Universität Rostock

Traditio et Innovatio

Abteilung für Gastroenterologie

Klinik II

Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der chronischen Pankreatitis

Inauguraldissertation

zur Erlangung

des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

Vorgelegt von

Saskia Juliane Härtwig,

geb. am 16.06.1982 in Burgstädt

November 2010, Rostock

urn:nbn:de:gbv:28-diss2011-0156-8

Dekan:	Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger
Betreuer:	Prof. Dr. med. Jörg Emmrich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Robert Jaster, Universitätsklinik Rostock
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Bettina M. Rau, Universitätsklinik Rostock
3. Gutachter:	Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Schulz, Universitätsklinik Magdeburg
Verteidigung:	25.10.2011

Inhaltsverzeichnis

1 Zielstellung der Arbeit 1
2 Einleitung 3
2.1 Definition 3
2.2 Klassifikation 3
2.3 Epidemiologie 5
2.4 Ätiologie 5
2.5 Pathogenese 7
2.6 Symptomatik und Komplikationen 9
2.7 Diagnostik 11
2.8 Therapie 14
2.8.1 Therapie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz 15
2.8.2 Therapie der Schmerzen 15
3 Material und Methodik 18
3.1 Definitionen 18
3.2 Datenerhebung 19
3.3 Statistische Datenauswertung 24
4 Ergebnisse 25
4.1 Verlauf der chronischen Pankreatitis 25
4.1.1 Anamnese 25
4.1.1.1 Genese der Erkrankung 25
4.1.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung 26
4.1.1.5 Medikamentenstatus 27
4.1.1.6 Akute Entzündungsschübe 28
4.1.1.7 Alkohol- und Nikotinanamnese 28
4.1.2 Diagnostik 30
4.1.2.1 Bildgebende Verfahren 30
4.1.2.3 Laboruntersuchungen 30
4.1.3 Komplikationen 33
4.1.3.1 Schmerzen 33
4.1.3.2 Pankreopriver Diabetes mellitus 34
4.1.3.3 Pathomorphologische Befunde 35

4.1.3.4 Pankreaspseudozysten ... 36
4.1.3.5 Begleiterkrankungen ... 36
4.1.3.6 Letalität ... 37
4.1.4 Gefäßthrombosierungen ... 37
4.1.5 Operationen ... 38
4.1.5.1 Häufigkeit, Indikation und Zeitpunkt von Operationen ... 38
4.1.5.2 Operationsmethoden ... 39
4.2 Verlauf der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis im Vergleich zur idiopathischen chronischen Pankreatitis ... 41
4.2.1 Anamnese ... 41
4.2.1.1 Geschlechtsverteilung ... 41
4.2.1.2 Alter bei Erkrankungsbeginn ... 41
4.2.1.3 Akute Entzündungsschübe vor und nach Diagnosestellung ... 42
4.2.2 Komplikationen ... 43
4.2.2.1 Schmerzen ... 43
4.2.2.2 Pankreopriver Diabetes mellitus ... 44
4.2.2.3 Pankreaspseudozysten ... 44
4.2.2.4 Begleiterkrankungen ... 45
4.2.4 Operationen ... 47
4.2.4.1 Operationshäufigkeit und Indikation ... 47
4.2.4.2 Operationszeitpunkt ... 48
4.2.4.3 Postoperativer Verlauf ... 50
4.3 Verlauf der hereditären chronischen Pankreatitis ... 51
4.4 Verlauf der Autoimmunpankreatitis ... 52
5 Diskussion ... 53
5.1 Diskussion der Methodik ... 53
5.1.1 Datenerfassung ... 53
5.1.1.2 Diagnostik ... 55
5.1.1.3 Komplikationen ... 56
5.1.1.4 Gefäßthrombosierungen ... 57
5.1.1.5 Operationen ... 58
5.2 Eigene Ergebnisse ... 60
5.2.1 Anamnese ... 60
5.2.1.1 Krankheitsgenese ... 60

5.2.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung 61
5.2.1.3 Alkohol- und Nikotinanamnese 62
5.2.1.4 Akute Entzündungsschübe 63
5.2.2 Laborparameter 64
5.2.3 Komplikationen 65
5.2.3.1 Schmerzen 65
5.2.3.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz 68
5.2.3.4 Pankreaskalzifikationen 69
5.2.3.6 Leberzirrhose und chronische Pankreatitis 70
5.2.3.7 Maligne Entartung 71
5.2.4 Gefäßthrombosierungen 72
5.2.5 Operationen 74
5.2.5.1 Operationshäufigkeit und Operationsindikation 75
5.2.5.2 Operationszeitpunkt und postoperativer Verlauf 76
5.3 Hinweise für die Fortsetzung der Datenerhebung 79
6 Zusammenfassung 81
7 Thesen zur Dissertation 84
Abkürzungsverzeichnis I
Literaturangaben II
Lebenslauf XIII
Danksagung XV
Selbständigkeitserklärung XVI

1 Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Verlauf der chronischen Pankreatitis (CP) unter dem Einfluss von Krankheitsätiologie, Komplikationen und therapeutischen Interventionen zu analysieren. Dabei wurden auch Diagnostik und Prognosefaktoren berücksichtigt.

Wenn man die Literatur zur CP in den letzten Jahren überblickt, deuten sich drei Probleme an:

- Es gibt kein allgemein anerkanntes Klassifikationssystem. Trotz Fortschritte in Genetik, Zell- und Molekularbiologie sind viele Fragen und Zusammenhänge zu Ätiologie und Pathogenese offen geblieben.
- Bis auf die alkoholinduzierte chronische Pankreatitis (AICP) stellen andere Ätiologien seltene Krankheitsbilder dar, wodurch Fallzahlen in Studien meist gering bleiben und somit Aussagen nur tendenziell getroffen werden können.
- Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf vollziehen sich über viele Jahre, so dass klinische Studien wegen des langen Beobachtungszeitraumes kaum durchzuführen sind.

Aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas ist es schwierig und nicht komplikationslos, Pankreasgewebe zu gewinnen. Wegen der in der Regel fehlenden therapeutischen Konsequenzen gibt es keine klinische Indikation für eine Biopsie. Um dennoch mehr Erkenntnisse über Ätiologie, Pathogenese und Krankheitsprogress zu gewinnen, ist eine sorgfältige Planung von prospektiven Langzeitstudien notwendig.

In der Literatur findet man nur wenige Langzeitstudien. In diesen Langzeitstudien besteht die Datengrundlage aus einem Patientengut aus den 60er, 70er und 80er Jahren. Seitdem haben sich diagnostische und therapeutische Möglichkeiten wesentlich verbessert.

Deshalb wurde im Jahr 2004 an der Universität Rostock eine neue langfristige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer Pankreatitis begonnen. Insbesondere sollten in dieser Studie die erhobenen Daten in Beziehung zur Genese der chronischen Pankreatitis gesetzt werden.

Die Arbeit sollte sich auf folgende Fragen konzentrieren:

1. Wie ist die Genese- sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in Rostock?

2. Welche Komplikationen entstehen und wie häufig sind diese?

3. Welche Bedeutung haben im Besonderen Gefäßthrombosierungen?

4. Wann, wie häufig und mit welcher Indikation werden chirurgische Behandlungen erforderlich?

5. Gibt es anhand der Patienten Unterschiede zu Ergebnissen bisher durchgeführter Verlaufsstudien zur chronischen Pankreatitis?

2 Einleitung

2.1 Definition

Die chronische Pankreatitis ist eine meist schubweise verlaufende, nichtinfektiöse Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Das Leitsymptom ist der gürtelförmige Oberbauchschmerz. Sie kann mit fokalen Nekrosen, entzündlichen Infiltraten, Fibrose des Parenchyms, Steinbildung in den Gängen und Bildung von Pseudozysten einhergehen (87). Die chronische Pankreatitis kann nicht geheilt werden. Meist geht sie mit einem progredienten Funktionsverlust einher, so dass das Endstadium durch Steatorrhoe und Diabetes mellitus geprägt ist (24).

2.2 Klassifikation

Bisher ist es nicht endgültig gelungen, eine für die Klinik befriedigende allgemeine Klassifizierung der chronischen Pankreatitis zu etablieren. Bisherige Klassifikationssysteme sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Wissenschaftler und Kliniker sind mit folgenden Problemen konfrontiert (7, 23, 108):

- Aufgrund einer unzugänglichen Lokalisation im retroperitonealen Raum ist es schwierig, pankreatisches Gewebe zur histologischen Aufarbeitung zu gewinnen.
- Vor allem im Frühstadium der Erkrankung korrelieren morphologische Veränderungen nur wenig mit funktionellen Beeinträchtigungen des Pankreas.
- Nicht immer sind in der Endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatiko-Graphie (ERCP) gesehene Veränderungen an das Vorhandensein einer chronischen Pankreatitis gebunden. Ursachen liegen in einer Abhängigkeit vom Untersucher, Veränderungen im Alter sowie persistierende Veränderungen nach durchgemachter akuter Pankreatitis.

In Marseille fand 1963 das erste internationale Treffen zur Klassifizierung der Pankreatitis statt (105). 1984 und 1988 folgten weitere Treffen (103, 113). Die Teilnehmer unterschieden prinzipiell zwei verschiedene Formen: akute und

chronische Pankreatitis. Die Unterteilung basierte auf histologischen Grundlagen, so dass diese im klinischen Alltag nur begrenzt anwendbar war.
Die Bildgebung fand 1983 in Cambridge Eingang in die Klassifizierung der chronischen Pankreatitis. Sie bezog sich vor allem auf den Schweregrad der Erkrankung (106, 107).

Klassifikationssysteme der chronischen Pankreatitis	
Marseille 1963 (105)	4 Formen der Pankreatitis: akute Pankreatitis, rezidivierende akute Pankreatitis, chronisch rezidivierende Pankreatitis, chronische (primär schmerzlose) Pankreatitis
Cambridge 1983 (106, 107)	Akute und chronische Pankreatitis, Einteilung nach dem Schweregrad anhand der Bildgebung (US, CT, ERCP)
Marseille 1984 (113)	Akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, chronisch-obstruktive Pankreatitis
Marseille-Rom 1988 (103)	Akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis (2 Subtypen: chronisch-kalzifizierende Pankreatitis und chronisch entzündliche Pankreatitis), chronisch-obstruktive Pankreatitis
Clinical staging 1994 (23)	Detaillierte Subklassifizierung der CP, wobei morphologische Formen mit ätiologischen Faktoren in Beziehung gesetzt werden; AICP – Einteilung in 4 Stadien
Japan Pancreas Society 1997 (50)	Einteilung in sichere und wahrscheinliche chronische Pankreatitis
Zürich Workshop 1997 (7)	AICP – Einteilung in sichere und wahrscheinliche CP; Einteilung der AICP in ein Frühstadium und Endstadium
TIGAR-O 2001 (37)	Einteilung nach ätiologischen Risikofaktoren: T - toxisch-metabolisch, I - idiopathisch, G - genetisch, A - autoimmun, R - rezidivierend, O - obstruktiv
ABC grading system 2002 (97)	Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten: A – schmerzlose CP, B – CP mit Schmerzen und ohne Komplikationen, C – CP mit Schmerzen und mit Komplikationen; Subklassifizierung 0 – 3 anhand der Pankreasfunktion
Manchester system 2006 (12)	Einteilung der CP nach klinischen Gesichtspunkten: mild – moderat – Endstadium
M-ANNHEIM Klassifikation 2007 (108)	Vereint bisherige Klassifikationen: Ätiologie, klinisches Stadium (asymptomatisch – symptomatisch) und beinhaltet ein Punktesystem, aus dem der Schweregrad der CP berechnet wird

Tabelle 1:Verschiedene Klassifikationen der chronischen Pankreatitis

Seit dem Jahr 2001 war eine ätiologische Klassifikation, die so genannte TIGAR-O-Klassifikation verfügbar. Erstmals fanden genetische Risikofaktoren und Autoimmunkrankheiten Berücksichtigung (37).

Die neueste Klassifizierung der chronischen Pankreatitis ging von der Annahme aus, dass die Erkrankung durch das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren entsteht. So erhielt das System seinen Namen: M-ANNHEIM (108). Die Buchstaben stehen für: M – Multiple Risikofaktoren, A – Alkoholkonsum, N – Nikotinkonsum, N – Ernährungsfaktoren (nutritional factors), H – Heriditäre Faktoren, E – Efferente Pankreasgangveränderungen, I – Immunologische Faktoren, M – Sonstige und seltene metabolische Faktoren (miscellaneous and rare metabolic factors). Für die Berechnung des Schweregrades der CP wurde ein Punktesystem eingeführt, dass klinische Symptome, Behandlungsmöglichkeiten, Pankreasmorphologie und Komplikationen berücksichtigt. Im Rahmen dieser Klassifizierung sollte die Möglichkeit geschaffen werden, den Zusammenhang verschiedener Risikofaktoren und den Verlauf der CP zu erforschen.

2.3 Epidemiologie

Ältere Studien aus Kopenhagen, den USA und Mexiko City geben eine ähnliche Inzidenz von ungefähr 4 / 100000 Einwohner pro Jahr und eine Prävalenz von circa 13 / 100000 Einwohnern an (37). Vermutlich sind durch Verbesserung der Sensitivität von diagnostischen Tests Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der chronischen Pankreatitis in neueren Studien höher. In einer epidemiologischen Erhebung aus Japan im Jahr 1994 wurde die Prävalenz auf 32 / 100000 Einwohner geschätzt (78). Eine andere retrospektive epidemiologische Studie aus der Region Lüneburg errechnete eine jährliche Inzidenz von 6,4 / 100000 Einwohner (69). 2006 präsentierten Lévy et al. die erste prospektive epidemiologische Studie für gesamt Frankreich. Die jährliche Inzidenz betrug 7,7 / 100000 Einwohner und die Prävalenz 26,4 / 100000 Einwohner (76).

2.4 Ätiologie

Mit 55 – 80% ist die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis in industriellen Ländern der Alkoholkonsum (37). Auf klinischer Beobachtung basierend wird allgemein ein Konsum von 80 g Alkohol pro Tag (für Frauen weniger) über mehrere Jahre als ausreichend angesehen um eine AICP zu entwickeln (7). In einer Arbeit aus dem Jahr 1978 konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko für die

Entwicklung einer chronischen Pankreatitis mit der täglich eingenommenen Alkoholmenge steigt, ohne dass eine Toxizitätsschwelle festgelegt werden konnte (36). Obwohl Alkohol einer der Hauptursachen für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis ist, ist immer noch unklar warum nur 10% aller Alkoholiker an einer Pankreatitis erkranken (45). Die geringe Häufigkeit einer Pankreatitis unter starken Trinkern lässt darauf schließen, dass noch andere, bisher unerkannte Umwelt- und / oder genetische Faktoren von Bedeutung sind (27,109, 124).

Die zweithäufigste Entität der chronischen Pankreatitis stellt mit circa 10 – 30% die idiopathische chronische Pankreatitis dar (73). Das heißt eine Ursache für die Krankheitsentstehung ist nicht zu fassen.
Layer et al. unterscheiden zwei Formen der idiopathischen chronischen Pankreatitis (ICP): eine juvenile ICP mit einem Krankheitsbeginn unter 35 Jahren und eine senile ICP mit einem Krankheitsbeginn über 35 Jahren (73). Beide unterscheiden sich in ihrem natürlichen Verlauf (73).

Ursache	Beispiele
Alkoholabusus	AICP – circa 55 - 80%
Idiopathisch	Juvenile und senile ICP, Tropische Pankreatitis
Autoimmun	Isolierte Autoimmunpankreatitis und mögliche Assoziation mit weiteren Autoimmunerkrankungen
Genetisch	Mutation des kationischen Trypsinogens PRSS1 (R122H, N29I, A16V), Mutation des pankreatischen Trypsininhibitorgens SPINK1 (N34S), verschiedene Mutationen des CFTR-Gens
Obstruktiv	Pankreas divisum, Sphinkter Oddi Dysfunktion, Pankreasgangobstruktion und –narben, Duodenaldivertikel
andere	Rauchen, Hyperkalzämie, Hyperparathyreodismus, Hyperlipidämie, chronische Urämie, Medikamente, Toxine, Radiotherapie, abdominelles Trauma, Virusinfekte

Tabelle 2: Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Kurz soll noch auf zwei seltene Entitäten der chronischen Pankreatitis eingegangen werden: die hereditäre Pankreatitis und die Autoimmunpankreatitis. Letztere zeichnet sich durch ihre spezielle Pathologie, immunologische Besonderheiten, ihr klinisches Bild und ihr therapeutisches Ansprechen auf Steroide aus (29, 55, 60).
Veränderungen im kationischen Trypsinogen, welches durch das PRSS1 Gen (Protease Serine 1) kodiert wird, spielen eine wichtige Rolle bei Patienten mit HCP.

