Auch Layer et al. (60) gaben bei einer Gesamthäufigkeit von 47,6% der Erkrankten eine exokrine Pankreasinsuffizienz an, ohne deutliche Differenz zwischen AICP- und ICP-Patienten. Somit lassen sich die Ergebnisse der Vergleichsarbeiten anhand der vorliegenden eigenen Daten bestätigen.

### **5.2.3.3 Pseudozysten, vaskuläre Verschlüsse und abdominelle Blutungen**

Neben vielen möglichen Komplikationen einer chronischen Pankreatitis werden Pseudozysten in zahlreichen Arbeiten als ein häufiges Problem der Erkrankung angesehen (17, 4).

Die Häufigkeit von Pseudozystenformationen differiert in unterschiedlichen Studien. So beschrieben Layer et al. (60) bei 24,8% der Patienten Pseudozysten, während Ammann et al. (3) in einer klinisch-morphologischen Studie von gar 88% AICP-Patienten mit Pseudozysten innerhalb der ersten 6 Krankheitsjahre berichten. Cavallini et al. (17) wiesen dagegen Pseudozysten in 9,6% der Patienten bei Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis nach, sowie bei 54% nach 15 Jahren Krankheitsverlauf.

Das Patientengut dieser Studie zeigte Pseudozysten mit einer Häufigkeit von 45,3%, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen AICP- und ICP-Patienten bestand.

Damit war keine wesentliche Differenz zu Vergleichsarbeiten festzustellen.

Seltener beschrieben wurden verschieden lokalisierte abdominelle Gefäßverschlüsse bei chronischer Pankreatitis. Relativ wenige Daten existieren bisher zu dieser Thematik, insbesondere unter Differenzierung der zu Grunde liegenden Krankheitsätiologie der chronischen Pankreasentzündung.

Weber et al. (110) fanden bei ihren Patienten in 45% der Fälle eine durch perivenöse Entzündung induzierte Thrombose der Vena lienalis, wobei die Erkrankten hauptsächlich asymptomatisch waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Heider et al. (42), die bei 42% der Patienten eine Thrombose der V. lienalis sichern konnten und auch Beteiligungen anderer peripankreatischer Gefäße feststellten. Dagegen registrierten Bernades et al. (13) in einer systematischen Untersuchung mit hoher Patientenzahl nur bei knapp 13,2% der Patienten eine Thrombose der V. lienalis. Auch hier konnte jedoch von den Autoren deutlich gemacht werden, dass das häufigste thrombosierte Gefäß die Milzvene ist. In einer weiteren Arbeit von Fogartie et al. (32) konnten die Autoren mit 75% der Fälle ebenfalls eine deutliche Präferenz der V. lienalis bei abdominellen Gefäßverschlüssen bei chronischer Pankreatitis feststellen.

Bei 43,8% der eigenen Patienten wurden verschieden lokalisierte Gefäßstenosen oder komplette Gefäßverschlüsse ermittelt. Bei der Mehrheit der Erkrankten kam es auch bei dieser Arbeit mit 25% der Verschlüsse in loco typico zu einer partiellen bzw. kompletten Okklusion der Vena lienalis. Ebenfalls betroffen waren in 6,3% der Fälle die Vena portae, in 1,6% der Verschlüsse die Vena mesenterica superior, sowie in 10,9% mehrere Gefäße.

Eine Betrachtung der Ätiologie der chronischen Pankreatitis bei vaskulären Verschlüssen zeigte weitere Ergebnisse, die bisher in der Literatur nicht beschrieben wurden. Das Auftreten vaskulärer Verschlüsse im Krankheitsverlauf scheint überwiegend unabhängig von der Ätiologie zu sein, da keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit vaskulärer Thrombosen zwischen beiden Gruppen per se auftraten (49% AICP vs. 26,7% ICP). Auch unter genauerer Differenzierung der Thrombosierungen ließen sich keine wesentlichen Unterschiede bei partiellen Gefäßverschlüssen (23,4% AICP vs. 26,7% ICP) erkennen, dagegen jedoch bei kompletten Okklusionen. Hier war ein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit erkennbar, wobei die AICP-Gruppe in 25,5% der Fälle gegenüber 0% der ICP-Fälle komplette Gefäßthrombosen aufwies ( $p=0,029$ ). Ein weiterer Unterschied deutete sich bei der Gefäßlokalisierung der Verschlüsse an. Während Thrombosen bei der ICP-Gruppe ausschließlich auf die V. lienalis und den Übergang zwischen V. portae und V. lienalis begrenzt waren, zeigten sich Gefäßokklusionen bei der AICP-Gruppe ausgepräg-

ter multivaskulär lokalisiert. Überwiegend waren die V. lienalis und V. portae betroffen bei teilweise bis zu 3 gleichzeitig stenosierten regionären Gefäßen. Ohne signifikante Differenzen zwischen beiden CP-Gruppen waren symptomatische Gefäßverschlüsse (Blutung, Varizenbildung, portale Gastropathie) auch im Vergleich zu anderen Studien selten (4,3% AICP vs. 6,7% ICP). Insgesamt spielt die Häufigkeit vaskulärer Verschlüsse im Krankheitsverlauf der chronischen Pankreatitis in der Literatur bisher nur eine untergeordnete Rolle, wobei jedoch mit 43,8% bei einem großen Teil der CP-Patienten vaskuläre Verschlüsse auftreten. Zwar sind die Auswirkungen der Gefäßverschlüsse bei niedrigen Zahlen auftretender Komplikationen relativ gering, dies schließt aber zahlreiche Komplikationen bei längerer Verlaufsbeobachtung nicht aus.

## **5.2.4 Operationen**

### **5.2.4.1 Operationshäufigkeit**

Die Häufigkeit durchgeführter operativer Maßnahmen an der Bauchspeicheldrüse ergibt deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Studien. Layer et al. (60) konnten eine OP-Häufigkeit von 40,3% feststellen, mit 40% bei AICP-Patienten und 42,4% bei ICP-Patienten. Lankisch et al. (56, 57) erfassten dagegen nur 27% Operierte mit chronischer Pankreatitis, dabei jedoch 78% bei AICP und 22% bei ICP. Cavallini et al. (17) registrierten 62,9% Patienten, bei denen eine Operation nötig erschien.

Die in dieser Studie festgestellte Operationshäufigkeit der Patienten ergab einen Anteil von 31,3% am Gesamtpatientengut. Es ließen sich bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen AICP- und ICP-Patienten nachweisen (31,9% versus 26,7%), was auch Cavallini et al. (17) feststellten.

Eine Erklärung der differierenden Angaben zur Operationshäufigkeit könnte vor allem der Zeitraum der durchgeführten Patientenbeobachtungen sein. Layer et al. (60) beziehen sich auf eine Studie von 1976 bis 1982, während Cavallini et al. (17) einen Erfassungszeitraum von 1971 bis 1995 beschreiben. Die Verbesserung diagnostischer Techniken in der präoperativen Diagnostik bei Pankreaserkrankungen führten zu einer besseren Beurteilbarkeit der Bauchspeicheldrüse und veränderten damit die Operationsindikation. Vermutlich war die OP-Häufigkeit durch die in der Vergangenheit weniger klare diagnostische Differenzierung zwischen CP und Pankreas malignom zum sicheren histologischen Ausschluss eines Pankreaskarzinoms auch höher als es gegenwärtig der Fall ist. Daneben sollte jedoch auch die Weiterentwick-

lung interventioneller Therapiemöglichkeiten am Pankreas die verschiedenen Operationshäufigkeiten bei Langzeitbeobachtungen der CP-Patienten erklären können.