Allerdings erkrankt in Familien, in denen eine Trypsinogenmutation vererbt wird, nicht jeder Mutationsträger an einer CP (123). Weitere Risikofaktoren sind Mutationen des SPINK1 Gens (Serin-Proteasen-Inhibitor vom Kasal-Typ) und mehrere verschiedene Mutationen des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Gens. Tabelle 3 gibt einen Einblick über die Häufigkeitsverteilung verschiedener Mutationen. Der Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und Umweltfaktoren ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung.

Klinische Charakteristik der CP	Anteil aller Patienten	Typ der Mutation	Mit Mutation	Ohne Mutation
Autosomal-dominant	1%	PRSS1: R122H, N29I	70 - 80%	10 - 20%
Familiär	3%	PRSS1: R122H, N29I PRSS1: A16V SPINK1: N34S Andere SPINK1 Mutationen	15% <5% 30% 5%	50%
Sporadisch	20%	PRSS1: R122H, N29I PRSS1: A16V SPINK1: N34S CFTR: verschiedene	<1% <5% 20 - 40% 20 - 40%	15 - 50%
Alkoholisch	75 - 80%	SPINK1: N34S CFTR: verschiedene	5% 10%	85%
Pankreas divisum	3%	CFTR: verschiedene	20%	80%
Tropische CP	?	SPINK1:N34S	50%	50%

Tabelle 3: Mutationen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit von der Ätiologie (modifiziert nach 58)

2.5 Pathogenese

Die chronische Pankreatitis ist eine Erkrankung mit entzündlich-fibrosierender Genese, die durch Schädigungen der interstitiellen, duktalen und / oder azinären Zellen ausgelöst wird (61). Das Verständnis der pathogenetischen Vorgänge ist nach wie vor lückenhaft. Mehrere in der Vergangenheit favorisierte Hypothesen haben sich nicht verifizieren lassen (123). Zu den traditionellen Konzepten der Pathogenese gehören folgende Hypothesen:

- Toxisch-metabolische Hypothese von Bordalo et al. (17)
- Detoxifikations- oder oxidativer Stress Hypothese von Braganza et al. (18, 19)

- Obstruktionshypothese von Sarles et al. (102, 104)
- Nekrose-Fibrose-Sequenz von Klöppel et al. (62)

Die toxisch-metabolische Hypothese besagt, dass chronische Alkoholeinwirkung die Azinuszelle direkt schädigt. Es kommt zu einer Ablagerung von Lipiden im Zytoplasma der Azinuszelle, mit fettiger Degeneration, Zellnekrose und ausgedehnter Fibrose. Bisher konnte nicht bewiesen werden, ob eine „Steatopankreatitis“ ein tatsächlicher Vorläufer einer Pankreasfibrose ist oder ob sie vielmehr eine parallel verlaufende (reversible) Läsion darstellt (17, 112, 117).

Die von Braganza et al. aufgestellte Detoxifikations- oder auch oxidativer Stress-Hypothese beinhaltet, dass eine alkoholgeschädigte Leber keine ausreichende Entgiftung mehr gewährleisten kann, so dass nicht eliminierte freie Radikale die Azinuszellen schädigen. Die aus untergegangenen Azinuszellen ins Interstitium freigesetzten Verdauungsenzyme können somit eine chronische Entzündung unterhalten (19, 112). Es wurde nie bewiesen, dass oxidativer Stress die Erkrankung auslösen kann. Vielmehr scheint er das Ergebnis chronischer Entzündung zu sein (111, 117).

Bei der Protein-Plug- oder auch Obstruktionshypothese handelt es sich um eine durch Alkohol induzierte Störung der Zusammensetzung des Pankreassekretes. Dadurch sollen in den Azini und kleinen Gängen Proteinpfröpfe entstehen. Diese verlegen den Abfluss des Sekrets und unterhalten eine chronische Entzündung (102). Allerdings werden Proteinplugs nicht bei allen chronischen Pankreatitiden gefunden, insbesondere nicht im frühen Krankheitsstadium (8, 117).

Eine formale Beschreibung der durch rezidivierende Entzündungsschübe induzierten Narbenbildung wurde von Klöppel et al. mit der Nekrose-Fibrose-Sequenz gegeben (62). Ausgelöst durch die immer wieder auftretenden autodigestiven Nekrosen und deren Resorption durch Makrophagen, kommt es zur Entwicklung einer Fibrose, die zuerst inter/perilobulär auftritt und erst später auch die Lobuli erfasst. Die Veränderungen verursachen weitere akute Schübe und führen somit zum progredienten Organuntergang (61, 123). In einer Langzeitstudie von Cavallini et al. hingegen hatten nur 8% aller Patienten eine schwere akute Pankreatitis vor

Krankheitsbeginn durchlaufen. Daraus schlossen die Autoren, dass das Nekrose-Fibrose-Konzept nur bedingt anwendbar sei (22).

Ein neues Pathogenesekonzept stellt die von Whitcomb et al. präsentierte SAPE – Sentinal Acute Pancreatitis Event – Hypothese dar (127). Dieses Konzept beinhaltet neue Erkenntnisse über molekulare und zelluläre Pathogenesemechanismen und vereint bisherige Pathogenesekonzepte. Verschiedene Ätiologien finden in einer „pathogenetischen Endstrecke“ zusammen (117).
Nach diesem Modell rekrutiert und aktiviert die erste („sentinel“) akute Entzündung des Pankreas Immun- und Pankreasstellatzellen, die entscheidend für die Entwicklung einer chronischen Entzündung und Fibrose sind. Zu diesem Zeitpunkt kann mit einer Behebung der Ursache eine Heilung erreicht werden. Bei andauernder Zytokinsekretion produzieren aktivierte Pankreasstellatzellen weiterhin Kollagene und legen damit die Grundlage für Pankreasfibrose und chronische Pankreatitis (33, 126).

Zusammenfassend scheinen folgende Faktoren bei der Pathogenese einer Pankreasfibrose eine Rolle zu spielen (117):

1. chronisch-entzündliche Zellinfiltration (zum Beispiel mononukleäre Zellen)
2. Freisetzung von Zytokinen (vor allem TGF-β1) durch Entzündungszellen
3. Reaktion der Pankreasstellatzellen auf Zytokine und zusätzlichen Faktoren wie Alkohol und seiner Metabolite sowie oxidativen Stress
4. Kollagenablagerung durch die aktivierten Pankreasstellatzellen.

2.6 Symptomatik und Komplikationen

Die chronische Pankreatitis ist eine progrediente Erkrankung, die durch folgende Parameter charakterisiert wird:

- Symptomatik: Abdominelle Scherzen, Steatorrhoe, Gewichtsverlust
- Morphologie: Verkalkungen, Pankreasgangunregelmäßigkeiten
- Funktion: Maldigestion, Diabetes mellitus.

Schmerzen sind typischerweise diffus im mittleren Oberbauch lokalisiert und können in den Rücken ausstrahlen. Oftmals verstärken sie sich postprandial (28). Das Schmerzprofil kann durch die drei klinisch definierten Variablen Frequenz, Dauer und Schweregrad charakterisiert werden (79). Ammann et al. unterscheiden bei der AICP Schmerzen vom Typ A und vom Typ B (5). Der Schmerz vom Typ A ist vor allem im Frühstadium der AICP wieder zu finden und zeichnet sich durch kurze Schmerzepisoden (meist kürzer als 10 Tage) und langen scherzfreien Intervallen (bis zu über einem Jahr) aus. Hingegen sind Schmerzen vom Typ B durch Dauerschmerzen an 2 Tagen und mehr pro Woche über ein Zeitintervall von mindestens 2 Monaten definiert (5, 79). Des Weiteren wird eine primär schmerzlose chronische Pankreatitis abgegrenzt. Bei Patienten mit AICP ist sie mit unter 10% selten vertreten. Hingegen kann bei Patienten mit seniler ICP das klinische Bild in ungefähr 50% schmerfrei verlaufen (4, 6).
Eine umstrittene Hypothese, die den Zusammenhang zwischen Schmerz und Pankreasfunktion wiedergibt, ist die so genannte „burnout“-Hypothese, zu Deutsch das „Ausbrennen“ der Bauchspeicheldrüse. In einer prospektiven Langzeitstudie beobachteten Ammann et al., dass mit merklicher Verschlechterung der Pankreasfunktion und mit Zunahme von Kalzifikationen ein Nachlassen der Schmerzen bei Patienten mit AICP eintrat (4). Andere fanden nur einen begrenzten Einfluss von Pankreasfunktion und Morphologie auf den Schmerzverlauf (65).
Der Schmerzverlauf kann im Einzelnen nicht vorausgesagt werden (5, 6, 67). Im späten Stadium der CP kommt es unabhängig von chirurgischen Eingriffen bei 50 - 80% der Patienten zu einem teilweisen bis vollständigen Nachlassen der Schmerzen (6). Circa 50% der Patienten brauchen weder eine chirurgische, noch eine endoskopische Intervention (6).

Zur exokrinen Funktion des Pankreas gehört die Produktion von Verdauungsenzymen, vornehmlich Chymotrypsin, Amylase und Lipase. Erst bei einer Zerstörung des Organs von etwa 90% kommt es zur Steatorrhoe (57).
Liegt eine endokrine Insuffizienz vor, so handelt es sich um einen pankreopriven Diabetes. Nicht nur die Insulinproduktion, sondern auch die Gegenregulation durch zum Beispiel Glucagon ist gestört. Dies führt zu einer schwierig einstellbaren Stoffwechsellage. Das Risiko von Hypoglykämien ist erhöht (57, 93).

Etwa 30 - 60% aller Patienten entwickeln Komplikationen (87). Dazu zählen Pseudozysten, Abszesse, Strikturen des Ductus hepatocholedochus, Ikterus, Pankreasgangsteine, Kompression von Magen, Duodenum oder Kolon, Pankreasfisteln und Pleuraerguss oder Aszites, Venenthrombosen und gastrointestinale Blutungen, Pseudoaneurysmen (v.a. der Arteria splenica) und Folgen eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen. Eine weitere wichtige Komplikation ist das Pankreaskarzinom.
Patienten mit chronischer Pankreatitis haben eine 16fach höhere Malignominzidenz als Kontrollen (59). Das kumulative Risiko für ein Pankreaskarzinom beträgt 20 Jahre nach Diagnosestellung einer CP 4.0% (81). Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis haben ein wesentlich höheres Risiko, das ebenfalls mit der Krankheitsdauer ansteigt. 20 Jahre nach Beginn der Symptomatik bei HCP beträgt das kumulative Risiko für ein Pankreaskarzinom 1,5% und nach 70 Jahren 44% (51).

2.7 Diagnostik

Nach wie vor ist es schwierig eine chronische Pankreatitis zu diagnostizieren. Oft vergehen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnose viele Monate, mitunter Jahre (22, 66, 70). Häufig wird die Diagnose anlässlich eines akuten Schubes gestellt (57).

Bei der Erhebung der Anamnese wird das Beschwerdebild erfragt und auf ätiologische Risikofaktoren geachtet. Beginnt die Krankheit unter dem 30. Lebensjahr und wird ein Alkoholabusus glaubhaft verneint, sollte eine genetische Testung erfolgen um eine HCP auszuschließen (87).

Es schließen sich eine Labor- und eine Ultraschalluntersuchung an, da diese einfach, schnell und kostengünstig sind.
Eine Laboruntersuchung dient primär dazu, eine akute Entzündung nachzuweisen. Amylase- oder Lipasewerte im Serum (i.S.) können jedoch normal ausfallen, da das zugrunde gegangene Parenchym nicht mehr in der Lage ist, mit einem adäquaten Enzymanstieg zu reagieren (83). Für die Diagnose einer CP sind die Serumenzyme nicht geeignet (34).

Weiterhin kann die Laboruntersuchung einen Hinweis auf eine Cholestase (alkalische Phosphatase (AP), γ-Glutamyltransferase (γ-GT), Gesamtbilirubin) oder eine endokrine Funktionsstörung (Nüchternblutzucker, HbA1c) liefern (83, 87).

Wie groß die Herausforderung ist, eine chronische Pankreatitis zu diagnostizieren, verdeutlicht Tabelle 4. Sie gibt einen Überblick über Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Verfahren

Untersuchungsverfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Transabdomineller Ultraschall	48 - 90	75 - 90
Computertomographie	56 - 95	85 - 90
ERCP	68 - 93	89 - 97
Endosonographie	88 - 100	90 - 100
Elastase-1 im Stuhl	50 - 93	62 - 93
Pankreolauryltest	70 - 82	70 - 87
Sekretin-Pankreozymin-Test	80 - 90	90 - 95

Tabelle 4: Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener Untersuchungsverfahren bei der Diagnostik einer chronischen Pankreatitis. (modifiziert nach 40 und 87)

Der abdominelle Ultraschall ist praktisch ohne Komplikationen durchführbar und bietet eine erste Orientierung über die Organe des Bauchraums. Meist zeigen sich bei dieser Untersuchung bereits Zeichen einer CP wie Verkalkungen, Pankreasgangkaliberschwankungen und Pseudozysten sowie Komplikationen wie Gallengangobstruktion, Duodenalobstruktion und obstruierende Konkremente (57).
Die Röntgenuntersuchung des Abdomens hat ihren Stellenwert fast völlig verloren, da ihre Sensitivität nur gering ist. Der wesentliche Vorteil einer Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) liegt in der unabhängig von Luftüberlagerung übersichtlichen Darstellung des Pankreas. Hauptindikationen sind der Malignomausschluss und der Nachweis von Komplikationen, die im Ultraschall nicht darstellbar waren. Ein weiteres nichtinvasives Verfahren ist die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Sie dient dem Nachweis von Gangveränderungen, wobei im Gegensatz zur ERCP geringe

Gangveränderungen nur unzureichend dargestellt werden (57). Zu den invasiven Nachweisverfahren zählen die ERCP und der Endoskopische Ultraschall (EUS). Beide werden von verschiedenen Autoren als Goldstandartmethode zur morphologischen Darstellung des Pankreas diskutiert (56, 57, 87). Die Befunde der ERCP-, Ultraschall- und CT-Untersuchung finden sich in den morphologischen Kriterien der Cambrige-Klassifikation wieder (87, 106, 107).

Da nur eine unzureichende Korrelation zwischen exokriner Funktion und Pankreasgangveränderungen besteht (66, 83, 87), wird die Pankreasfunktions-prüfung parallel zu anderen diagnostischen Untersuchungen eingesetzt. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, kann man direkte und indirekte Funktionstests unterscheiden. Bei der direkten Untersuchung werden die Bestandteile des Pankreassaftes über eine Duodenalsonde gesammelt und quantitativ bestimmt, während indirekte Methoden über den Nachweis verminderter Enzymkonzentrationen im Stuhl oder Serum oder über die Maldigestion synthetischer Substrate für Pankreasenzyme auf eine verminderte exokrine Pankreasfunktion schließen lassen (87).

Direkte und indirekte Pankreasfunktionstests	
Direkt	Sekretin-Pankreozymin-Test Endoskopischer Sekretintest
Indirekt	Serumtest: • Pankreolauryltest • NBT-PABA-Test Stuhltest: • Elastase-1 • Chymotrypsin • Stuhlgewicht • Stuhlfettanalyse Atemtest: • $^{13}C/^{14}C$ Exhalationstest

Tabelle 5: Pankreasfunktionstests (modifiziert nach 87)

Der Sekretin-Pankreozymin-Test stellt das genaueste Verfahren zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz dar. Da der Test allerdings sehr aufwendig und teuer ist, wird er nur noch in wenigen Zentren eingesetzt (77, 87). Im Gegensatz dazu ist die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl ein sehr einfaches Verfahren. Grenzen liegen in der Erkennung einer leichten exokrinen Dysfunktion. So variiert die Sensitivität im Frühstadium zwischen 0 und 65% (77).

Dennoch sollte auf den Einsatz von Funktionstests nicht verzichtet werden. In einer Arbeit aus dem Jahr 2004 konnte gezeigt werden, dass innerhalb von 10 Jahren nach Krankheitsbeginn 94% aller Patienten bereits eine exokrine Dysfunktion aufwiesen (35). Patienten mit einer unbehandelten Malabsorption verloren signifikant mehr Gewicht als Patienten ohne bzw. mit behandelter Malabsorption (35).

2.8 Therapie

Die Diagnosestellung per se führt nicht zwangsläufig zu einer medikamentösen Therapie (57). Voraussetzung zur Einleitung einer differenzierten Therapie ist die exakte Erfassung des Krankheitszustandes. Nur so können Komplikationen erkannt und Behandlungsziele formuliert werden. Die Tabelle 6 soll einen Überblick über bestehende Therapiemöglichkeiten geben. Eine Heilung der Erkrankung ist allerdings nicht möglich (90).

Therapie	Beispiele
Allgemeinmaßnahmen	Alkohol- und Nikotinabstinenz Ernährung
Medikamentöse Therapie	Analgetika (stufenweise Anpassung) Antidepressiva / Neuroleptika Antidiabetika / Insulin Pankreasenzyme (eventuell mit Protonenpumpenhemmer) Steroidtherapie (bei Autoimmunpankreatitis) Vitaminsubstitution
Endoskopische Therapie	ESWL mit oder ohne Endoskopie Sphinkterotomie Endoprotheseneinlage im DHC und / oder Ductus pancreaticus Transampulläre oder transgastrische Pseudozystendrainage
Denervierungsverfahren	Blockade des Plexus coeliacus Thorakoskopische Splanchniektomie
Chirurgische Therapie	
• **Drainierende Verfahren**	Longitudinale Pankreatikojejunostomie nach Partington-Rochelle oder Puestow
• **Resezierende Verfahren**	Pankreaslinksresektion Pankreaskopfresezierende Verfahren: • Operation nach Kausch-Whipple • Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie • Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion

Tabelle 6: Therapieformen im Überblick; DHC = Ductus hepatocholedochus; ESWL = Extrakorporale Stoßwellen-Lithotrypsie

2.8.1 Therapie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz

Primäres Ziel bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die Wiederherstellung einer ausreichenden Fettverdauung. Die Kohlenhydrat- und Proteinverdauung kann zum Teil von Enzymen des Speichels (Amylase), des Magens (Pepsin) und der Dünndarmmukosa (Peptidasen, Sacharidasen) übernommen werden. Die Fettverdauung ist jedoch weitgehend von der Lipase des Pankreas abhängig (90).
Die Indikation zur Substitution von Pankreasenzymen ist bei einer Steatorrhoe mit einer Stuhlfettausscheidung von in der Regel mehr als 7 g/Tag, dyspeptischen Beschwerden mit starkem Meteorismus oder Diarrhoe gegeben (87). Ein Gewichtsverlust ohne Nachweis einer Steatorrhoe stellt gleichfalls eine Indikation zur probatorischen Enzymtherapie dar (90).
Eine Applikation fettlöslicher Vitamine oder eine fettreduzierte Diät, beziehungsweise eine Gabe von mittelkettigen Fettsäuren sollte nur bei therapierefraktärer schwerer Maldigestion probiert werden. Eine Pankreasdiät gibt es nicht (90).

Die Therapie der endokrinen Insuffizienz kann vorübergehend aus oralen Antidiabetika bestehen. In der Regel muss sie allerdings mit Insulin erfolgen (90), da pathophysiologisch ein absoluter Insulinmangel zugrunde liegt sowie die Gegenregulation durch z.B. Glucagon gestört ist (93). Es gelten somit die Richtlinien der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 (87). Kontraindiziert ist diese Therapieform bei Patienten mit fortgesetztem Alkoholkonsum, da diese wegen einer mangelnden Compliance (unregelmäßiges Essen, nicht kontrollierter Alkoholkonsum, alkoholinduzierte Neuropathie und damit Fehlen einer adrenergen Gegenregulation) besonders hypoglykämiegefährdet sind (57).

2.8.2 Therapie der Schmerzen

Klagt ein Patient mit bekannter chronischer Pankreatitis über Schmerzen, sollte zunächst nach einer Ursache gesucht werden. Am wahrscheinlichsten ist ein weiterer akuter Schub der Erkrankung (57). Andere Möglichkeiten sind Komplikationen und Begleiterkrankungen wie z.B. gastrointestinale Ulcera. Nicht immer lässt sich eine Ursache finden. Schmerzen können heterogenen Ursprungs sein. Noch immer ist der pathophysiologische Hintergrund nicht ausreichend bekannt (83).

Es fehlen prospektive Studien, die verschiedene medikamentöse Therapieformen bei chronischer Pankreatitis vergleichen. Einige Autoren (90, 108) empfehlen die konservative Behandlung des Schmerzes in Anlehnung an das Drei-Stufen-Modell der World Health Oranization (WHO).

Die Therapie sollte mit einer endoskopischen oder chirurgischen Behandlung fortgesetzt werden, wenn man auf diese Art die Ursache beheben kann, wenn die medikamentöse Therapie versagt, wenn die Lebensqualität des Patienten stark beeinflusst und wenn der Patient signifikant unterernährt ist (92). Indikationen für beide Verfahren sind in Tabelle 7 und 8 wieder gegeben.

Indikationen zur chirurgischen Therapie
Nicht beherrschbare Schmerzen
Verdacht auf Pankreaskarzinom
Stenosen des Ductus choledochus communis und / oder des Duodenums
Symptomatische, endoskopisch nicht zu beseitigende große Pankreaspseudozysten
Radiologisch-interventionell nicht beherrschbare Blutungen aus Pseudoaneurysmen oder anderen Gefäßen
Konservativ nicht behandelbare innere Pankreasfisteln

Tabelle 7: Indikation zur chirurgischen Therapie (modifiziert nach 83)

Indikationen zur endoskopischen Therapie
Symptomatische Pankreasgangkonkremente
Symptomatische Pankreaspseudozysten
Pankreasgangdekompression durch Sphinkterotomie oder Einlage von Stents
Symptomatische Gallenwegsstenosen

Tabelle 8: Indikationen zur endoskopischen Therapie

Ein Problem ist das Fehlen objektiver anatomischer Kriterien um eine adäquate Therapieform auswählen zu können (30). Der Langzeiterfolg ist ungewiss, sichere Prädiktoren eines möglichen Ansprechens sind nicht bekannt. Eine Besserung ist meist nur vorübergehend und kann vom natürlichen Verlauf der Erkrankung schlecht abgegrenzt werden (83).

2.9 Prognose

Eine Heilung der chronischen Pankreatitis ist nicht möglich (90). Eine möglichst frühe und effektive Behandlung von Symptomen und Komplikationen können die Lebensqualität des Patienten verbessern (110).
Unabhängig von der Genese der Erkrankung wird das Pankreas durch einen entzündlich-fibrotischen Prozess progredient zerstört (22). Dabei wird der Krankheitsverlauf durch die Ätiologie und Risikofaktoren wie fortgeführter Alkohol- und Nikotinabusus beeinflusst (6, 46, 51, 65, 73, 85, 91, 118).

Nach 20 Jahren Krankheitsdauer sind zwischen 36% und 45% der Patienten verstorben (22, 75, 82). Weniger als 20% der Todesfälle gehen direkt auf eine chronische Pankreatitis als Todesursache zurück (6, 75). Patienten mit CP haben eine 3,6fach höhere Mortalitätsrate als die Normalbevölkerung (82, 87). In einer Langzeitstudie aus Italien (22) wurden die Haupttodesursachen wie folgt aufgeschlüsselt: extrapankreatische Malignome (21%), Leberzirrhose (13,1%), kardiovaskuläre Erkrankungen (8,5%), Pankreasmalignome (8%), Diabetes mellitus (5,6%), gastrointestinale Blutungen (4%) und akute Pankreatitis (1,7%).

Zusammengefasst steht die hohe Mortalität in Beziehung mit Alkohol- und Nikotinabusus, Leberzirrhose und hohem Alter bei Krankheitsbeginn (82). Keinen Einfluss scheint das Geschlecht zu haben (82). Auch eine chirurgische Behandlung scheint die Langzeitmortalität nicht zu beeinflussen (75).

3 Material und Methodik

An der Universität Rostock wurden in der gastroenterologischen Abteilung für Innere Medizin zwischen Januar 2004 und Januar 2007 Daten von Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis gesammelt. Insgesamt konnten Informationen von 118 Patienten, davon 106 Männer und 12 Frauen, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben werden.

Alle Patienten wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfasst. Hauptgrund war die CP selbst oder andere Begleiterkrankungen.

Die Anamneseerhebung erfolgte in der Regel durch ein direktes Gespräch in ruhiger Atmosphäre und nach Ablauf des Klinikalltags. Anschließend wurden die Daten mit der Stationsakte und später mit den Epikrisen aus dem Krankenhausarchiv verglichen. So konnte gewährleistet werden, dass die erhobenen Daten vollständig und wahrheitsgemäß sind. Nur bei einzelnen Patienten war ein direktes Patientengespräch nicht möglich. Diese Informationen wurden retrospektiv aufgearbeitet.

3.1 Definitionen

CP: Die CP galt als gesichert, wenn bei Vorhandensein klinischer Symptome und durch die Bildgebung eine CP bestätigt werden konnte. Bei 19% der Patienten verlief die CP schmerzlos. Bei diesen Patienten wurde die CP ebenfalls als gesichert angesehen, wenn sich durch Verlaufsbeobachtung und Bildgebung genügend Hinweise zur Bestätigung fanden.

AICP: Bei gesicherter CP wurde von einer alkoholischen Genese ausgegangen, wenn die Patienten über mehrere Jahre einen Alkoholkonsum von 80 g Alkohol pro Tag hielten. Bei 10 Patienten mit eingeordneter AICP lag der Alkoholkonsum anamnestisch unter 80 g pro Tag. Aufgrund laborparametrischer Hinweise wie erhöhtes

Erythrozytenvolumen, erhöhter γ-Glutamyltransaminase (γGT) und Lebertransaminasen erfolgte dennoch die Einstufung als AICP.

HCP: Konnte bei jungen Patienten anamnestisch ein Alkoholkonsum ausgeschlossen werden, erfolgte eine genetische Untersuchung. Bei Vorliegen bekannter Mutationen im kationischen Trypsinogen (PRSS1) oder im Serinproteaseninhibitor vom Kazal-Typ 1 (SPINK1) wurde die CP als HCP klassifiziert.

AIP: Bei zwei Patienten mit bekanntem Morbus Crohn wurden in einer Routineuntersuchung im CT Zeichen einer chronischen Pankreatitis gefunden. Bei fehlendem Alkoholkonsum, passendem schmerzlosen Verlauf und weiterer immunologischer Hinweise wurde die CP als Autoimmunpankreatitis (AIP) gedeutet.

ICP: Ließ sich bei Patienten keine Ursache eruieren, wurde eine idiopathische chronische Pankreatitis angenommen.

3.2 Datenerhebung

Der Fragebogen besteht aus 8 Teilen. In Abbildung 1 ist der Fragebogen dargestellt.

1. Teil: Allgemeine Daten

Im ersten Teil des Fragebogens wurden allgemeine Daten erhoben wie Geschlecht, Alter und Hausarzt des Patienten.

2. Teil: Anamnese

Als Krankheitsbeginn wurde entweder der vom Patienten angegebene Symptombeginn oder die in der Bildgebung erstmalig gesehenen Zeichen der CP gewertet. Auf diese Weise konnte bei jedem Patienten die Krankheitsdauer ermittelt werden. Bei 30 Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes eine CP erstmals diagnostiziert.

Die Schubanzahl wurde anhand von Angaben des Patienten und von Epikrisen aus dem Archiv ermittelt. Dabei wurde berücksichtigt, ob es sich um eine nekrotisierende oder ödematöse Pankreatitis handelt. Durch die gewonnenen Daten sollten Rückschlüsse auf Pathogenese sowie die Schubfrequenz in Abhängigkeit von Genese und Krankheitsstadium gemacht werden können.

Insgesamt hatten 45 Personen einen Diabetes mellitus, wobei er nur bei 33 Patienten pankreopriver Genese war. Als pankreopriv wurde der Diabetes mellitus definiert, wenn er sich entweder nach Krankheitsbeginn der CP oder nach einer resezierenden Operation am Pankreas eingestellt hatte. Weiterhin wurde im Fragebogen aufgenommen, wann sich der Diabetes nach Krankheitsbeginn der CP eingestellt hatte und wie er therapiert wurde.

Bei Erhebung der Alkoholanamnese wurde nach Art und eingenommener Menge gefragt. Nach Vergleich der Angaben des Patienten mit den Angaben aus früheren Krankenhausaufenthalten konnte so die täglich zugenommen Alkoholmenge in Gramm aus der nachstehenden Formel berechnet werden.

Alkoholmenge (g) = Alkoholmenge (ml) x Volumen% (ml/100) x 0,79 g/ml*

(* Dichte von Ethanol in wässrigen Lösungen)

Das heißt in einer Flasche Bier (0,5 l) sind 20 g reiner Alkohol enthalten. Eine Flasche Wein (0,7 l) enthält 69 g, eine Flasche Likör (0,7 l) 166 g und eine Flasche Schnaps (0,7 l) 221 g Alkohol.

Der Zigarettenkonsum wurde in pack years umgerechnet. Dabei definiert sich ein pack year durch den täglichen Konsum einer Schachtel Zigaretten über ein Jahr.

Da sowohl Alkohol- und Zigarettenkonsum eine Rolle bei Genese und Krankheitsprogress spielen, werden die Patienten immer wieder zur Abstinenz aufgefordert und motiviert. Bei einem Verzicht von einem halben Jahr wurden die Patienten als alkohol- bzw. nikotinkarent gewertet.

3. Teil: Aktuelle Daten

Die stationäre Aufnahme erfolgte entweder wegen eines akuten Schubes, zur Verlaufskontrolle der CP oder augrund von Begleiterkrankungen des Patienten.

Bei Erhebung der Schmerzanamnese kristallisierten sich drei verschiedene Schmerzprofile heraus: rezidivierende Schmerzen, Dauerschmerz und Schmerzfreiheit. Zur letztgenannten Gruppe gehörten sowohl primär schmerzlose Patienten als auch Patienten mit langem Krankheitsverlauf, bei denen es zu einem Nachlassen der Schmerzen im Laufe der Jahre kam bzw. Patienten, die operativ versorgt worden sind.
Durch Registrierung der Schmerzmitteleinnahme bei Bedarf oder als Dauermedikation sollten weitere Rückschlüsse hinsichtlich der Schmerzen gezogen werden können.

Zum Medikamentenstatus gehörten außerdem das Erfassen von Art und Dosierung von Enzympräparaten, die zur Behandlung der exokrinen Therapie eingesetzt werden.

4. Teil: Diagnostik

Die Diagnostik basierte vor allem auf der Bildgebung und der Bestimmung von Laborparametern. Beides wurde je nach klinischer Indikation eingesetzt.
Durch Bildgebung und Laboruntersuchungen konnte erkannt werden, ob es sich um einen akuten Entzündungsschub und / oder um Komplikationen einer CP handelte. Außerdem liefern beide Verfahren Hinweise zum Status der Leber, die v.a. bei AICP Ursache von Beschwerden sein kann.
Bei einem akuten Schub der Bauchspeicheldrüse sind meist die Amylase und die Lipase i.S. erhöht. Werte zwischen 0 - 180 U/l für die Amylase und 0 - 57 U/l für die Lipase galten als normwertig. Mäßig erhöhte Werte lagen für die Amylase zwischen 180 - 800 U/l und für die Lipase zwischen 57 - 200 U/l. Über 800 U/l für die Amylase bzw. über 200 U/l für die Lipase zählten als stark erhöhte Messwerte.
Außerdem gehörten zum Routinelabor regelmäßig die Bestimmung von alkalischer Phosphatase (AP), Gesamtbilirubin und γ-Glutamyltransferase (γ-GT) als Indikatoren

für eine Cholestase sowie von Aspartataminotransferase (ASAT) und Alaninaminotransferase (ALAT) als Indizien für eine Lebererkrankung.
Zur Einschätzung der exokrinen Pankreasinsuffizienz wurde die Bestimmung der fäkalen Elastase-1 angestrebt.

5. Teil: Komplikationen

Die meisten Komplikationen können bereits durch eine abdominelle Ultraschalluntersuchung oder Computertomographie erkannt werden. Bei spezielleren Fragen können auch Endosonographie, MRT, MRCP/ERCP oder eine Angiographie eingesetzt werden. Komplikationen, die das Pankreas direkt betreffen, lassen sich von Komplikationen unterscheiden, bei denen durch die Entzündung der Bauchspeicheldrüse die umliegenden Organe involviert werden. Die Art und Häufigkeit von Komplikationen sollte anschließend in Zusammenhang mit der Genese der CP gebracht werden, um Unterschiede ermitteln zu können.
Insbesondere wurde das Vorkommen von Pankreaspseudozysten und Gefäßthrombosierungen untersucht.

6. Teil: Genese

Die Summation von Anamnese, Klinik und Diagnostik ergab die Genese der CP. Einzelheiten sind im Punkt 3.1 aufgeführt.