#### **5.2.4.2 Operationsindikation**

Mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität verbunden sind für die Patienten konservativ nicht zu beherrschende Schmerzen. Bei Cavallini et al. (17) stellten solche Schmerzzustände mit 71,4% der Operierten die Hauptindikation zur chirurgischen Intervention dar. In 18,1% gaben Komplikationen, vornehmlich Pseudozysten, den Anlass zur operativen Versorgung.

Ammann et al. (4) dagegen gaben bei AICP-Patienten in 12% der Patienten Schmerzen als Operationsindikation an, sowie in 34% verschiedene Krankheitskomplikationen. In einer 1999 veröffentlichten Studie von Ammann et al. (2) war bei AICP-Patienten in 66,4% der Fälle der Schmerz Anlass zur chirurgischen Versorgung des Pankreas.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse zeigen mit 60% der Patienten Komplikationen als Hauptindikation zur operativen Therapie. In 25% der Fälle waren es Schmerzen, sowie bei 15% der Erkrankten der ohne Operation und Histologie nicht auszuschließende Verdacht auf ein Pankreasmalignom. Dieser Unterschied könnte mit einem Strategiewechsel beim therapeutischen Vorgehen (späte Operation durch Studien vorteilhaft) bei CP sowie auch den besseren konservativen (medikamentösen) und interventionellen Therapiemaßnahmen erklärt werden. Die krankheitsbedingten Schmerzen können im Vergleich zur Vergangenheit heute teilweise durch stärkere und länger wirkende (Retardpräparate), sowie nebenwirkungsärmere Analgetika deutlich länger konservativ behandelt werden. Dies könnte den Wandel zwischen Schmerzen und Komplikationen als Hauptindikation bei chronischer Pankreatitis erklären.

Interessanterweise unterscheiden sich die Indikationen zur operativen Versorgung bei AICP- und ICP-Patienten. Während mit 73,3% Komplikationen den Anlass zur Operation bei Patienten mit AICP darstellten, waren es jeweils zu 50% der Fälle Schmerzen und der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit ICP. Trotz noch relativ niedriger Fallzahlen konnte hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden. Die Tendenz zu einer höheren Operationsrate, sowie der höheren Häufigkeit der Komplikationen als OP-Indikation bei AICP-Patienten lässt sich auch an Ergebnissen von Ammann et al. (2) bestätigen.

### **5.2.4.3 Operationszeitpunkt**

Der Operationszeitpunkt bei chronischer Pankreatitis hängt laut Literaturvergleich im Wesentlichen von der Art der chronischen Pankreasentzündung ab. So berichten Layer et al. (60) von einer mittleren Zeit bis zu einer nötig gewordenen Operation von 18,8 Jahren bei AICP-Patienten, hingegen von etwa 21 Jahren bei ICP-Patienten.

In dieser Studie kann bisher aufgrund niedriger Fallzahlen nur eine Tendenz für eine frühere operative Behandlung von AICP-Patienten im Gegensatz zu ICP-Patienten aufgezeigt werden, die sich statistisch sicher bisher nicht verifizieren lässt. Zusätzlich ist Vorsicht bei der Vergleichbarkeit dieser Daten geboten, da nur eine Auswertung von Patientendaten mit teilweise deutlich verschiedener Krankheitsdauer erfolgte, also noch keine vergleichbare Verlaufsbeobachtung der Erkrankten durchgeführt wurde. Auffällig ist bei Betrachtung der hier vorgelegten Daten jedoch, dass der Operationszeitpunkt aller Patienten mit zum größten Teil innerhalb von 2 Jahren nach Krankheitsbeginn gesehener OP-Indikation sehr früh im Vergleich zu den anderen Autoren ist (60, 4). Dies steht dem von Ammann et al. (4) propagierten möglichst späten operativen Vorgehen bei CP entgegen, sollte jedoch durch die Komplikationen als Hauptindikation operativer Maßnahmen am eigenen Patientengut erklärlich sein.

In der Literatur bisher wenig berücksichtigt ist die Abhängigkeit des Operationszeitpunktes von der täglich zugeführten Alkoholmenge bei AICP-Patienten.

50% der Erkrankten mit einem täglichen Alkoholkonsum von 80 bis 100 Gramm wurden bereits nach spätestens zwei Jahren operiert. Bei höherer Alkoholmenge stieg die Anzahl operierter Patienten in den ersten 2 Jahren weiter an und erreichte eine Häufigkeit von 66,7% bei einer Alkoholeinnahme von täglich mehr als 100 Gramm. Insgesamt scheint der Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zur Operation mit zunehmender täglicher Alkoholmenge immer kürzer zu werden, wobei bei relativ geringer Patientenzahl vorerst nur von einer Tendenz gesprochen werden kann.

Da der Großteil der AICP-Patienten auch nach Diagnosestellung keine wesentliche Reduktion des Alkoholgenusses erreichen konnte, führte die fortgesetzte Zufuhr von Alkohol möglicherweise zu einer schnelleren Schädigung der Bauchspeicheldrüse, was die Krankheitsprogression beschleunigte und somit bei einer höheren Rezidiv- und Komplikationsrate auch früher eine chirurgische Intervention erforderte. Die Komplikationen als Hauptindikation zur Operation bei AICP-Patienten stützen diese

Überlegung. Solche Erwägungen beschreiben auch Arotcarena et al. (6), sowie Lan-  
kisch et al. (55).

#### **5.2.4.4 Postoperativer Verlauf**

Ein erträglicherer Krankheitszustand für den chronisch erkrankten Patienten stellt  
das Ziel allen therapeutischen, so auch des operativen Handelns, dar. Auch, wenn es  
bisher keine definitiv kurativen Therapiemöglichkeiten (25) bei chronischer Pankreati-  
tis gibt, sollte zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden.

Der postoperative Zustand der Patienten ist allerdings im Literaturvergleich nicht im-  
mer befriedigend. Es scheint deutliche Unterschiede bei der postoperativen Be-  
schwerdefreiheit der Operierten in Bezug auf die Krankheitsätiologie zu geben.

So berichten Ammann et al. (2) nur von 44% Operierten mit AICP, die postoperativ  
beschwerdefrei waren. In einer weiteren ihrer Studien (4) wird von 51% der Operier-  
ten berichtet, die prompte und bleibende Beschwerdefreiheit nach chirurgischer In-  
tervention zeigten, während 49% weiterhin rezidivierende Schmerzzustände aufwie-  
sen.

Gerade das Ausmaß an Schmerzfreiheit differiert in der Literatur in ausgeprägter  
Weise, wobei die Angaben von 45% (35) über 75-77% (33, 9) bis zu 91% (89, 69)  
reichen. Dabei wurden unterschiedliche Operationstechniken eingesetzt, die zu deut-  
lichen Differenzen beim postoperativen Verlauf der Patienten führten.

Die eigenen Daten liegen im mittleren Feld der Beschwerdefreiheit nach chirur-  
gischem Vorgehen an der Bauchspeicheldrüse. Insgesamt 60% aller Operierten hat-  
ten bis zum Endpunkt der Beobachtung dieses Studienteils keine Beschwerden  
mehr, während 5% rezidivierende Schmerzen beklagten und 35% sogar erneute  
schubartige Krankheitsrezidive zeigten. Dabei gab es keine wesentlichen Unter-  
schiede hinsichtlich der Beschwerdefreiheit nach Operation zwischen AICP- und  
ICP-Patienten (60% versus 75%).