7. Teil: Verlauf

Dieser Teil des Fragebogens sollte klären, wann, warum und welches Operationsverfahren angewandt wurde. Dabei wurden Operationsindikation, Operationszeitpunkt und postoperativer Schmerzverlauf untersucht. Zur genaueren Analyse wurden Akten aus dem chirurgischen Archiv der Klinik eingesehen.
Für die Auswertung waren nur resezierenden Operationsverfahren wie die duodenumerhaltende und die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, die Kausch-Whipple- sowie die Linksresektion von Interesse.

8. Teil: Begleiterkrankungen

Bereits durch die routinemäßig durchgeführten diagnostischen Maßnahmen wie Abdomensonographie und Laboruntersuchung konnten Begleiterkrankungen wie Steatosis hepatis oder Leberzirrhose erfasst und in einen Zusammenhang zur CP gesetzt werden.

Chronische Pankreatitis

1) Allgemein

Name:

Geburtstag: Alter:

Geschlecht:

Hausarzt:

2) Anamnese

Krankheitsbeginn:

Nekrotisierende Pankreatitiden:

Krankenhausaufenthalte wegen akutem Schub
- Krankenhaus: Jahr:

- Schubanzahl pro Jahr:

Diabetes mellitus:
- Beginn:
- Insulinpflichtigkeit:

Alkoholkonsum pro Tag:
- Zeitraum:
- Alkoholkarenz:

Nikotinabusus:
- pack years:
- Nikotinkarenz:

Familienanamnese:

3) Aktuelle Daten

Aufnahmedatum:

Aufnahmegrund:

Schmerzanamnese
- Primär schmerzlos:
- Rezidivierende Schmerzen:
- Dauerschmerzen:

Medikamente
- Enzympräparate:
- Analgetika:
- PPI:

4) Diagnostik

Bildgebung
- Sonographie:
- Endosonographie:
- CT:
- MRT:
- MRCP/ERCP:
- Angiographie:

Labor:
- Amylase:
- Lipase:
- Protein:
- Albumin:
- ASAT:
- ALAT:
- AP:
- γ-GT:
- Bilirubin:
- Elastasetest:

Genet./autoimmunol. Untersuchung?

5) Komplikationen

Pankreasvergrößerung
Caput: Corpus: Cauda:
Pankreasgangstenose:
Pankreasgangkonkremente:
Kalzifikationen:
Pankreasgangdilatation:
Gallengangdilatation:
Gallenwegsdrainage:

Lymphknoten
Zahl: Lage: Größe:

Pseudozysten
Lage: Größe:

Gefäßverschlüsse
- Pfortader
- Milzvene
- Andere

6) Genese

7) Verlauf

Operationen:
Operationsmethode:
Histologisches Ergebnis:

8) Begleiterkrankungen

Steatosis hepatis
Leberzirrhose
Diabetes mellitus
Gallensteine
Cholezystektomie:
Sonstiges:

Abbildung: 1: Fragebogen zur Erhebung von Daten von Patienten mit chronischer Pankreatitis

3.3 Statistische Datenauswertung

Der Aufarbeitung der Patientendaten und der Erstellung von Diagrammen diente das Computerprogramm Microsoft Excel 2003. Die statistische Beurteilung des Datenvergleichs zwischen Patienten mit AICP und ICP erfolgte mit SPSS 15.
Qualitative, unabhängige Stichproben wurden durch den Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Signifikanz wurde bei p-Werten <0,05 angenommen. Aufgrund teilweise geringer Fallzahlen in den Patientengruppen wurde zur Erhöhung der Aussagekraft die Signifikanz durch den Exakten Test nach Fisher geprüft.
Bei quantitativen Stichproben erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov Test. Zur Signifikanzbestimmung wurde bei Normalverteilung der T-Test und bei Nichtvorhandensein von Normalverteilung der U-Test (Mann-Whitney) angewandt.

4 Ergebnisse

In der gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin der Universität Rostock konnten vom 01.01.2004 bis 31.01.2007 die Daten von insgesamt 118 Patienten mit chronischer Pankreatitis erhoben werden.

4.1 Verlauf der chronischen Pankreatitis

4.1.1 Anamnese

4.1.1.1 Genese der Erkrankung

Von 118 Patienten ließen sich 84 Patienten (71,2%) in die Gruppe der AICP, 3 Patienten (2,5%) in die Gruppe der HCP und 2 Patienten (1,7%) in die Gruppe der AIP einordnen. Die übrigen 29 Patienten (24,6%) ließen sich keiner bestimmten Gruppe zuordnen und wurden daher als ICP klassifiziert.
Entsprechend der Literatur wiesen damit die Gruppen der AICP und der ICP den größten ätiologischen Anteil der CP am Universitätsklinikum Rostock auf.

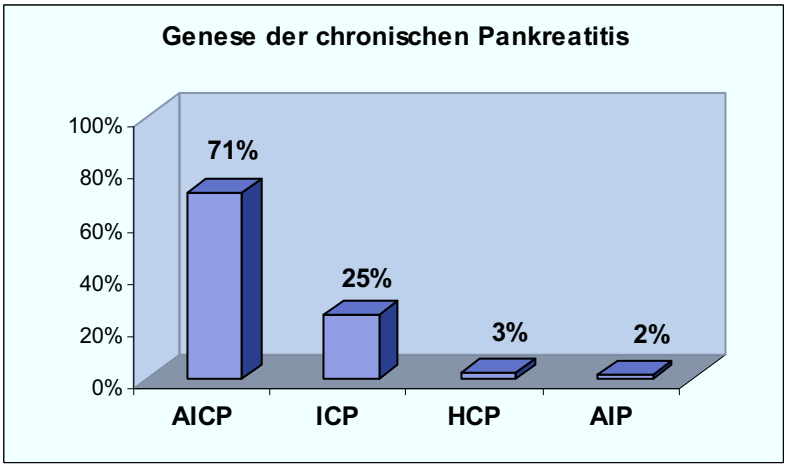

Diagramm 1: Prozentuale Verteilung der Genese der chronischen Pankreatitis; n = 118; AICP = Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis; ICP = Idiopathische chronische Pankreatitis; HCP = Hereditäre chronische Pankreatitis; AIP = Autoimmunpankreatitis

4.1.1.2 Stationärer Aufnahmegrund

Die stationäre Aufnahme erfolgte entweder wegen eines akuten Schubes, zur Diagnostik bzw. Verlaufskontrolle der CP oder aufgrund von Begleiterkrankungen. Mit 46% war ein akuter Schub der häufigste stationäre Aufnahmegrund.

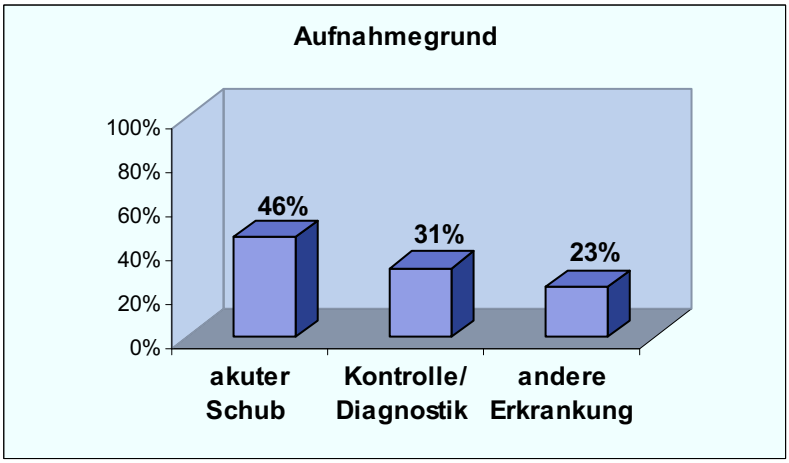

Diagramm 2: Prozentuale Verteilung des Aufnahmegrundes für einen Klinikaufenthalt; n = 118

4.1.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Anteil der Männer dominierte das Krankheitsbild mit nahezu 90%. Nur 4 Patienten waren jünger als 30 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 50,5 Jahren mit einem Median von 48 Jahren. Der jüngste Patient war 27 und der älteste Patient 87 Jahre alt.

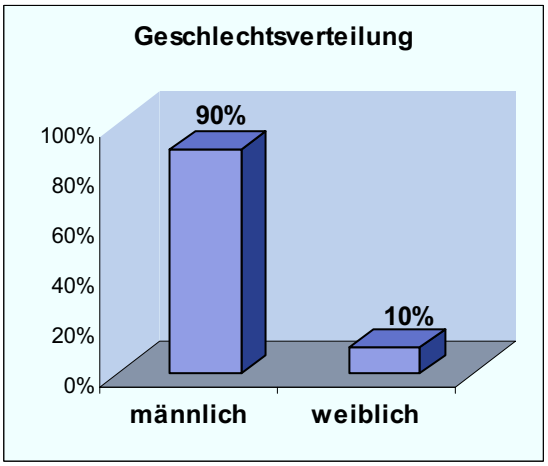

Diagramm 3: Prozentuale Geschlechtsverteilung von Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP); n = 118

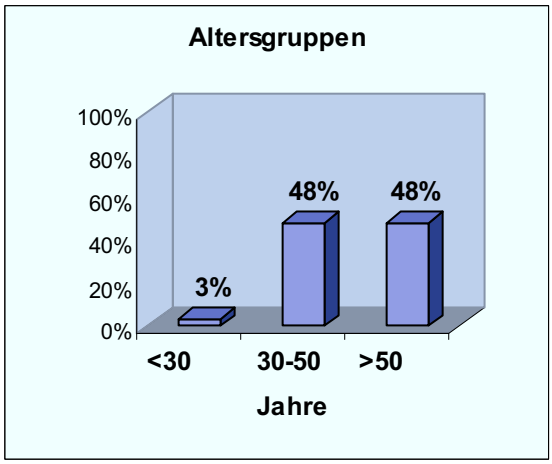

Diagramm 4: Prozentuale Aufteilung nach Altersgruppen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis; n = 118

4.1.1.4 Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer

61% der Patienten erkrankten zwischen dem 30sten und 50sten Lebensjahr. Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn lag bei 43,8 Jahren, der Median bei 41 Jahren. Die Altersspanne bei Erkrankungsbeginn reichte von 19 bis 82 Jahre. Frauen erkrankten im Durchschnitt etwas früher (Mittelwert: 43,1 Jahre, Median: 37 Jahre) als Männer (Mittelwert: 43,9 Jahre, Median: 41 Jahre).

Bei Abschluss der Datensammlung litt die Mehrheit der Patienten seit über 2 Jahren an der Erkrankung. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7,6 Jahre. Bei 30 Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes eine CP neu entdeckt.

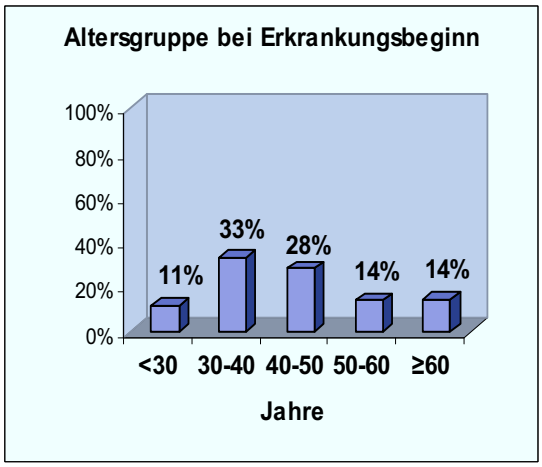

Diagramm 5: Prozentuale Aufteilung von Patienten mit CP nach Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn; n = 118

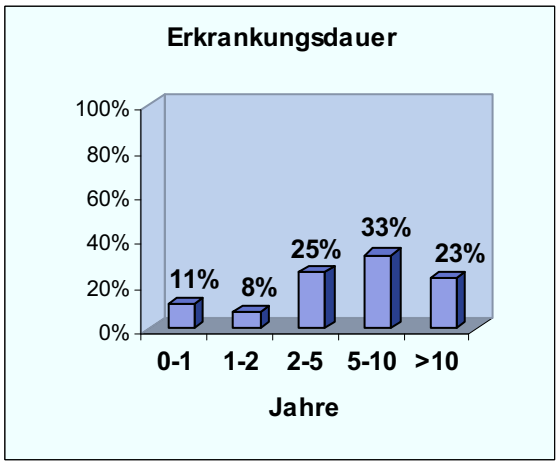

Diagramm 6: Prozentuale Aufteilung von Patienten mit CP nach der Erkrankungsdauer; n = 118

4.1.1.5 Medikamentenstatus

36% der Patienten nahmen Enzympräparate, 61% Protonenpumpenhemmer und nur 31% Analgetika ein. Somit nahmen etwa zwei Drittel aller Patienten keine Analgetika ein.

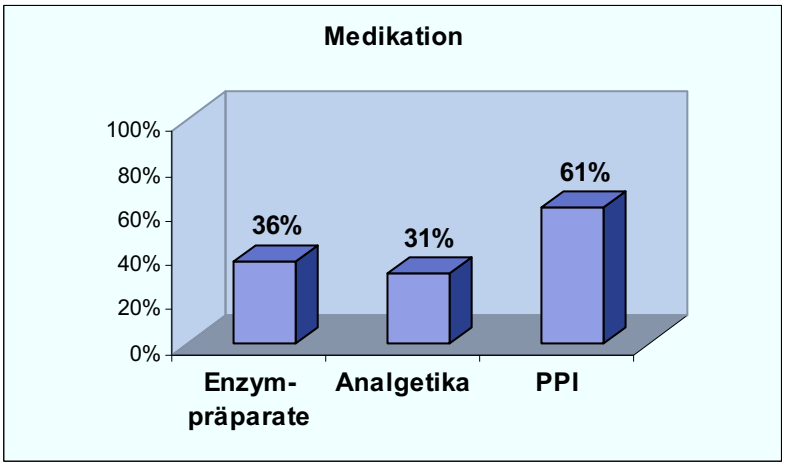

Diagramm 7: Prozentuale Verteilung von Enzympräparaten, Analgetika und Protonenpumpenhemmer (PPI); n = 118

4.1.1.6 Akute Entzündungsschübe

Akute Entzündungsschübe werden als mögliche Ursache bei der Krankheitsentstehung diskutiert. Daher wurden alle akuten Entzündungsschübe vor der Diagnose einer CP registriert. 18,6% aller Patienten hatten vor ihrer Erkrankung an einer CP akute Pankreatitiden, wobei nur 11% eine nekrotisierende akute Pankreatitis aufwiesen.

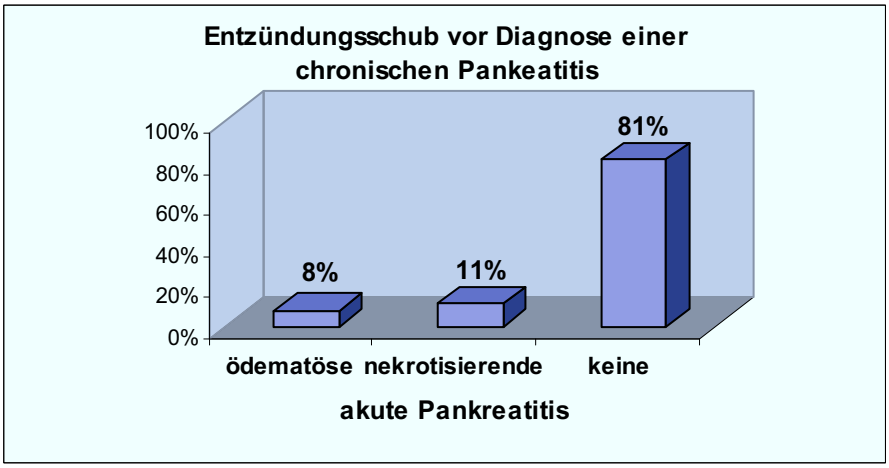

Diagramm 8: Prozentuale Verteilung von Entzündungsschüben vor Erkrankung an einer CP; n = 118

4.1.1.7 Alkohol- und Nikotinanamnese

Die alkoholinduzierte chronische Pankreatitis stellt die größte Entität der chronischen Pankreatitis dar. So ist es nicht verwunderlich, dass 71,2% aller Patienten

anamnestisch einen Alkoholabusus betrieben. Nicht nur der Alkohol-, sondern auch der Nikotinabusus wird pathogenetisch als Ursache der CP diskutiert. Letzterer erreichte beim Patientengut der Universität Rostock fast 90%.