Sicherlich hängt der postoperative Verlauf von der Operationstechnik, den Erfahrun-  
gen des Chirurgen und dem individuellen Krankheitsgeschehen am einzelnen Patien-  
ten ab. Trotzdem stellten Ammann et al. (4) fest, dass eine Zunahme der Beschwer-  
defreiheit bei Patienten mit chronischer Pankreatitis mit zunehmender Krankheits-  
dauer und Verschlechterung der Pankreasfunktion eintritt, unabhängig von operierten  
und nicht operierten Erkrankten (4). Damit kann eine Operation eine Verbesserung  
der Beschwerden des einzelnen Patienten bewirken, statistisch gesehen allerdings  
erreichen Patienten mit chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit von der Ätiologie,



nicht jedoch vom Operationsstatus, Beschwerdefreiheit nach unterschiedlich langer Erkrankungsdauer.

Eine interessante Feststellung machte Ammann außerdem beim postoperativen Zustand der AICP-Patienten hinsichtlich des Operationszeitpunktes. Patienten mit durchgeführten chirurgischen Maßnahmen innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn wurden nur zu 35% beschwerdefrei, hingegen 65% bei Operation nach mehr als 3 Jahren Erkrankungsbestehen (4).

Dies lässt sich bei noch relativ niedriger Fallzahl der Operierten in dieser Arbeit bisher jedoch nicht zeigen. Hier lag sowohl bei früher Operation ( $\leq 5$  Jahre), als auch bei später Operation ( $\geq 5$  Jahre) mit 60% der Patienten die gleiche Häufigkeit der postoperativen Beschwerdefreiheit vor.

## **5.2.5 Krankheitsverlauf**

### **5.2.5.1 Maligne Entartungen**

Immer wieder untersucht wurde in Studien die Progression eines chronisch entzündlichen Pankreasprozesses in ein Malignom der Bauchspeicheldrüse.

Layer et al. (60) ermittelten an ihrem Patientengut im Verlauf 2,9% Patienten mit maligner Entartung einer bestehenden chronischen Pankreatitis. Dabei konnten sie keine Unterschiede zwischen AICP- und ICP-Patienten feststellen (2,8% versus 3,0%).

Von ähnlichen Ergebnissen zur malignen Krankheitsprogression berichten auch Lanckisch et al. (56, 57), die eine maligne Entartung bei 3% der Erkrankten registrieren mussten, in 2% bei AICP- und in 4% bei ICP-Patienten.

Cavallini et al. (17) dagegen stellten bei 2% der Patienten mit chronischer Pankreatitis eine maligne Entartung nach 24 Jahren Krankheitsverlauf fest. Der größte Teil der Malignome entwickelte sich erst nach mehr als 5 Jahren Krankheitsverlauf.

Auch Ammann et al. (4) konnten bei 2,8% der Patienten ein Pankreaskarzinom im Krankheitsverlauf registrieren, wobei sich bei 1,7% der AICP-Patienten und sogar bei 5,5% der Nicht-AICP-Patienten eine maligne Entartung zeigte.

Bei 64 Patienten in der vorliegenden Arbeit konnte bisher keine maligne Entartung der chronischen Pankreasentzündung zu einem Pankreaskarzinom festgestellt werden. Es muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass die Vergleichbarkeit dieser Arbeit zu den genannten Studien noch eingeschränkt zu beurteilen ist. Es liegt noch keine einheitliche langjährige Verlaufskontrolle der Patienten vor, sondern nur die Auswertung verschiedener Krankheitscharakteristika bei Erkrankten mit unterschied-

lich langer Krankheitsanamnese. Eine gewisse Tendenz sollte sich jedoch anhand des eigenen Patientengutes postulieren lassen, da immerhin knapp 40% der CP-Patienten zwischen 5 und 20 Jahren chronisch unter der Pankreatitis litten.

Wahrscheinlich wird sich die Zahl maligner Entartungen im Laufe der Fortsetzung dieser Langzeitstudie erhöhen, jedoch könnten die Häufigkeiten durchaus niedriger ausfallen. Die in den Vergleichsstudien beschriebenen malignen Entartungen im Krankheitsverlauf wurden teilweise vor Jahrzehnten ermittelt (4, 60, 17). Durch deutliche Fortschritte in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen, besonders der Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren ist heute eine sicherere Abgrenzung zwischen einem primären Pankreaskarzinom und einer primären (chronischen) Pankreatitis besser möglich. Möglicherweise verbargen sich hinter der vermeintlichen Diagnose einer chronischen Pankreatitis in einigen Fällen der Vergleichsstudien maligne Pankreasprozesse, die im Krankheitsverlauf für eine maligne Entartung gehalten wurden. Deshalb postulierten Etemad und Whitcomb (29), dass die Gewinnung von Pankreasmaterial mittels Biopsie zur Verifizierung einer chronischen Pankreatitis den Goldstandard zur Diagnosesicherung darstellen sollte. Die Feinnadelbiopsie findet allerdings nicht routinemäßig Einsatz bei der chronischen Pankreatitis, da bei einem Verdacht auf ein Pankreas malignom auch bei negativer Histologie operiert werden muss.

Somit bleibt eine Verlaufsdagnostik der erkrankten Patienten obligat, um einerseits einem vorhandenen Risiko für eine maligne Entartung fachgerecht zu begegnen, andererseits aber auch neue Daten zur Rate der malignen Entartung einer chronischen Pankreatitis mit steigender Patientenzahl zu erhalten.

#### **5.2.5.2 Letalität**

Die Häufigkeit des letalen Ausgangs der chronischen Pankreatitis hängt wesentlich von der Dauer der Verlaufsbeobachtung ab. Ammann et al. (4) beschrieben bei 20-jähriger Verlaufskontrolle der Erkrankten eine Letalität von insgesamt 35,1%, wobei nur in 19% der Fälle ein direkter Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis und deren Komplikationen zu sehen war. Unterschiede zeigten sich zusätzlich unter Berücksichtigung der Krankheitsätiologie, was sich in einer Letalität von 31,2% bei AICP-Patienten sowie von 44,4% bei Nicht-AICP-Erkrankten ausdrückte. Cavallini et al. (17) stellten nach 20 Jahren Krankheitsverlauf eine Letalität von 37% bei ihren Erkrankten fest.

Aufgrund einer bisher deutlich geringeren Laufzeit dieser Studie war auch die Letalität am eigenen Patientengut mit 3,1% der Erkrankten deutlich geringer ausgeprägt. Unbestritten in der Literatur sind die Todesursachen der Erkrankten, die überwiegend nicht direkt in Beziehung zur chronischen Pankreatitis standen. Es waren bei 81% der Verstorbenen laut Ammann et al. (4, 2) hauptsächlich kardiovaskuläre Ereignisse, schwere Infektionen, Lebererkrankungen (Hepatitis und Zirrhose), akute gastrointestinale Blutungen oder auch extrapancreatische Malignome, die zum Tode der Patienten führten.

Durch die besonders bei AICP-Patienten häufig vorhandenen schlechten sozioökonomischen Verhältnisse mit einer wenig gesundheitsbewussten Lebensführung bestand nicht selten eine erhebliche Komorbidität, die neben der bestehenden Pankreatitis zum vorzeitigen Lebensende führte. Ammann et al. (4) konnten daher eine knapp 20% höhere Überlebensrate bei Nicht-AICP-Patienten ermitteln.

Diese erhöhte Komorbidität ließ sich, wie an aufgeführten Häufigkeiten der Steatosis hepatis und der Leberzirrhose ersichtlich, auch am eigenen Patientengut zeigen.

### **5.2.5.3 Alkohol- und Nikotinabstinenz**

In vielen internationalen Arbeiten herrscht Einigkeit über die Notwendigkeit des Alkohol- und Nikotinverzichts hinsichtlich der Krankheitsprognose (56, 68, 100). Ammann et al. (2) registrierten in ihrer Verlaufsstudie bei 25% der Patienten eine langfristig eingehaltene Alkoholkarenz. Cavallini et al. (17) konnten nach 10 Jahren Krankheitsdauer bei 48% der Patienten eine Beendigung des Alkoholabusus feststellen, neben 24,4% Patienten, die auf das Rauchen verzichteten.