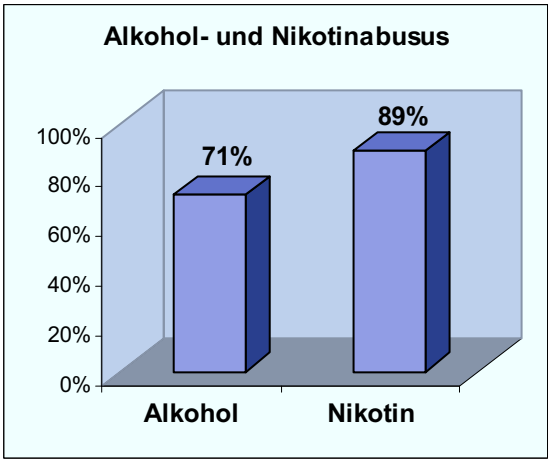

Diagramm 9: Alkohol- und Nikotinabusus von Patienten mit CP; n = 118

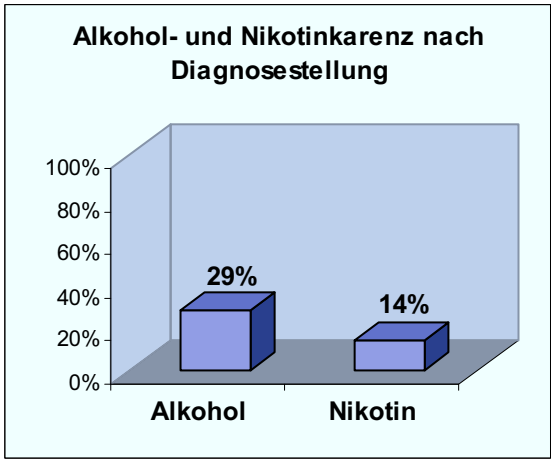

Diagramm 10: Alkohol- und Nikotinkarenz nach Diagnosestellung einer CP; n = 118

Immerhin konnten fast 30% der Patienten mit AICP zur Alkoholabstinenz motiviert werden. Hingegen konnten nur 14% aller Patienten das Rauchen einstellen.

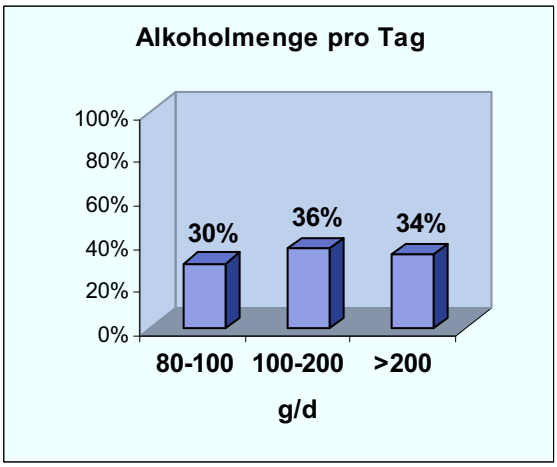

Diagramm 11: Prozentuale Verteilung der täglich eingenommenen Alkoholmenge; n = 74

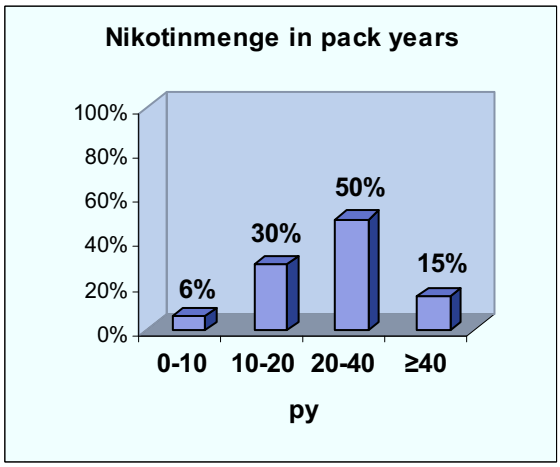

Diagramm 12: Prozentuale Verteilung der Nikotinmenge in pack years (py); n = 105

Fast die Hälfte aller Raucher betrieb einen langjährigen Nikotinabusus mit 20 bis 40 pack years.

Der durchschnittliche Alkoholmissbrauch lag bei 168 g pro Tag, was ungefähr 8½ Flaschen Bier zu je 0,5 l oder einer ¾ Flasche Schnaps entspricht. Bei Frauen lag der tägliche Alkoholmissbrauch mit durchschnittlich 121 g niedriger als bei Männern

(171 g). Die Höchstmenge des täglich konsumierten Alkohols lag bei 620 g. Dies entspricht etwa 2¾ Flaschen Schnaps. Bei 10 Patienten konnte keine genaue Alkoholanamnese erhoben werden. Anamnestische und laborparametrische Hinweise sprachen dennoch für eine AICP.

4.1.2 Diagnostik

Bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen dienten zur Feststellung und Einschätzung eines akuten Entzündungsschubes sowie von Komplikationen einer CP.

4.1.2.1 Bildgebende Verfahren

Als schnell verfügbare und komplikationsarme Untersuchung wurde in 92% aller Fälle eine Abdomensonographie durchgeführt. Bei spezielleren Fragestellungen kamen weitere bildgebende Verfahren wie Endosonographie, CT, MRT, MRCP/ERCP und Angiographie zum Einsatz.

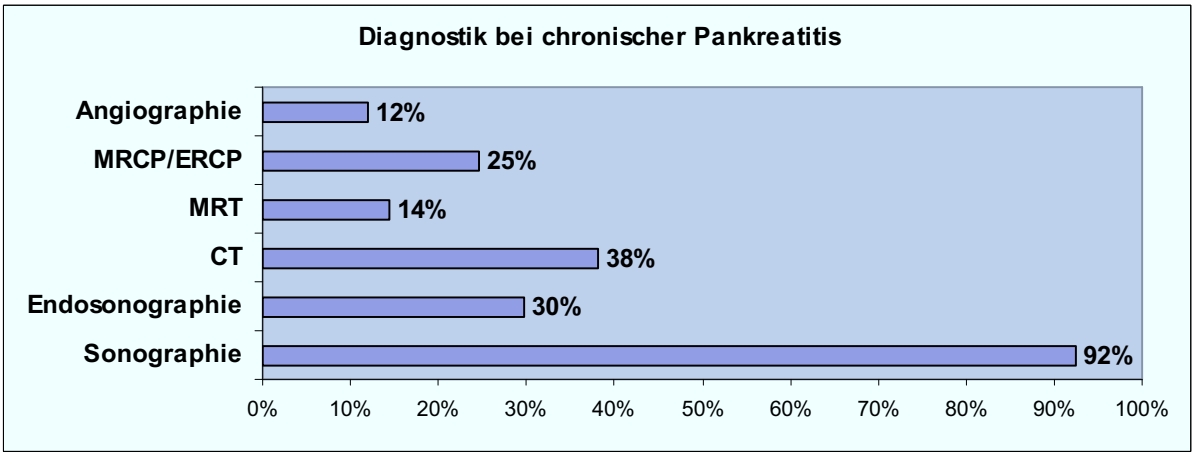

Diagramm 13: Prozentuale Aufteilung bildgebender Verfahren bei der Diagnostik und Kontrolle der CP; n = 118; MRCP/ERCP = Magnetresonanzcholangiopankreatikographie/Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie; MRT = Magnetresonanztomographie; CT = Computertomographie

4.1.2.3 Laboruntersuchungen

Neben einer allgemeinen Routinelaboruntersuchung interessierten vor allem krankheitsspezifische Laborparameter wie Amylase und Lipase bei akuter Pankreatitis, als Cholestaseparameter Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und

γ-Glutamytransferase sowie ASAT und ALAT als Hinweiszeichen für eine Lebererkrankung. Da die fäkale Elastase-1 bei der Mehrzahl der Patienten (86%) nicht bestimmt wurde, konnten weitere Aussagen über eine exokrine Pankreasinsuffizienz nur indirekt anhand der Enzymsubstitution getroffen werden.

Vergleicht man die Amylasewerte bei einem akuten Schub und während einer Kontrolle/Diagnostik war auffällig, dass rund ein Viertel aller Patienten trotz akuter Entzündung keine erhöhten Amylasewerte hatten. Hingegen hatte nur die Hälfte aller Patienten bei einer Kontrolle/Diagnostik normale Amylasewerte.

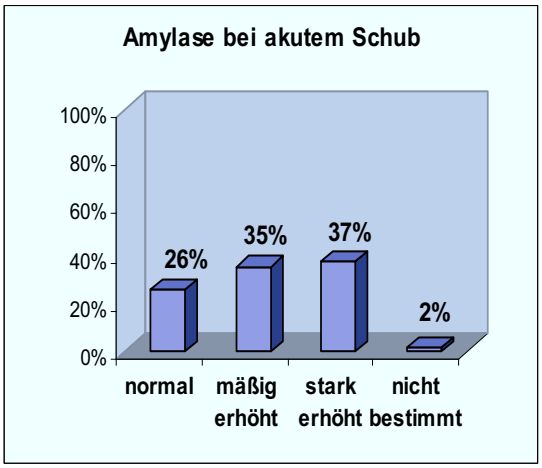

Diagramm 14: Serumamylasewerte bei akutem Schub; n = 54; normal ≤ 180 U/l; mäßig erhöht 181 - 800 U/l; stark erhöht > 800 U/l

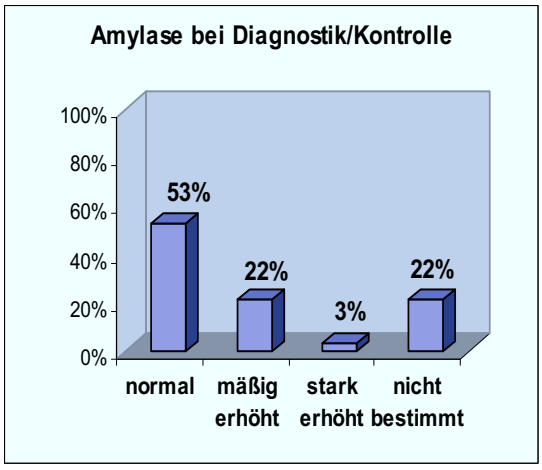

Diagramm 15: Serumamylasewerte bei Diagnostik/ Kontrolle; n = 64; normal ≤ 180 U/l; mäßig erhöht 181 - 800 U/l; stark erhöht > 800 U/l

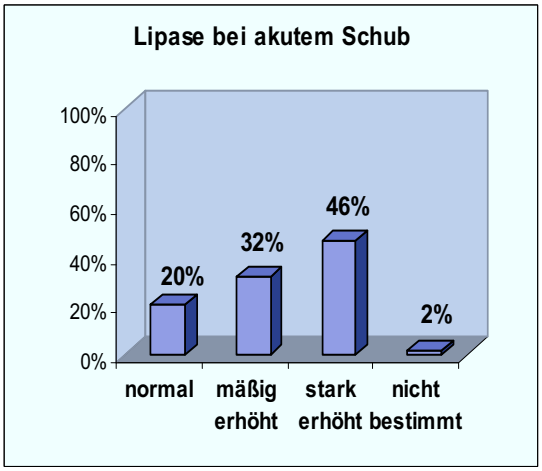

Diagramm 16: Serumlipasewerte bei akutem Schub; n = 54; normal ≤ 57 U/l; mäßig erhöht 58 - 200 U/l; stark erhöht > 200 U/l

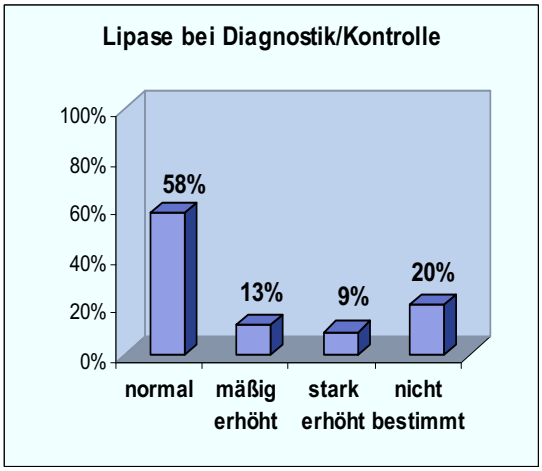

Diagramm 17: Serumlipasewerte bei Diagnostik/ Kontrolle; n = 64; normal ≤ 57 U/l; mäßig erhöht 58 - 200 U/l; stark erhöht > 200 U/l

Die Lipasewerte verhielten sich ähnlich den Amylasewerten. Trotz akuter Schübe hatten 20,4% aller Patienten keine erhöhten Lipasewerte. Andererseits hatten während einer Verlaufskontrolle nur 57,8% aller Patienten normale Lipasewerte.

Betrachtet man die Gesamtbilirubinwerte, kann man erkennen, dass sich die Werte während eines akuten Schubes und einer Verlaufskontrolle nicht wesentlich unterschieden. Während eines akuten Schubes hatten insgesamt 29,6% und während einer Kontrolle/Diagnostik 21,9% aller Patienten erhöhte Gesamtbilirubinwerte im Serum.

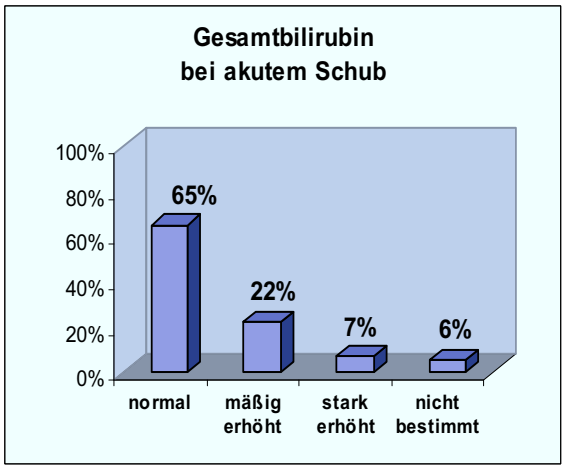

Diagramm 18: Gesamtbilirubin bei akutem Schub, n = 54; normal ≤22 µmol/l; mäßig erhöht = 23 - 100 µmol/l; stark erhöht > 100 µmol/l

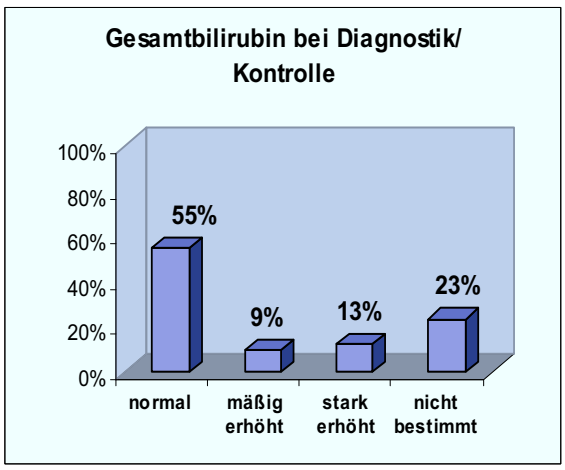

Diagramm 19: Gesamtbilirubin bei Diagnostik/Kontrolle; n = 64; normal ≤22 µmol/l; mäßig erhöht = 23 - 100 µmol/l; stark erhöht > 100 µmol/l

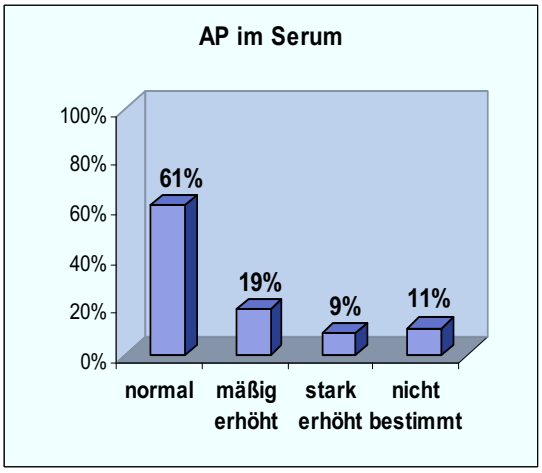

Diagramm 20: Werte der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum bei Patienten mit CP; n = 118; normal = 38 – 126 U/l; mäßig erhöht = 127 – 250 U/l; stark erhöht > 250 U/l

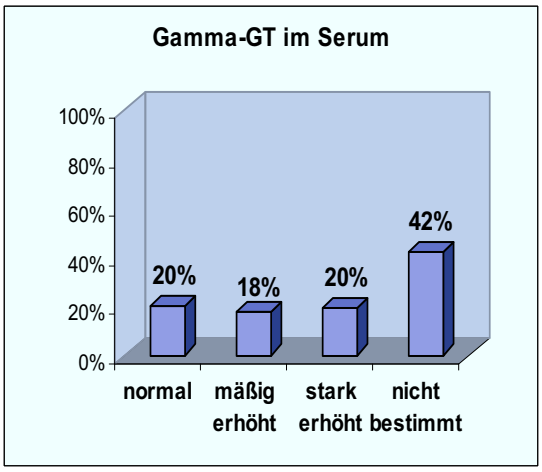

Diagramm 21: Werte der γ-Glutamyltransferase (Gamma-GT) im Serum bei Patienten mit CP; n = 118; normal = 0 - 49 U/l; mäßig erhöht = 50 – 100 U/l; stark erhöht > 100 U/l

Die weiteren Cholestaseparameter AP und γ-GT waren ebenfalls bei ungefähr einem Drittel (AP: 27,9% und γ-GT: 37,3%) aller Patienten mit CP erhöht.