Bis zum Ende der Verlaufskontrolle dieser Studie konnte bei 25,5% der Erkrankten eine glaubhafte Alkoholabstinenz ermittelt werden, wobei 15% der Patienten den Nikotinabusus beendeten. Die Zahlen gehen insofern mit der Vergleichsliteratur konform.

Die ermittelten Häufigkeiten, besonders hinsichtlich der Alkoholkarenz, sind jedoch sehr vom Wahrheitsgehalt der Patientenaussagen abhängig. Wenn verfügbar, dienen Aussagen der Hausärzte, sowie Alkoholanamnesen anderer stationärer Aufenthalte der Verifizierung der Patientenauskünfte, so dass ein Näherungswert der Häufigkeit des Alkohol- und Nikotinverzichts ermittelt werden konnte. Zukünftig könnte die laborchemische Bestimmung vor allem des CDT (Carbohydrate deficient transferrin) und anderer Biomarker für einen Alkoholabusus (z.B. MCV und Gamma-GT)

zur Verifizierung der Patientenaussagen dienen und in die Diagnostik bei Verlaufskontrolle integriert werden (43).

Es sollte trotz der bisher nicht eindeutig geklärten pathogenetischen Rolle von Alkohol und mehr noch Nikotin (100) bei der CP verstärkt jedem Patienten angeraten werden, den Missbrauch besagter Substanzen deutlich zu reduzieren oder zu beenden. Neben der Erkenntnis einer Besserung der Prognose bzw. eines Aufhaltens der Progression einer AICP durch Alkoholabstinenz, erhält die ebenfalls notwendige Beendigung eines Nikotinabusus erst allmählich vermehrte Aufmerksamkeit (103). Während Hartwig et al. (41) von einer Potenzierung der alkoholbedingten Pankreasschädigung durch einen Nikotinabusus berichten, behauptet Stevens (100) sogar, dass der Nikotinabusus auch unabhängig vom Alkoholmissbrauch die Entstehung der chronischen Pankreatitis fördert. Die Einbeziehung und intensivere Betrachtung des Nikotinkonsums bei der chronischen Pankreatitis sollte deshalb bei Fortführung dieser Verlaufsstudie weiterhin erfolgen. Möglichweise lassen sich zukünftig bei einigen Patienten mit ICP, die einen Nikotinabusus betreiben oder betrieben, kausale Zusammenhänge ermitteln. Bei allen Patienten wird dies sicher nicht der Fall sein, denn bereits anhand der ersten Daten dieses Patientengutes, ließ sich in 20% der ICP-Fälle nachweislich kein Nikotinmissbrauch erfragen. Hier müssen folglich noch unbekannte, möglicherweise genetische Ursachen der Krankheitsentstehung vorliegen.

Neben vermutlich positiven Effekten eines Alkohol- und Nikotinverzichtes auf die Pankreasentzündung können die in zahlreichen interdisziplinären Studien gesicherten positiven Effekte einer Alkohol- und Nikotinkarenz auf das kardiovaskuläre System nur als vorteilhaft für den Patienten angesehen werden und sollten dem Erkrankten deshalb besonders eindringlich angeraten werden. Somit ließe sich die Gesamtmortalität der Patienten durch Reduktion der Komorbidität bei chronischer Pankreatitis (kardiovaskuläre Erkrankungen, extrapankreatische Malignome, alkoholtoxische Lebererkrankungen) weiter senken. Dieses bedarf sicherlich interdisziplinärer Zusammenarbeit unter besonderer Funktion des betreuenden Hausarztes.

### **5.3. Ausblick und Empfehlungen für die Zukunft**

Erst mit der Weiterführung der Langzeitstudie können einige der Erkenntnisse überprüft und gefestigt werden. Es sollten jedoch einige Modifikationen am Fragebogen sowie an der Fragestellung erfolgen.

Die in dieser Arbeit bisher zahlenmäßig nicht zu vergleichende Gruppe der HCP-Patienten sollte mit steigender Patientenzahl den beiden vorhandenen CP-Gruppen gegenübergestellt werden. Weitere Unterschiede im Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung der Ätiologie könnten folgen und somit neue Erkenntnisse erbringen.

Hinsichtlich des Studienablaufes sollte eine noch engere Zusammenarbeit mit den behandelnden Hausärzten der Patienten erfolgen. Die Einschätzung des Gesundheitszustandes des CP-Patienten ist durch immer kürzer werdende Stationsaufenthalte durch den im Krankenhaus tätigen Arzt häufig schwierig. Der behandelnde Hausarzt, der den Patienten oft viele Jahre kennt und ein besseres Vertrauensverhältnis aufbauen konnte, kann daher wichtige Daten der Verlaufsbeobachtung des Patienten liefern und auch bezüglich essentieller anamnestischer Angaben hilfreich sein. So könnten zukünftig complianceabhängige Fragen nach der Alkohol- und Nikotineinnahme, nach dem Zeitraum der Beschwerden vor Stellen der Erstdiagnose, aber auch Angaben zu stationären Aufenthalten in anderen Krankenhäusern aufgrund akuter Krankheitsschübe enger mit dem Hausarzt erörtert werden. Die statistische Sicherheit der erhobenen Daten würde somit weiter erhöht werden können.

Aufgrund der zunehmenden pathogenetischen Bedeutung des Nikotins bei der chronischen Pankreatitis sollte gerade die Nikotinanamnese noch intensiver bearbeitet werden. Nicht nur die Nikotinmenge in pack years muss erfragt werden, auch die Dauer des Rauchens vor Erkrankungsbeginn, sowie der Einfluss eines fortgesetzten Nikotinkonsums auf die Prognose der CP nach einer Alkoholkarenz muss vermehrt betrachtet werden.

Hinterfragt werden müsste auch die Alkoholgrenze zur mutmaßlichen Entwicklung einer AICP, wobei mit dem Schwellenwert von 80 Gramm Alkohol pro Tag falsch-niedrige Häufigkeiten in der AICP-Gruppe entstanden sein könnten. Andererseits könnten falsch-hohe Häufigkeiten bei Senkung der kritischen Alkoholmenge resultieren. Daher müssen zukünftig weitere Kriterien zur Einteilung der Patienten in die ätiologischen Gruppen und zur Ermittlung einer Schwellendosis sowohl für Alkohol als auch für Nikotin gefunden werden.

Bei dem klinischen Status präsens der Patienten sollte bei Weiterführung der Studie eine genauere Erhebung der Schmerzcharakteristik erfolgen. Insbesondere Patienten mit vermuteter primär schmerzloser chronischer Pankreatitis sollten individuell intensiver anamnestisch befragt und klinisch untersucht werden. Gerade die multifaktorielle Genese von abdominellen Beschwerden, bedingt durch Gastritis, Ösophagitis, Pankreatitis, Gastroduodenalulcera oder auch Cholezystitis, erfordert bei primär schmerzloser CP eine noch genauere Einschätzung.

Die Diagnostik bei Weiterführung der Arbeit müsste sich in Zukunft vordergründiger mit abdominellen vaskulären Verschlüssen im Verlauf der CP beschäftigen. Hierbei soll gezielt jeder Patient auf das Vorliegen von Gefäßthrombosierungen untersucht werden. Da in der internationalen Literatur bisher nur wenige Arbeiten zu Gefäßthrombosierungen im Krankheitsverlauf der CP zu finden sind und ein Vergleich zwischen AICP und ICP bisher fehlt, sollten weitere Anstrengungen und Untersuchungen erfolgen. Erste Unterschiede konnten anhand des eigenen Patientengutes vorgelegt werden.

Von der Sensitivität und Spezifität umstritten ist der fäkale Elastase-1-Test, der zur Verlaufsbeurteilung der exokrinen Pankreasinsuffizienz Anwendung findet. Bei der begrenzten Anzahl routinemäßig einsetzbarer Funktionstests böte er aber eine weitere Möglichkeit zur Verlaufskontrolle der Patienten.

In der langjährigen Beobachtung der Patienten bietet sich bezüglich der compliance-abhängigen Fragestellungen, wie einer eingehaltenen Alkoholkarenz, auch die Bestimmung von Biomarkern des chronischen Alkoholabusus an. So könnte die laborchemische Bestimmung des CDT (carbohydrate deficient transferrin) während regelmäßiger Verlaufskontrollen zusätzlich Klarheit über die Patientenaussagen bringen.

Auch wenn am eigenen Patientengut bisher keine malignen Entartungen einer CP gefunden wurden, sollte zukünftig in Verlaufsuntersuchungen auf Anzeichen maligner Transformation geachtet werden. Nur durch weitere langjährige Beobachtung wird sich zwischen der einerseits möglichen zu kurzen Beobachtungsdauer und andererseits einer tatsächlich geringeren Malignomrate durch moderne Untersuchungstechnik unterscheiden lassen.

## 6 Zusammenfassung

Da die Pathogenese der chronischen Pankreatitis (CP) nach wie vor unklar ist, sind klinische Studien zum Krankheitsverlauf ein probates Mittel, um zu Fragen der Entstehung, des Verlaufes und der Prognose Stellung beziehen zu können. Diesem Ziel widmet sich auch diese Arbeit, die als Beginn einer prospektiven klinischen Langzeitstudie anzusehen ist und von 01/2004 bis 04/2005 die ersten 64 Patienten mit einer gesicherten chronischen Pankreatitis in der Inneren Medizin der Universität Rostock beschreibt. Die vordergründige Zielstellung beschäftigte sich mit der vergleichenden Beobachtung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit alkoholinduzierter und idiopathischer chronischer Pankreatitis.

Die Grundlage der Datenerhebung bildete ein krankheitsspezifischer Fragebogen, mit dem relevante Patientendaten erfasst wurden. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS konnten vergleichende Analysen der Patientendaten durchgeführt werden.

Die Häufigkeiten zur Genese der CP, zum Geschlechterverhältnis, zu pathomorphologischen Befunden der Erkrankung, zum pankreopriven Diabetes mellitus, sowie die Häufigkeit operativer Maßnahmen im Krankheitsverlauf bestätigten vorhandene Daten der Literatur.

In der Pathogenese der CP diskutiert werden abgelaufene nekrotisierende Pankreatitiden. Hinsichtlich der nur in knapp 19% der Fälle registrierten nekrotisierenden Entzündungen kann die vermutete pathogenetische Rolle im Entstehungsprozess der Erkrankung am eigenen Patientengut nicht sicher bestätigt werden.

Einschränkungen im diagnostischen Nutzen der gängigen Laborparameter Amylase und Lipase im Serum wurden besonders während akuter Schübe der Patienten deutlich. Hier zeigten in 31% der Fälle die Amylase i.S. und in knapp 23% der Fälle die Lipase i.S. normwertige Befunde. Dadurch wurde die in Vergleichsstudien diskutierte eingeschränkte Wertigkeit der Laborparameter bestätigt.

Hauptindikation zur Operation im Verlauf der Erkrankung stellten krankheitsbedingte Komplikationen dar. Somit scheinen bei Einsatz moderner pharmakologischer und interventioneller Therapiemöglichkeiten resistente Schmerzen als OP-Indikation in den Hintergrund zu rücken. Auffälligerweise lag entgegen vergleichbarer Studienergebnisse der Operationszeitpunkt überwiegend bereits in den ersten 2 Erkrankungsjahren. Die beim größten Teil der Patienten konservativ nicht zu beherrschenden

Komplikationen sollten als Hauptindikation der Operation diese Unterschiede zur Literatur jedoch erklären können.

Maligne Entartungen der CP im Verlauf der Erkrankung konnten bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen der Patienten bisher nicht registriert werden. Bei den heutigen modernen diagnostischen Möglichkeiten wird die Zahl CP-bedingter Pankreasmalignome im Vergleich zur Literatur vermutlich kleiner sein. Dies ist durch die noch unterschiedlich lange Verlaufsbeobachtung der Patienten dieser Arbeit jedoch noch eingeschränkt sicher beurteilbar.

Auffällig war der hohe tägliche Alkoholkonsum der einbezogenen Patienten, der sich in einer relativ hohen Komorbidität der Erkrankten hinsichtlich einer Steatosis hepatis und Leberzirrhose zeigte. Der Anteil der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis (AICP) bezogen auf alle Fälle war trotzdem im Literaturvergleich nicht erhöht (73,4%).

Bei Alkoholmengen der AICP-Patienten zwischen 80 bis 600 Gramm pro Tag wurde der durchschnittliche Alkoholverbrauch pro Kopf sowohl national, als auch international teilweise deutlich übertroffen.

Die Patienten der AICP-Gruppe waren mit durchschnittlich 41,3 Jahren im Vergleich zur ICP-Gruppe mit 51,8 Jahren signifikant jünger und zeigten zudem eine erhöhte Anzahl akuter Krankheitsschübe (AICP 4,5 vs. ICP 2,7). Auch hinsichtlich verschiedener Komplikationen im Krankheitsverlauf waren AICP-Patienten häufiger von abdominalen Gefäßverschlüssen und hier signifikant mehr kompletten Gefäßokklusionen betroffen als ICP-Patienten. Komplikationsbedingt mussten AICP-Patienten daher etwas häufiger operativ versorgt werden, wobei tendenziell bei höherer täglicher Alkoholeinnahme frühzeitiger operiert wurde. Im direkten Vergleich beider CP-Gruppen wurden AICP-Patienten signifikant häufiger aufgrund von Komplikationen operiert, als ICP-Patienten, die wegen therapieresistenter Schmerzen oder bei Malignomverdacht eine operative Behandlung erhielten.

Pathogenetisch und prognostisch von Bedeutung ist neben dem Alkoholabusus auch zunehmend der Nikotinmissbrauch. Nichtraucher waren in der ICP-Gruppe signifikant häufiger zu finden als in der AICP-Gruppe (20% vs. 0%), wodurch eine Differenzierung der pathogenetischen Rolle von Alkohol und Nikotin bei den AICP-Patienten schwierig ist. Interessanterweise war die Rate an Patienten mit einer eingehaltenen Alkoholkarenz mit knapp 26% höher als die Häufigkeit einer Nikotinkarenz mit etwa 15%. Es sollten daher zukünftig sowohl die Alkohol- als auch verstärkt die Nikotinkarenz angeraten werden, um die Prognose der CP zu beeinflussen.