Einen Hinweis für eine Lebererkrankung lieferten die Enzyme ASAT und ALAT. Im Diagramm 22 und 23 kann man erkennen, dass knapp ein Drittel aller Patienten erhöhte Werte aufwiesen (ASAT: 30,5% und ALAT: 29,6%). Dabei waren die Werte größtenteils nur mäßig erhöht.

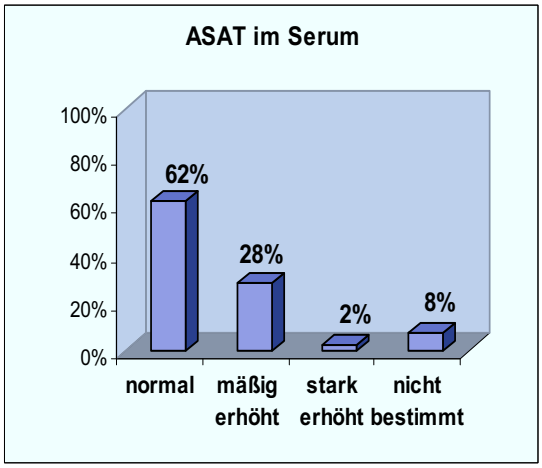

Diagramm 22: Werte der Aspartataminotransferase (ASAT) im Serum bei Patienten mit CP; n = 118; normal < 50 U/l; mäßig erhöht = 50 – 100 U/l; stark erhöht > 100 U/l

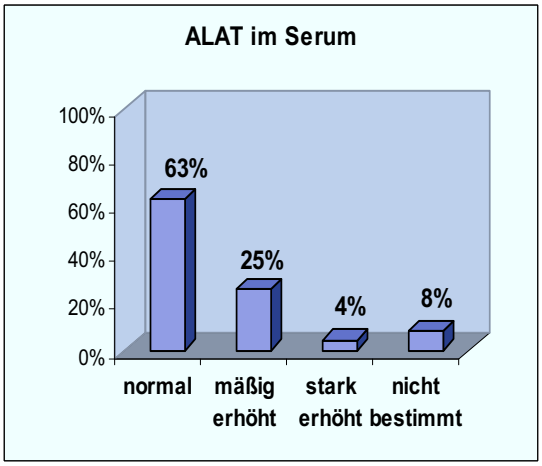

Diagramm 23: Werte der Alaninaminotransferase (ALAT) im Serum bei Patienten mit CP; n = 118; normal < 50 U/l; mäßig erhöht = 50 – 100 U/l; stark erhöht > 100 U/l

4.1.3 Komplikationen

4.1.3.1 Schmerzen

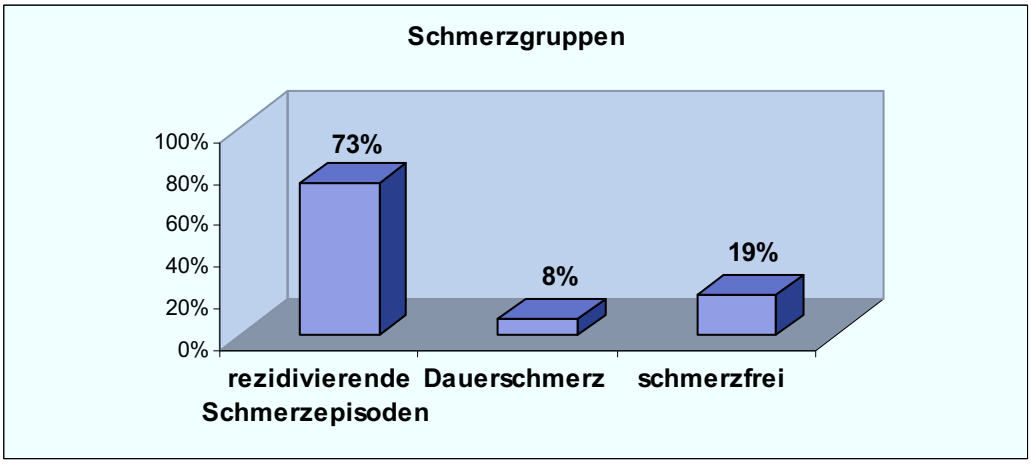

Diagramm 24: Prozentuale Verteilung der Schmerzgruppen von Patienten mit CP; n = 118

Bei der Erhebung der Schmerzanamnese zeigten sich drei verschiedene Schmerzprofile. 72,9% aller Patienten gaben rezidivierende Schmerzepisoden an, 7,6% hatten Dauerschmerzen und 19,5 % aller Patienten waren schmerzfrei.

Typische Beschwerden zeichneten sich durch gürtelförmige, meist in den Rücken ausstrahlende Schmerzen aus. Oft gaben die Patienten außerdem Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe an.
Zur Gruppe schmerzfreier Patienten gehörten sowohl primär schmerzlose Patienten als auch Patienten mit langem Krankheitsverlauf, bei denen es zu einem Nachlassen der Schmerzen im Laufe der Jahre kam bzw. auch Patienten, die operativ versorgt wurden.

4.1.3.2 Pankreopriver Diabetes mellitus

Neben Schmerzen wird die Lebensqualität des Patienten stark durch eine endokrine Pankreasinsuffizienz beeinflusst. Während des Beobachtungszeitraumes konnte bei 28% aller Patienten am Universitätsklinikum Rostock ein pankreopriver Diabetes mellitus festgestellt werden. Von diesen 28% waren 81,8% der Patienten insulinpflichtig.
Als pankreopriv wurde der Diabetes mellitus definiert, wenn er sich entweder nach Beginn der CP oder nach einer resezierenden Operation am Pankreas eingestellt hatte.

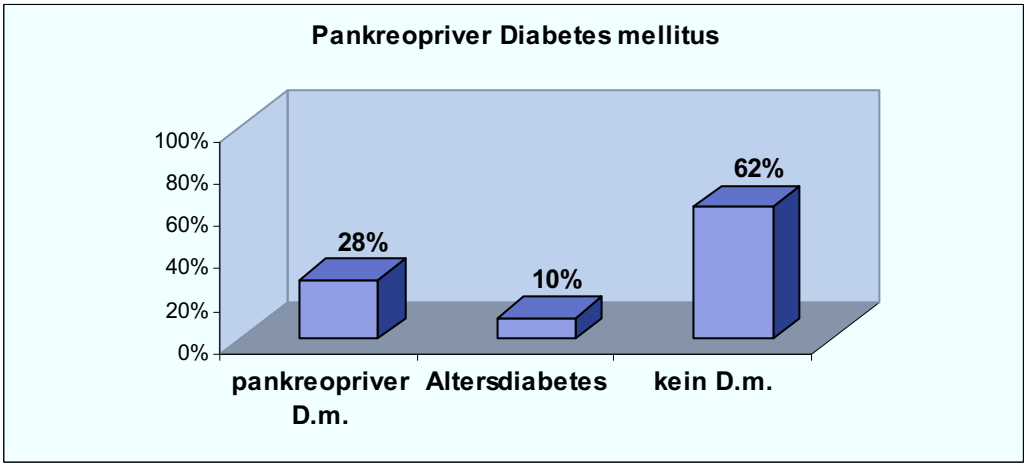

Diagramm 25: Prozentuale Verteilung Diabetes mellitus (D.m.) von Patienten mit CP; n = 118

Während innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung einer CP 19,5% aller Patienten einen pankreopriven Diabetes mellitus entwickelt hatten, waren es bei einer Krankheitsdauer von über 5 Jahren nur noch 8,5%.
Alle Patienten, die einen pankreopriven Diabetes mellitus aufwiesen, entwickelten diesen innerhalb von 14 Jahren nach Diagnosestellung einer CP.

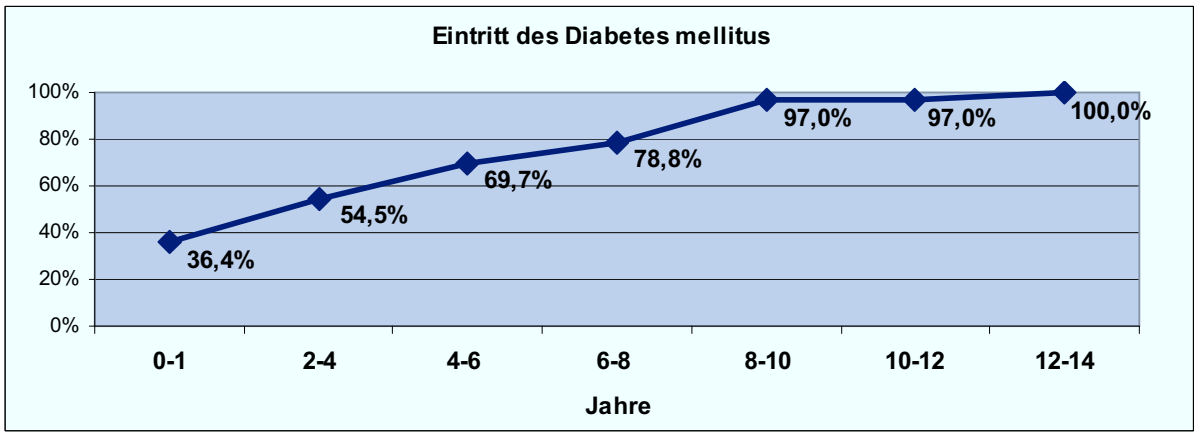

Diagramm 26: Diabetesmanifestation im Zeitverlauf bei Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus; n = 33

4.1.3.3 Pathomorphologische Befunde

Wie man im Diagramm 27 erkennen kann, hatten 84% aller Patienten Pankreasgangveränderungen (Stenosen und Erweiterungen), 23,7% Pankreasgangkonkremente und 59,3% die für eine chronische Pankreatitis typischen Pankreaskalzifikationen. Bei 39,8% war eine Organvergrößerung feststellbar, wobei davon in 91,5% der Fälle der Pankreaskopf betroffen war.

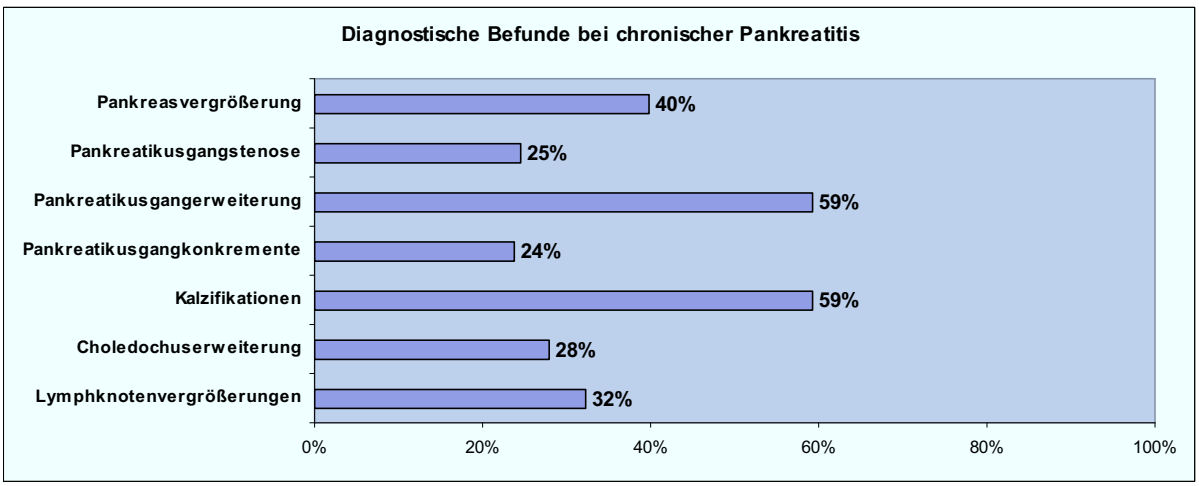

Diagramm 27: Pathomorphologische Befunde bei CP; n = 118

4.1.3.4 Pankreaspseudozysten

Pseudozysten sind flüssigkeitsgefüllte Räume, die durch eine akute oder chronische Entzündung des Pankreas entstehen. Sie können durch Hämorrhagie, Arrosion von Gefäßen oder Organen, Ruptur oder Infektion kompliziert werden. Pseudozysten können sehr groß werden und dadurch benachbarte anatomische Strukturen verdrängen.

Bei den Patienten der Universität Rostock hatten 38,1% aller Patienten eine Pankreaspseudozyste. Diese war in 6,7% der Fälle infiziert. Bei über der Hälfte aller Patienten war der Durchmesser der Pseudozysten über 6 cm groß.

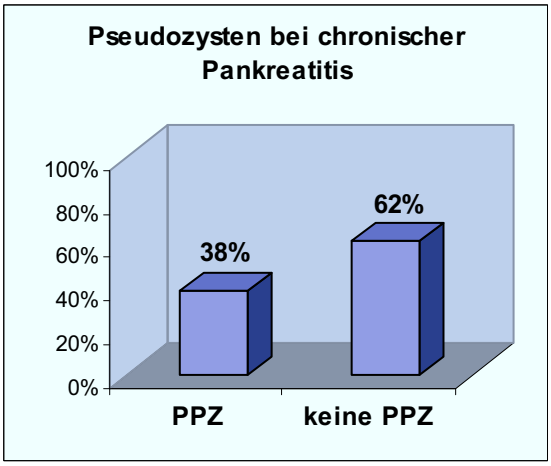

Diagramm 28: Pankreaspseudozysten (PPZ) bei CP; n = 118

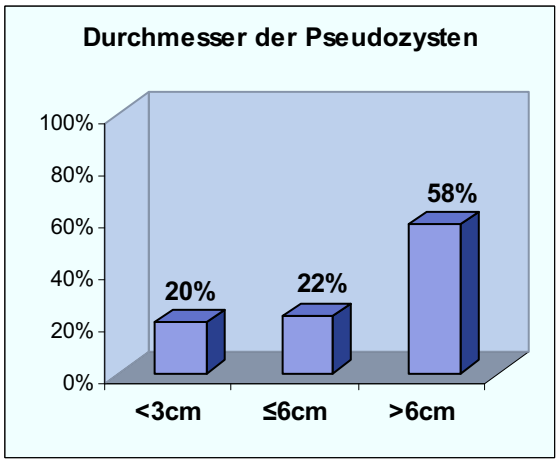

Diagramm 29: Prozentuale Verteilung der Größe der Pankreaspseudozysten bei CP; n = 118

4.1.3.5 Begleiterkrankungen

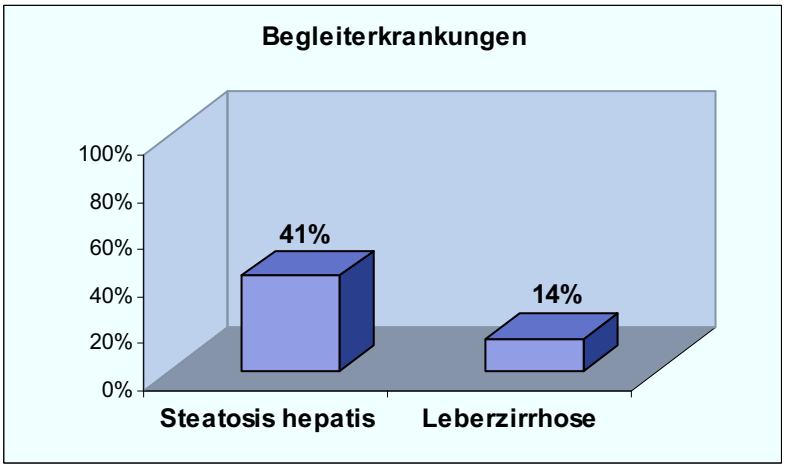

Diagramm 30: Prozentuale Verteilung von Steatosis hepatis und Leberzirrhose von Patienten mit CP; n = 118

Alkohol hat eine toxische Wirkung sowohl auf die Leber als auch auf das Pankreas. Bei 13,6% aller Patienten mit CP konnte eine Leberzirrhose und bei 40,7% eine Steatosis hepatis festgestellt werden.

4.1.3.6 Letalität

Insgesamt verstarben während des Beobachtungszeitraumes 2,5% des Patientenkollektivs. Zwei Patienten erlagen nach langjährigem Krankheitsverlauf ihrer Multimorbidität. Ein weiterer Patient entwickelte als Komplikation der chronischen Pankreatitis ein Pankreaskarzinom.