## 7 Thesen zur Dissertation

1. Ziel der Arbeit war der Beginn einer Langzeitstudie zur Gewinnung neuer Erkenntnisse zum Verlauf der chronischen Pankreatitis im Vergleich zwischen der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis und der idiopathischen chronischen Pankreatitis in der Region Rostock unter aktuellen wissenschaftlichen Gesichtspunkten.
2. 64 Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis wurden von 01/2004 bis 04/2005 in der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin untersucht und behandelt.
3. Ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur standardisierten Erfassung relevanter Daten für die Registrierung und die Verlaufskontrolle der Patienten kam zur Anwendung.
4. Die Statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2002 und durch den Chi-Quadrat-Test des Programms SPSS.
5. Die Häufigkeit der Erkrankungsgenese, des Geschlechterverhältnisses, der pathomorphologischen Befunde, der Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus, sowie der operativen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung bestätigten die Daten der Literatur.
6. Mit knapp 19% der Fälle waren akute nekrotisierende Pankreatitiden vor Chronifizierung der Pankreatitis, unabhängig von der Erkrankungsgenese, selten. Somit lässt sich die Nekrose-Fibrose-Sequenz nicht lückenlos bestätigen.
7. Der diagnostische Nutzen der klassischen pankreatischen Laborparameter Amylase und Lipase im Serum zeigt insbesondere im akuten Schub der Erkrankung Einschränkungen bei 31% normwertiger Amylase im Serum und 23% normwertiger Lipase im Serum.
8. Hauptindikation zur operativen Therapie waren krankheitsbedingte Komplikationen. In der Vergangenheit überwiegend zur Operation zwingende Schmerzen lassen sich heute deutlich besser mit pharmakologischen und interventionellen Therapiestrategien beeinflussen.
9. Der Operationszeitpunkt lag überwiegend bereits in den ersten 2 Erkrankungsjahren, bedingt durch die konservativ nicht zu beherrschenden Komplikationen.
10. Maligne Entartungen einer chronischen Pankreatitis wurden bisher nicht beobachtet. Die Entartungshäufigkeit sollte bei den heutigen modernen bildgeben-

den Verfahren niedriger ausfallen, als in der Literatur beschrieben, jedoch bei noch uneinheitlich langen Beobachtungszeiträumen am eigenen Patientengut weiter analysiert werden.

11. Ein auffällig hoher Alkoholkonsum (80-600 g Alkohol pro Tag) konnte bei den eigenen Patienten registriert werden, der sich in einer relativ hohen Komorbidität hinsichtlich einer Steatosis hepatis und einer Leberzirrhose zeigte. Der prozentuale Anteil der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis war bezogen auf das gesamte Patientengut jedoch nicht erhöht (73,4%).
12. Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis waren mit durchschnittlich 41,3 Jahren im Vergleich zu Erkrankten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis mit durchschnittlich 51,8 Jahren signifikant jünger bei der Erstdiagnose einer chronischen Pankreatitis.
13. Die durchschnittliche Anzahl stationär behandelter Krankheitsschübe war bei Patienten mit alkoholinduzierter Form höher als bei Patienten mit der idiopathischen Form der chronischen Pankreatitis (4,5 vs. 2,7 Schübe).
14. Überwiegend asymptomatische abdominale Gefäßverschlüsse manifestierten sich mit 44% der Fälle häufig im Krankheitsverlauf. Häufiger waren diese bei Patienten mit alkoholinduzierter Form der Erkrankung, die zudem signifikant mehr komplette Gefäßthrombosierungen entwickelten.
15. Erkrankte mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis mussten komplikationsbedingt häufiger operiert werden. Tendenziell schien bei zunehmender Alkoholmenge eine frühzeitigere operative Therapie nötig zu werden.
16. Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis wurden vornehmlich aufgrund therapieresistenter Schmerzen sowie eines Malignomverdacht operiert.
17. Nichtraucher waren bei idiopathischer chronischer Pankreatitis signifikant häufiger als bei alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (20% vs. 0%). Bei der alkoholinduzierten Form scheint eine Differenzierung der pathogenetischen Rolle von Alkohol und Nikotin durch klinische Studien daher schwierig zu sein.
18. Eine häufiger registrierte Alkoholabstinenz mit 26% gegenüber der Nikotinabstinenz mit 15% sollte Anlass zur intensiveren Aufklärung von Arzt und Patient geben, die Prognose der Erkrankung nur durch eine Alkohol- und Nikotinkarenz sinnvoll beeinflussen zu können.
19. Bei Weiterführung der Studie sollte intensiver auf vaskuläre Verschlüsse, maligne Entartungen und die pathogenetische, sowie prognostische Rolle des

Nikotin- und Alkoholmissbrauches eingegangen werden. Die Zusammenarbeit mit den behandelnden Hausärzten während der Verlaufskontrolle der Patienten sollte vertieft werden.

## 8 Literaturangaben

- 1) Ammann RW. *Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge*. Swiss Med Wkly 2006; 136: 166-174.
- 2) Ammann RW, Muellhaupt B, Zurich Pancreatitis Study Group. *The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis*. Gastroenterology 1999; 116: 1132-1140.
- 3) Ammann RW, Heitz PhU, Klöppel G. *Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinico-morphological long-term-study*. Gastroenterology 1996; 111: 224-231.
- 4) Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. *Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients*. Gastroenterology 1984; 86: 820-828.
- 5) Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, Kaltzidou V, Tolis G. *Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis*. Pancreatology 2005; 5: 122-131.
- 6) Arotcarena R, Heyries L, Moreau J, Buffet C, Le Bodic L, Hastier P, Pariente EA, Sahel J, Hammel P, Bernades P, Ruszniewski P. *Natural history of non alcoholic and non familial chronic pancreatitis. Results of a multicenter study*. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 1368-1375.
- 7) Arvanitakis M, Van Laethem JL, Parma J, De Maertelaer V, Delhaye M, Deviere J. *Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with k-ras gene mutations*. Endoscopy 2004; 36: 535-542.
- 8) Basinski A, Stefaniak T, Vingerhoets A, Makarewicz W, Kaska L, Stanek A, Lachinski AJ, Sledzinski Z. *Effect of NCPB and VSPL on pain and quality of life in chronic pancreatitis patients*. World J Gastroenterol 2005; 11: 5010-5014.
- 9) Beger HG, Büchler M. *Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head*. World J Surg 1990; 14: 83-87.
- 10) Beger HG, Büchler MW, Bittner RR, Oettinger W, Roscher R. *Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis*. Ann Surg 1989; 209: 273-278.
- 11) Belina F, Fronek J, Ryska M. *Duodenopancreatectomy versus duodenum-preserving pancreatic head excision for chronic pancreatitis*. Pancreatology 2005; 5: 547-552.

- 12) Benini L, Caliarì S, Vaona B, Brocco G, Micciolo R, Rizzotti P, Fioretta A, Castellani G, Cavallini G, Scuro LA. *Variations in time of serum pancreatic enzyme levels in chronic pancreatitis and clinical course of the disease*. Int J Pancreatol 1991; 8: 279-287.
- 13) Bernades P, Baetz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. *Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients*. Dig Dis Sci 1992; 37: 340-346.
- 14) Bhatnagar A, Wig JD, Majumdar S. *Immunological findings in acute and chronic pancreatitis*. ANZ J. Surg. 2003; 73: 59-64.
- 15) Braganza JM. *A framework for the aetiology of chronic pancreatitis*. Digestion 1998; 59: 1-12.
- 16) Calderon-Attas P, Furnelle J, Christophe J. *In vitro effects of ethanol and ethanol metabolism in the rat pancreas*. Biochim Biophys Acta 1980; 620: 387-399.
- 17) Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori P, Filippini M. *Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy*. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 880-889.
- 18) Cunha JE, Penteado S, Jukemura J, Machado MC, Baccella T. *Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis*. Pancreatology 2004; 4: 540-550.
- 19) Czako L, Takacs T, Hegyi P, Pronai L, Tulassay Z, Lakner L, Dobronte Z, Boda K, Lonovics J. *Quality of life assessment after pancreatic replacement therapy in chronic pancreatitis*. Can J Gastroenterol 2003; 17: 597-603.
- 20) Delhaye M, Arvanitakis M, Bali M, Matos C, Deviere J. *Endoscopic therapy for chronic pancreatitis*. Scand J Surg 2005; 94: 143-153.
- 21) Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Deviere J. *Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 1096-1106.
- 22) Deshpande V, Chiocca S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. *Autoimmune pancreatitis: A systemic immune complex mediated disease*. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1537-1545.
- 23) Di Magno MJ, Di Magno EP. *Chronic pancreatitis*. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 544-554.