4.1.4 Gefäßthrombosierungen

Eine weitere Komplikation der chronischen Pankreatitis stellt die Entwicklung von Gefäßverschlüssen und Arrosionsblutungen dar. Thromben können die Gefäße partiell oder komplett verschließen. In Rostock wurde bei 32% aller Patienten ein Gefäßverschluss festgestellt. Die Gefäße waren in 42% partiell und in 58% komplett verschlossen.

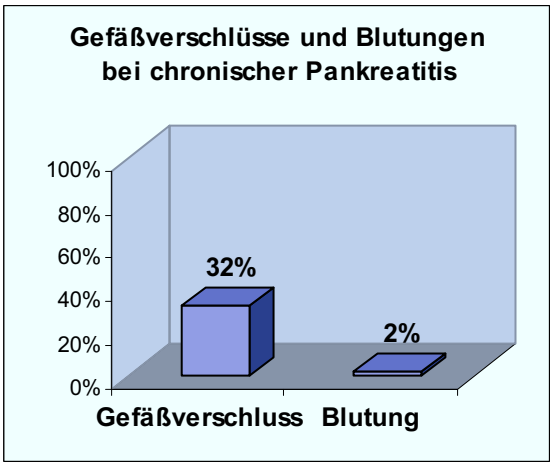

Diagramm 31: Gefäßverschlüsse und Blutungen als Komplikationen bei CP; n = 118

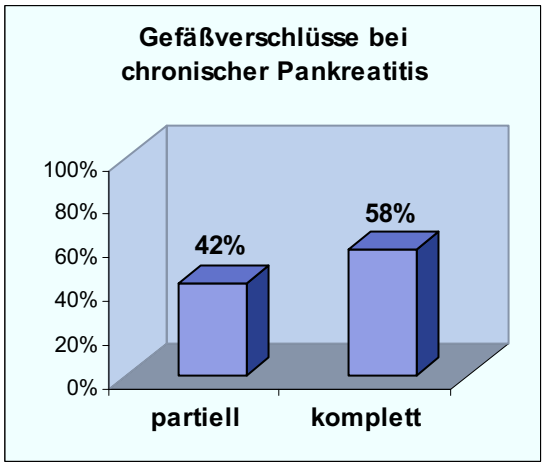

Diagramm 32: Prozentuale Verteilung partieller und kompletter Gefäßverschlüsse bei CP; n = 38

Aufgrund der nahen Lagebeziehung zum Pankreas wurde am häufigsten (21,2%) ein Gefäßverschluss der V.lienalis gefunden. Es folgten die V.portae mit 11,0% und die V.mesenterica superior mit 5,9%. In 7,6% aller Fälle waren mehrere venöse Gefäße gleichzeitig von einer Thrombose betroffen.

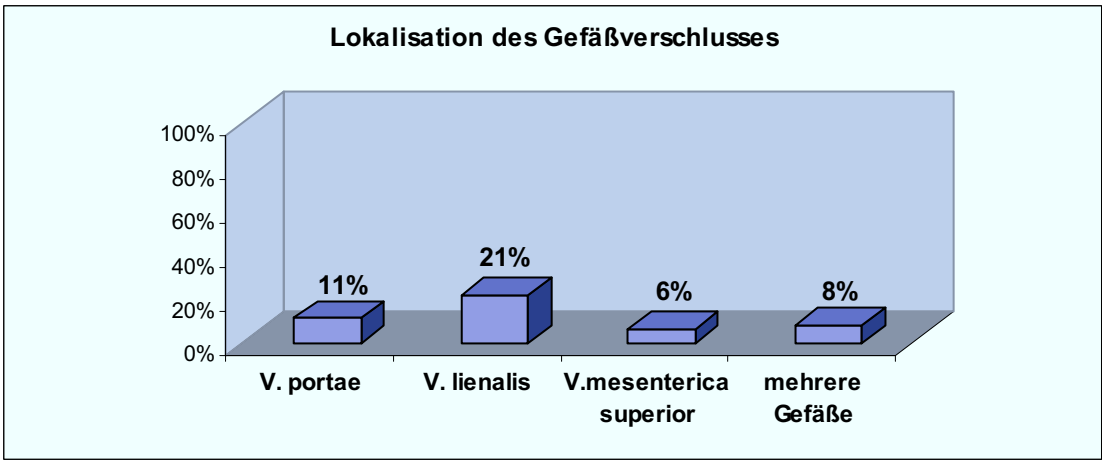

Diagramm 33: Prozentuale Verteilung der Lokalisation von Gefäßverschlüssen bei Patienten mit CP; n = 118

4.1.5 Operationen

4.1.5.1 Häufigkeit, Indikation und Zeitpunkt von Operationen

Mit 29,7% unterzog sich fast ein Drittel aller Patienten einer Operation. Mehr als die Hälfte davon wurde aufgrund einer Komplikation operiert. Bei 23% aller Patienten waren konservativ nicht beherrschbare Schmerzen der Grund für eine Operation. Bei weiteren 14% lag der Verdacht auf ein Malignom vor.

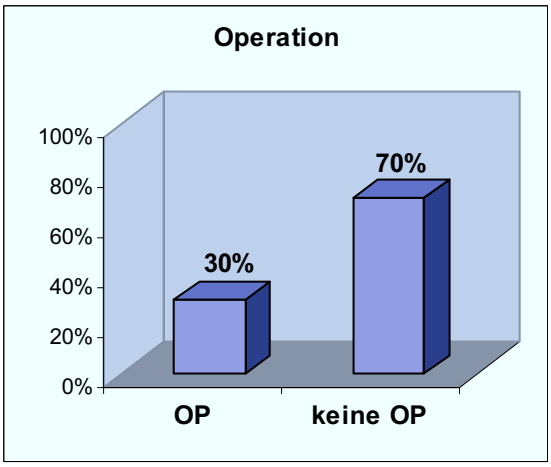

Diagramm 34: Prozentualer Anteil operierter Patienten mit CP; n = 118; OP = Operation

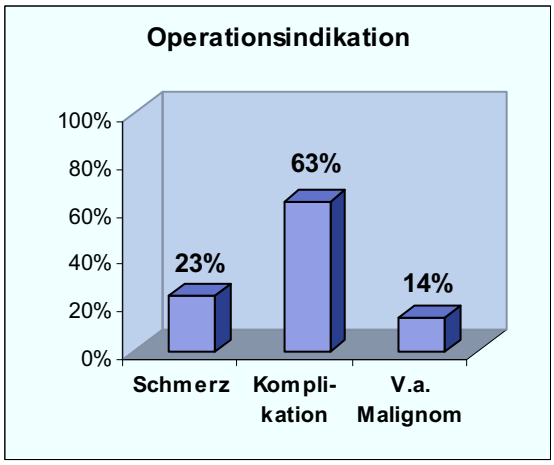

Diagramm 35: Prozentuale Verteilung der Operationsindikation bei Patienten mit CP; n = 35

Wie man aus dem Diagramm 36 gut erkennen kann, wurde knapp ein Drittel aller Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre und Dreiviertel innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose einer CP operiert. 11,4% der Erkrankten wurden nach mehr als 10 Jahren nach Diagnosestellung operiert.

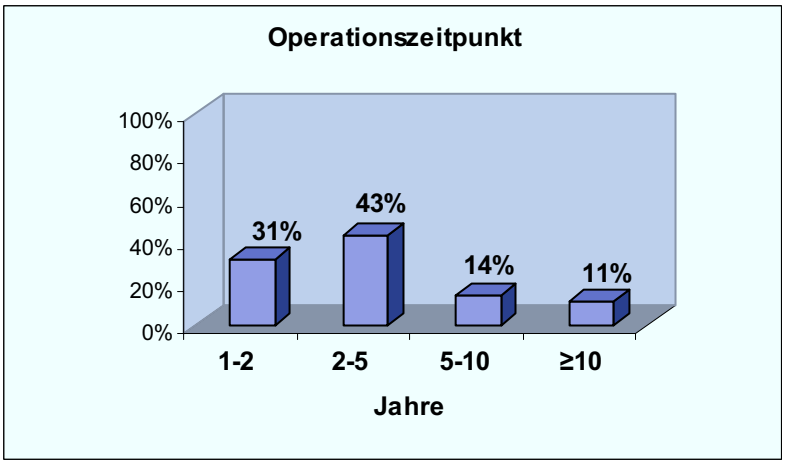

Diagramm 36: Prozentuale Verteilung des Operationszeitpunktes bei Patienten mit CP; n = 35

4.1.5.2 Operationsmethoden

Von allen Operationsverfahren wurden nur resezierende Methoden ausgewertet. Eine Duodenumerhaltende und eine Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion kamen mit jeweils 37,1% gleich häufig zur Anwendung und waren damit die am häufigsten vollzogenen Operationen. Eine Kausch-Whipple-Operation und eine Pankreaslinksresektion folgten mit jeweils 8,6%. Bei einem Patienten wurde eine erweiterte Operation angewandt. Zwei Patienten mussten im Verlauf der Jahre zweimal am Pankreas operiert werden.

Bei allen operierten Patienten konnte durch die histologische Aufarbeitung des Resektates die chronische Pankreatitis bestätigt werden.

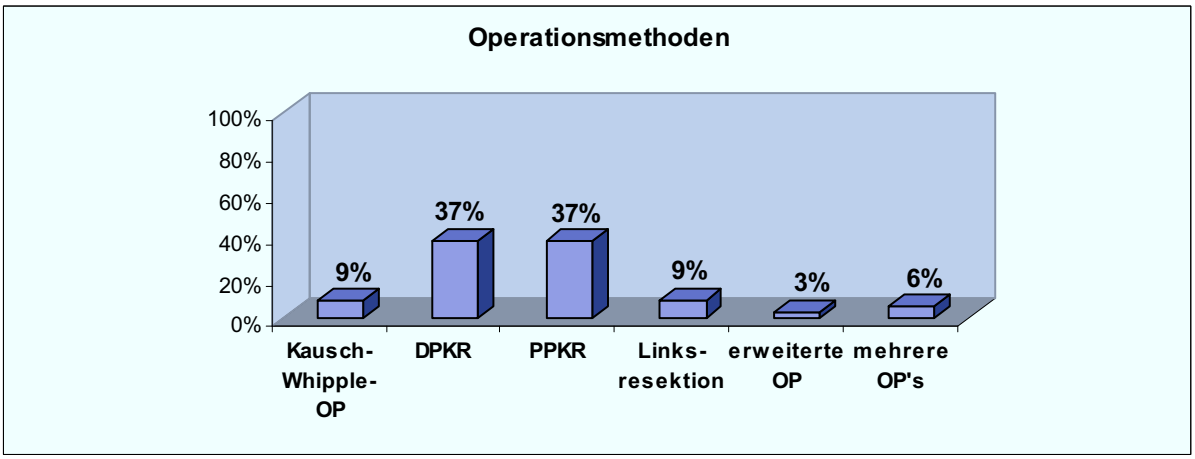

Diagramm 37: Prozentuale Verteilung der Operationsmethode bei Patienten mit CP; n = 35; OP = Operation; DPKR = Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion; PPKR = Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion; erweiterte OP = Kausch-Whipple + Linksresektion

4.1.5.3 Postoperativer Krankheitsverlauf

60% der operierten Patienten waren nach der Operation beschwerdefrei. 20% der Patienten hatten weiterhin rezidivierende Beschwerden in Form von Schmerzen. Die restlichen 20% der Operierten erlitten erneute akute Krankheitsschübe. Somit hatten 40% aller operierten Patienten postoperativ fortwährend Beschwerden.
Betrachtet man hingegen nur Patienten, die einer Duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion (DPKR) und einer Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPKR) unterzogen worden sind, so wurden nach einer DPKR bei 38,5% und nach einer PPKR bei 53,8% der Fälle weiterhin Beschwerden verzeichnet. Aufgrund geringer Fallzahlen ist der Unterschied noch nicht aussagekräftig.

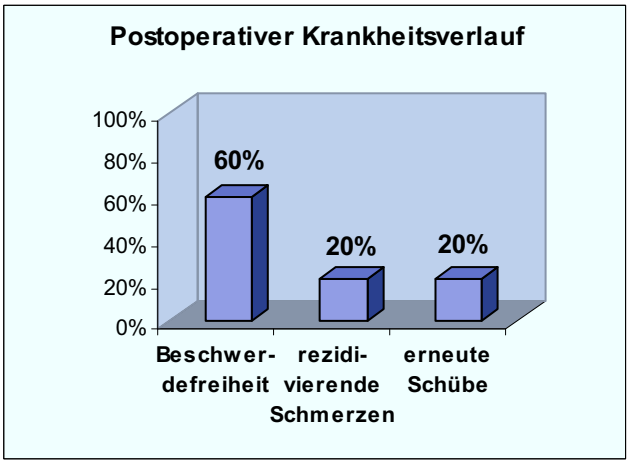

Diagramm 38: Prozentuale Darstellung des postoperativen Krankheitsverlaufes bei Patienten mit CP; n = 35

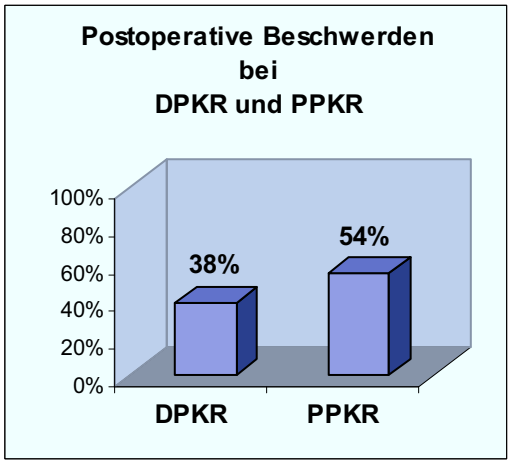

Diagramm 39: Prozentuale Darstellung postoperativer Beschwerden nach Duodenumerhaltender Pankreaskopfresektion (DPKR); n = 13 und Pylorus-erhaltender Pankreaskopfresektion (PPKR); n = 13

4.2 Verlauf der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis im Vergleich zur idiopathischen chronischen Pankreatitis

In dieser Studie sollten vorrangig Komplikationen und therapeutische Interventionen in Beziehung zur Genese der chronischen Pankreatitis gesetzt werden. Im Folgenden werden daher die alkohohlinduzierte und die idiopathische chronische Pankreatitis verglichen.

4.2.1 Anamnese

4.2.1.1 Geschlechtsverteilung

Bei AICP als auch bei ICP erkrankten deutlich mehr Männer als Frauen. Insgesamt erkrankten bei AICP mit 92,9% mehr Männer als bei ICP mit 82,8%. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

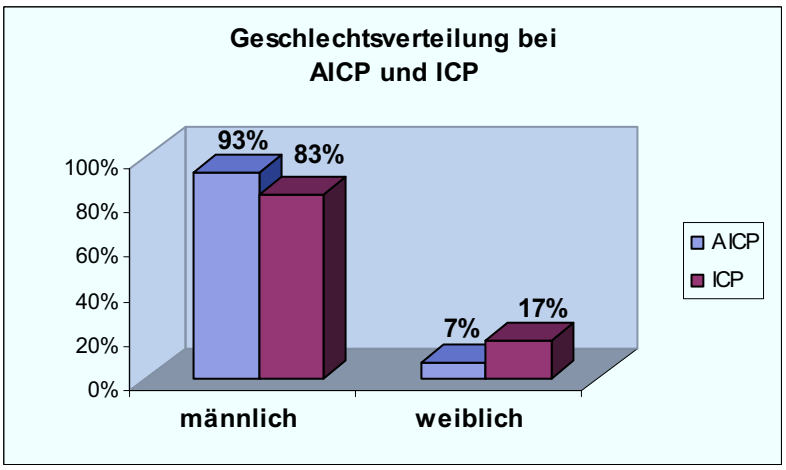

Diagramm 40: Prozentuale Geschlechtsverteilung von Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

4.2.1.2 Alter bei Erkrankungsbeginn

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CP. Bei AICP lag der Mittelwert bei Erkrankungsbeginn bei 42,4 Jahren und bei ICP bei 49,8 Jahren. Der Erkrankungsbeginn bei AICP war somit signifikant früher (p = 0,007) als bei ICP.