- 24) Di Sebastiano P, Di Mola FF, Büchler MW, Friess H. *Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis*. Dig Dis 2004; 22: 267-272.
- 25) Dite P. *Chronic pancreatitis - a disease we can treat but cannot cure*. Vnitr Lek 2004; 50: 98-102.
- 26) Dominguez-Munoz JE, Pieramico O, Buchler M, Malfertheiner P. *Ratios of different serum pancreatic enzymes in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis*. Digestion 1993; 54: 231-236.
- 27) Draganov P, Toskes PP. *Chronic pancreatitis: controversies in etiology, diagnosis and treatment*. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 649-654; 654-659.
- 28) Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. *Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1350-1354.
- 29) Etemad B, Whitcomb DC. *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments*. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
- 30) Faravelli A, Barisoni L, Parolini D, Carlucci M, Vanzulli A, Del Maschio A. *Fine needle aspiration of pancreatic masses. A study of 81 cases*. Pathologica 1990; 82: 695-705.
- 31) Farkas G, Leindler L, Farkas G Jr, Daroczi M. *Organ-preserving head resection in patients with chronic pancreatitis*. Magy Seb 2004; 57: 279-282.
- 32) Fogartie JA, Adams DB, Vujic I, Stanley JH Jr, Anderson MC. *Splanchnic venous obstruction. A complication of chronic pancreatitis*. Am Surg 1989; 55: 191-197.
- 33) 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 1994; 220: 492-507.
- 34) Frick S, Ebert M, Rückert K. *Chirurgie der chronischen Pankreatitis. Spätergebnisse nach nicht resezierenden Operationen*. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112: 832-837.
- 35) Frick S, Jung K, Rückert K. *Chirurgie der chronischen Pankreatitis. Spätergebnisse nach Resektionsbehandlung*. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112: 629-635.
- 36) Garg PK, Tandon RK. *Survey on chronic pancreatitis in the asia-pacific region*. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 998-1004.
- 37) Gates LK Jr, Ulrich CD 2<sup>nd</sup>, Whitcomb DC. *Hereditary pancreatitis: gene defects and their implications*. Surg Clin North Am 1999; 79: 711-722.

- 38) Giger U, Stanga Z, Delegge MH. *Management of chronic pancreatitis*. Nutr Clin Pract 2004; 19: 37-49.
- 39) Goh KL. *Chronic pancreatitis: aetiology, epidemiology and clinical presentation*. Med J Malaysia 2005; 60: 94-98.
- 40) Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. *Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis*. Gastroenterology 1990; 98: 1577-1581.
- 41) Hartwig W, Werner J, Ryschich E, Mayer H, Schmidt J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. *Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury*. Pancreas 2000; 21: 272-278.
- 42) Heider TJ, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. *The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis*. Ann Surg 2004; 239: 876-882.
- 43) Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, Horster S, Limmer C, Stecker G, Soyka M. *Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study of patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin*. Addiction 2005; 100: 1477-1486.
- 44) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis J, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountfort R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP, European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 252-261.
- 45) Jahrbuch Sucht 2005, Neuland Verlag, Geesthacht.
- 46) Jaster R, Emmrich J. *Molecular characteristics of autoimmune pancreatitis*. Curr Pharm Des 2006; 12: 3781-3786.
- 47) Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis*. World J Surg 2003; 27: 1211-1216.
- 48) Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfertheiner P. *Endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases*. Dig Dis 2002; 20: 120-126.
- 49) Kahl S, Leodolter A, Glasbrenner B, Schulz HU, Malfertheiner P. *Chronische Pankreatitis: Bildgebung und Funktionstests*. Chir Gastroenterol 2001; 17: 288-293.

- 50) Kahlid A, Whitcomb DC. *Conservative treatment of chronic pancreatitis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 943-949.
- 51) Keim V. *Genetics of pancreatitis*. Scand J Surg 2005; 94: 103-107.
- 52) Klöppel G, Sipos B, Lüttges J. *Das Spektrum der chronischen Pankreatitis: Auf dem Weg zur ätiologischen Klassifikation*. Pathologe 2005; 26: 59-66.
- 53) Klöppel G, Maillet B. *The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis*. Virchows Arch 1992; 420: 1-4.
- 54) Koninger J, Friess H, Muller M, Büchler MW. *Duodenum preserving pancreatic head resection in the treatment of chronic pancreatitis*. Roczn Akad Med Białymst 2004; 49: 53-60.
- 55) Lankisch MR, Imoto M, Layer P, Di Magno EP. *The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis*. Mayo Clin Proc 2001; 76: 242-251.
- 56) Lankisch PG. *Natural course of chronic pancreatitis*. Pancreatology 2001; 1: 3-14.
- 57) Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. *Natural course in chronic pancreatitis*. Digestion 1993; 54: 148-155.
- 58) Lara LP, Chari ST. *Autoimmune pancreatitis*. Curr Gastroenterol. Rep. 2005; 7: 110-116.
- 59) Layer P, Keller J. *Chronic pancreatitis: faces, facets and facts*. Swiss Med Wkly 2006; 136: 163-165.
- 60) Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMugno EP. *The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis*. Gastroenterology 1994; 107: 1481-1487.
- 61) Le Marechal C, Chen JM, Le Gall C, Plessis G, Chipponi J, Chuzhanova NA, Ragueneas O, Ferec C. *Two novel severe mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) causes familial and/or hereditary pancreatitis*. Hum Mutat 2004; 23: 205.
- 62) Leodolter A, Kahl S, Dominguez-Mounoz JE, Gerards C, Glasbrenner B, Malfertheiner P. *Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 1335-1338.
- 63) Lerch MM, Albrecht E, Ruthenburger M, Mayerle J, Halangk W, Kruger B. *Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis*. Pancreas 2003; 27: 291-296.



- 64) Lesi C, Melzi D' Eril GV, Pavesi F, Scandellari A, Faccenda F, Grazia Casertano M, Savoia M, Zoni L, Peppi M. *Clinical significance of serum pancreatic enzymes in the quiescent phase of chronic pancreatitis*. Clin Biochem 1985; 18: 235-238.
- 65) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Di Magno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 673-685.
- 66) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Di Magno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. N Engl J Med 1993; 328: 1433-1437.
- 67) Mahlke R, Lubbers H, Lankisch PG. *Diagnosis and therapy of chronic pancreatitis*. Internist 2005; 46: 145-156.
- 68) Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, Di Magno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Frulloni L, Ammann RW. *Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis*. Gut 2005; 54: 510-514.
- 69) Mangold G, Neher M, Oswald B, Wagner G. *Ergebnisse der Resektionsbehandlung der chronischen Pankreatitis*. Dtsch Med Wochenschr 1977; 102: 229-234.
- 70) Mann O, Izbicki JR. *Customized strategy in chronic pancreatitis*. Scand J Surg 2005; 94: 154-160.
- 71) Mayerle J, Stier A, Lerch MM, Heidecke CD. *Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment*. Chirurg. 2004; 75: 731-747.
- 72) Moller-Petersen J, Pedersen JO, Pedersen NT, Andersen BN. *Serum cathodic trypsin-like immunoreactivity, pancreatic lipase and pancreatic isoamylase as diagnostic tests of chronic pancreatitis or pancreatic steatorrhea*. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 287-296.
- 73) Monkemuller KE, Kahl S, Malfertheiner P. *Endoscopic therapy of chronic pancreatitis*. Dig Dis 2004; 22: 280-291.
- 74) Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N. *Smoking, coffee and pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 731-738.
- 75) Mössner J, Keim V. *Therapie der chronischen Pankreatitis*. Internist 2003; 44: 1515-1523.
- 76) Mössner J. *Konservative Therapie der chronischen Pankreatitis*. Chir Gastroen-

- terol 2001; 17: 294-302.
- 77) Mössner J. *Chronische Pankreatitis*. Internist 2000; 41: 576-587.
  - 78) Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. *Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male japanese alcoholics*. J Gastroenterol 2004; 39: 879-887.
  - 79) Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. *Opioid treatment of painful chronic pancreatitis*. Int J Pancreatol 2000; 27: 235-240.
  - 80) Ockenga J, Jacobs R, Kemper A, Benschop RJ, Schmidt RE. *Lymphocyte subsets and cellular immunity in patients with chronic pancreatitis*. Digestion 2000; 62: 14-21.
  - 81) Okazaki K. *Clinical relevance of autoimmune-related pancreatitis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 365-378.
  - 82) Perusicova J. *Diabetes mellitus in chronic pancreatitis*. Vnitr Lek 2004; 50: 375-378.
  - 83) Sahin-Toth M. *Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen*. Biochem Biophys Res Commun 2000; 19: 286-289.
  - 84) Sarles H, Bernard JP, Gullo L. *Pathogenesis of chronic pancreatitis*. Gut 1990; 31: 629-632.
  - 85) Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. *The pancreatitis classification of Marseille, Rome 1988*. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 641-642.
  - 86) Sarles H. *Pancreatitis: Symposium of Marseille, 1963*. Basel, Switzerland: Karger, 1965.
  - 87) Sarner M, Cotton PB. *Classification of pancreatitis*. Gut 1984; 25: 756-759.
  - 88) Sarner M, Cotton PB. *Definitions of acute and chronic pancreatitis*. Clin Gastroenterol 1984; 13: 865-870.
  - 89) Sato T, Miyashita E, Matsuno S, Yamauchi H. *The role of surgical treatment for chronic pancreatitis*. Ann Surg 1986; 203: 266-271.
  - 90) Schneider A, Singer MV. *Conservative treatment of chronic pancreatitis*. Schweiz Rundsch Med Prax 2005; 94: 831-838.
  - 91) Secknus R, Mössner J. *Inzidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland*. Chirurg. 2000; 71: 249-252.

- 92) Seican A, Tantau M, Grigorescu M, Mocan T, Seicean R, Pop T. *Mortality risk factors in chronic pancreatitis*. J Gastrointest Liver Dis 2006; 15: 21-26.
- 93) Seican A, Grigorescu M, Tantau M, Dumitrascu DL, Pop D, Mocan T. *Pain in chronic pancreatitis: assessment and relief through treatment*. Rom J Gastroenterol 2004; 13: 9-15.
- 94) Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S, Study Group of Loxiglumide in Japan. *Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-a-receptor-antagonist (Loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan*. Pancreas 2002; 25: 1-5.
- 95) Sidhu SS, Tandon RK. *The pathogenesis of chronic pancreatitis*. Postgrad Med J 1995; 71: 67-70.
- 96) Sidhu SS, Shah P, Prasanna BM, Srikanta SS, Tandon RK. *Chronic calcific pancreatitis of the tropics (CCPT): Spectrum and correlates of exocrine and endocrine pancreatic dysfunction*. Diabetes Res Clin Pract 1995; 27: 127-132.
- 97) Simon P, Mayerle J, Weiss FU, Schnekenburger J, Domschke W, Lerch MM. *Chronische Pankreatitis: Pathogenese, molekulare Pathophysiologie und genetische Veränderungen*. Chir Gastroenterol 2001; 17: 278-281.
- 98) Singer MV, Gyr K, Sarles H. *Revised classification of pancreatitis: Report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984*. Gastroenterology 1985; 89: 683-685.
- 99) Singh VV, Toskes PP. *Medical therapy for chronic pancreatitis pain*. Curr Gastroenterol Rep 2003; 5: 110-116.
- 100) Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. *Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of the past theories and recent developments*. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 2256-2270.
- 101) Suissa A, Yassin K, Lavy A, Lachter J, Chermech I, Karban A, Tamir A, Eliakim R. *Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study*. Hepatogastroenterology 2005; 52: 352-355.
- 102) Talamini G. *Duodenal acidity may increase the risk of pancreatic cancer in the course of chronic pancreatitis: An etiopathogenetic hypothesis*. JOP 2005; 10: 122-127.
- 103) Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G,

- Pederzoli P. *Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. Dig Dis Sci 1999; 44: 1303-1311.
- 104) Tandon RK, Gark PK. *Tropical pancreatitis*. Dig Dis 2004; 22: 258-266.
- 105) Teich N, Keim V, Mossner J. *Clinical implications of genetic risk factors of chronic pancreatitis*. Internist 2005; 46: 123-130.
- 106) Teich N, Keim V. *Pathogenetic concepts of chronic pancreatitis*. Zentralbl Chir. 2001; 126: 884-888.
- 107) Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, Blum HE, Becker M. *Mutations of the serine protease inhibitor, kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1133-1137.
- 108) Vasilescu C, David L, Stanciu O, Tudor S. *Frey operation-valuable alternative in the surgical treatment of chronic pancreatitis*. Chirurgia (Bucur) 2004; 99: 189-192.
- 109) Vazquez SE, Wiesema MJ: *The role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging and management of pancreatic diseases states*. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2: 125-132.
- 110) Weber SM, Rikkers LF. *Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis*. World J Surg 2003; 27: 1271-1274.
- 111) Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. *Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin*. Endoscopy 1993; 25: 555-564.
- 112) Whitcomb DC. *Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2004; 1: 46-52.
- 113) Wilson JS, Apte MV. *Role of metabolism in alcoholic pancreatitis*. Pancreas 2003; 27: 311-315.
- 114) Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. *Alcohol-induced pancreatic injury, evolution of pathogenetic theories*. Int J Pancreatol 1989; 4: 233-250.
- 115) Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. *Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis*. Nat Genet 2000; 25: 213-216.

## 9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der digitalen Version entfernt.

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen

2006: Posterpräsentation beim Deutschen Pankreasclub 2006 in der Hansestadt Greifswald

Titel: *Gefäßkomplikationen bei chronischer Pankreatitis*

2007: Posterpräsentation und Abstractpublikation beim 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden

Titel: *Gefäßverschlüsse im Verlauf der alkoholinduzierten und der idiopathischen chronischen Pankreatitis*

Ehler J, Holle A, Liebe S, Emmrich J. *Gefäßverschlüsse im Verlauf der alkoholinduzierten und der idiopathischen chronischen Pankreatitis*. Med Klin 2007; 102 (4): A102.

## 10 Danksagung

Herrn Professor Emmrich danke ich für die Vergabe des Promotionsthemas, sowie für die Betreuung der Dissertation inklusive der tatkräftigen Unterstützung bei der Realisierung der Posterpräsentationen und des Abstractentwurfes.

Besonderer Dank gilt auch Frau Helga Krenz, Diplommathematikerin des Instituts für Medizinische Informatik und Biometrie. Sie unterstützte die statistische Auswertung und Bewertung der Ergebnisse engagiert.

Ebenfalls dürfen die Mitarbeiter des Krankenhausarchivs der Klinik für Innere Medizin, sowie der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock nicht unerwähnt bleiben. Auch Sie halfen schnell und unkompliziert bei der Aufarbeitung der Patientenakten.

Größte Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle aber auch meinen Eltern für das Ermöglichen meines Medizinstudiums sowie für das ausführliche Korrekturlesen entgegenbringen.

Meine Verlobte Stephanie Schell-Dieckel galt mir immer als Vorbild bei der Ausarbeitung der Daten und verdient ausgesprochene Anerkennung für die vielen Hinweise und Verbesserungsvorschläge.

Für die Hilfestellungen bei der Formatierung der Arbeit bin ich Christian Bartels ausgesprochen zu Dank verpflichtet.

## **11 Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist. Diese Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen zur Illustration kopiert wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.