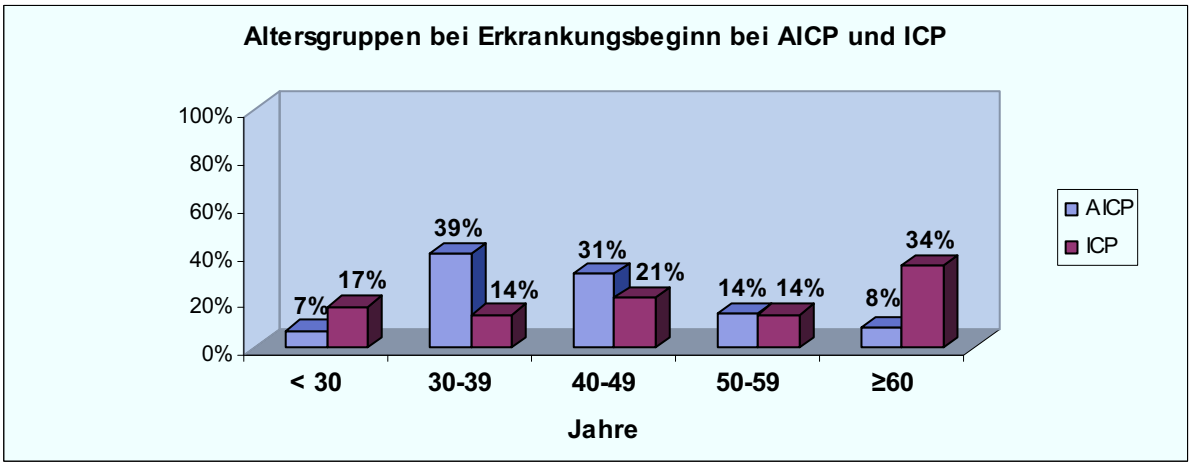

Diagramm 41: Prozentuale Darstellung der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn von Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); p = 0,007

4.2.1.3 Akute Entzündungsschübe vor und nach Diagnosestellung

Akute Entzündungsschübe ließen sich bei AICP in 15,5% aller Fälle und bei ICP in 20,6% aller Fälle vor Diagnosestellung eruieren. Bei AICP bzw. ICP waren entsprechend 10,7% bzw. 10,3% der Pankreatitiden nekrotisierend. Der Unterschied war nicht signifikant.

Weiterhin wurde die absolute Anzahl von Erkrankungsschüben nach der Diagnosestellung verglichen. Patienten mit AICP wiesen im Durchschnitt 4,0 stationär behandelte Schübe auf und hatten damit eine höhere Schubzahl als Patienten mit ICP (3,2 Schübe, nicht signifikant).

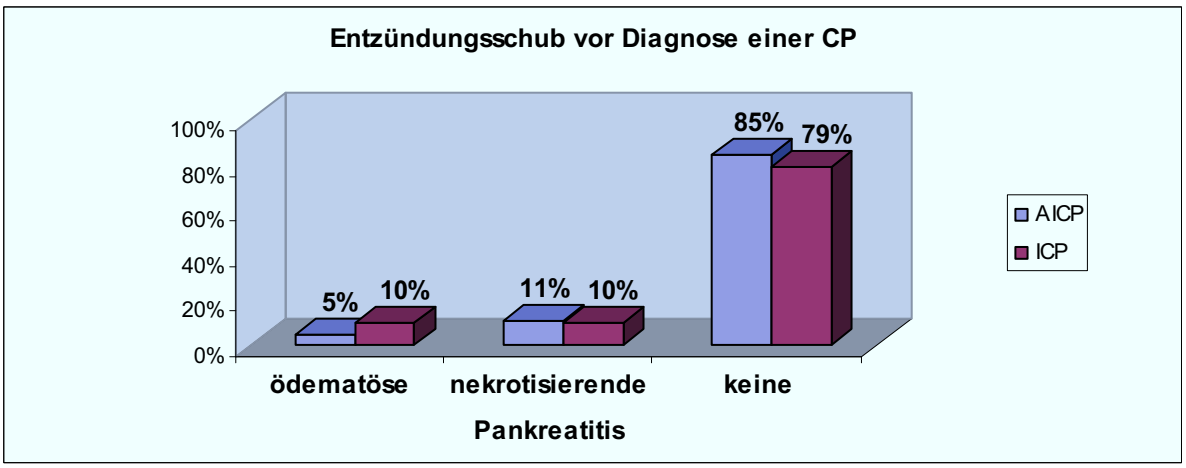

Diagramm 42: Prozentuale Darstellung ödematöser und nekrotisierender Entzündungsschübe vor Diagnose einer CP im Vergleich bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n =29); nicht signifikant

4.2.1.4 Nikotinanamnese

Ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) konnte beim Rauchverhalten zwischen Patienten mit AICP und ICP verzeichnet werden. Die Anzahl der Raucher bei AICP (97,6%) war deutlich höher als bei ICP (72,4%). Somit rauchte dennoch die Mehrheit der Patienten mit ICP. Untersuchte man die Nikotinmenge wie das Diagramm 44 verdeutlicht, war der Unterschied hingegen nicht signifikant ($p = 0,082$).

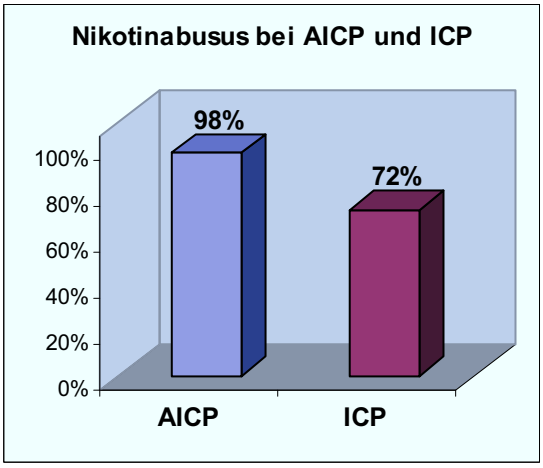

Diagramm 43: Prozentuale Darstellung des Nikotinabusus bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); $p < 0,0001$

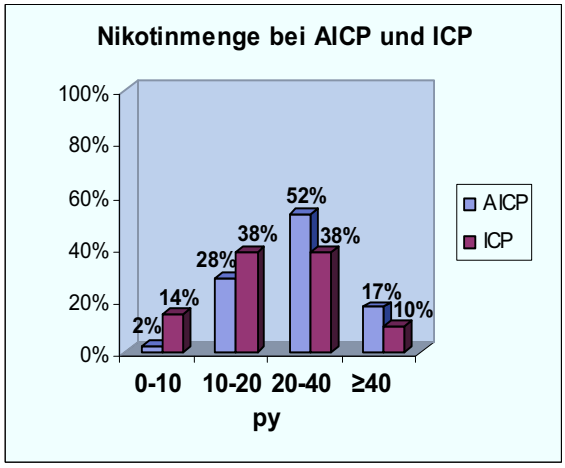

Diagramm 44: Prozentuale Verteilung der Nikotinmenge bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

4.2.2 Komplikationen

4.2.2.1 Schmerzen

Schmerzen zählen zu den Hauptsymptomen der CP. Sie können durch eine Vielzahl von Ursachen bedingt sein. Im Diagramm 45 wird deutlich, dass sich Schmerzgruppen bei AICP und ICP nicht signifikant unterschieden. Bei beiden Erkrankungen waren nur 17% bis 18% aller Patienten schmerzfrei.

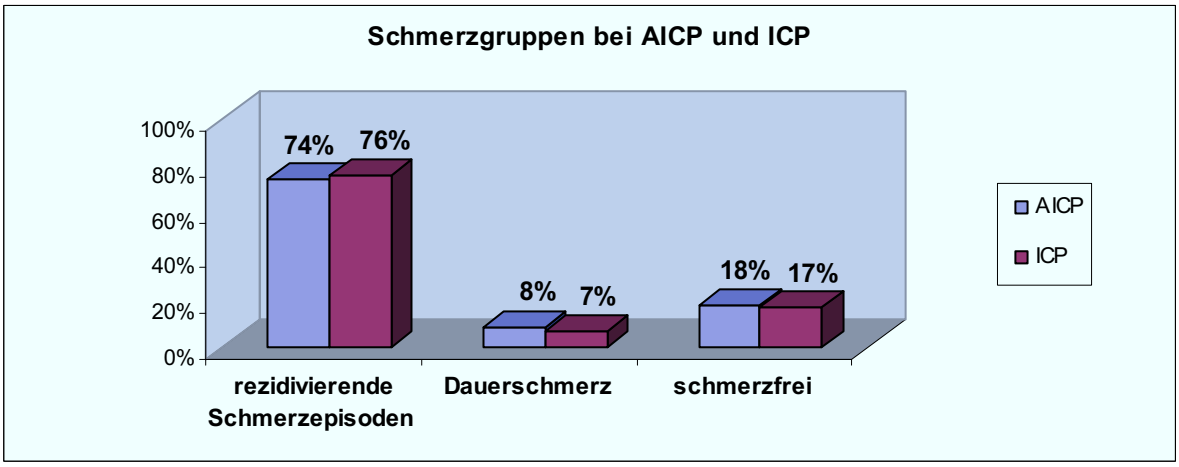

Diagramm 45: Prozentuale Verteilung der Schmerzgruppen bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

4.2.2.2 Pankreopriver Diabetes mellitus

Vom Patientengut der Universität Rostock hatten insgesamt 31,0% aller Patienten mit AICP und 20,7% mit ICP einen pankreopriven Diabetes mellitus. Zwischen AICP und ICP ergab sowohl das Vorhandensein eines pankreopriven Diabetes mellitus als auch die Betrachtung der Manifestation in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer keinen signifikanten Unterschied.

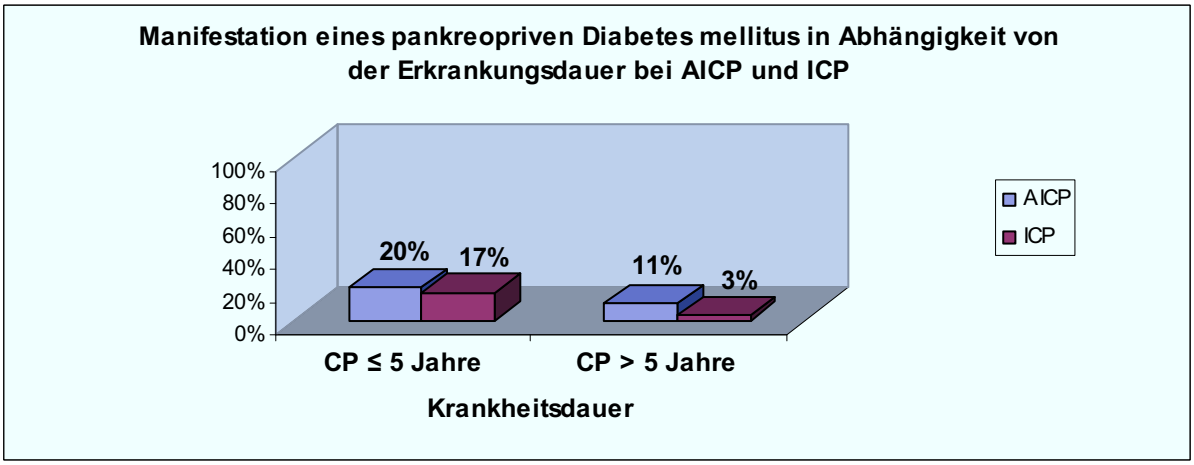

Diagramm 46: Prozentuale Verteilung der Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); CP = chronische Pankreatitis; nicht signifikant

4.2.2.3 Pankreaspseudozysten

Häufig wird die Erkrankung durch die Entstehung von Pankreaspseudozysten erschwert. Dabei fanden sich bei Patienten mit AICP Pseudozysten mit 44% aller

Patienten häufiger als bei ICP mit 24% (p = 0,077). Pseudozysten waren bei AICP meist größer als bei ICP. Beide Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.

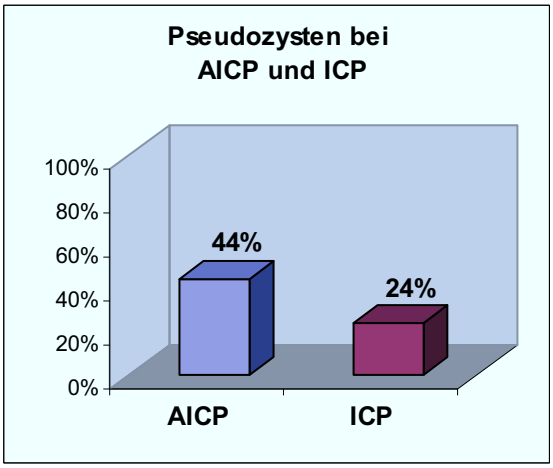

Diagramm 47: Prozentuale Verteilung von Pankreas-pseudozysten bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

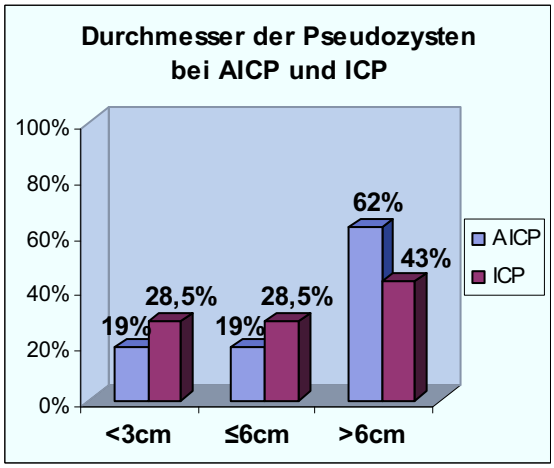

Diagramm 48: Prozentuale Verteilung der Größe von Pankreaspseudozysten bei Patienten mit AICP (n = 37) und ICP (n = 7); nicht signifikant

4.2.2.4 Begleiterkrankungen

Patienten mit AICP hatten aufgrund einer hepatotoxischen Wirkung von Alkohol wesentlich häufiger eine Steatosis hepatis (46,4%) bzw. eine Leberzirrhose (27,6%) als Patienten mit ICP (je 17,9% und 3,4%). Der Unterschied war nicht signifikant (Steatosis hepatis: p = 0,085 und Leberzirrhose: p = 0,066).

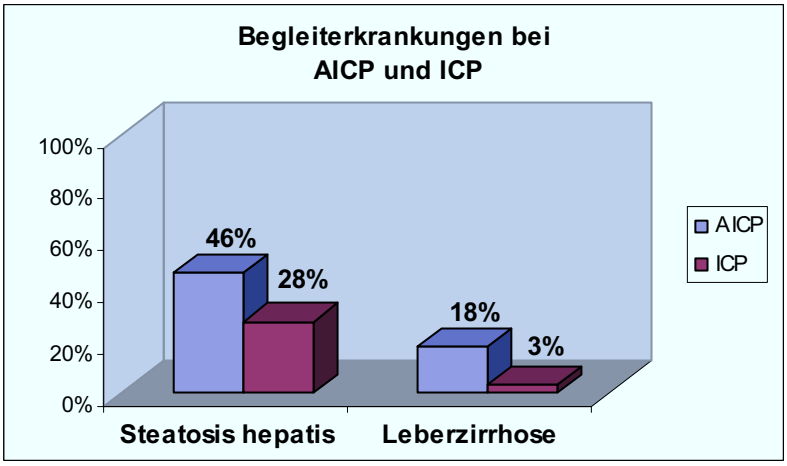

Diagramm 49: Prozentuale Darstellung von Steatosis hepatis und Leberzirrhose bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

4.2.3 Gefäßthrombosierungen

Insgesamt hatten von allen Patienten mit CP 32,2% eine Gefäßthrombosierung. Diese verteilte sich mit 38,1% auf die Gruppe der AICP und mit 17,2% auf die Gruppe der ICP. Patienten mit AICP hatten damit signifikant häufiger Gefäßthrombosierungen als Patienten mit ICP (p = 0,042).

Ebenso war ein signifikanter Unterschied bei kompletten Gefäßverschlüssen zu verzeichnen. Während bei ICP nur 3,4% der Patienten einen kompletten Gefäßverschluss hatten, waren es bei der AICP immerhin 23,8% der Patienten (p = 0,013). Partielle Gefäßverschlüsse kamen bei beiden Gruppen mit ungefähr 14% gleichhäufig vor.

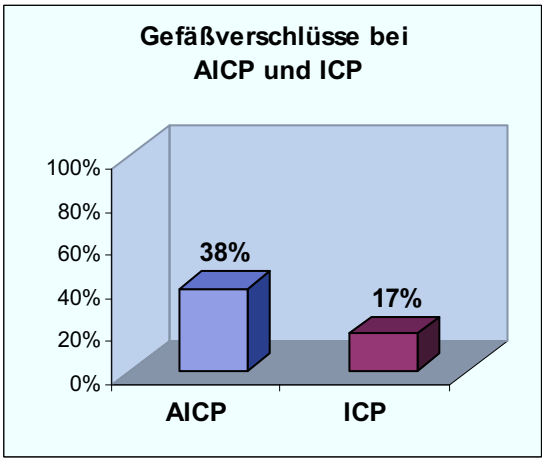

Diagramm 50: Prozentuale Verteilung von Gefäßverschlüssen bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); p = 0,042

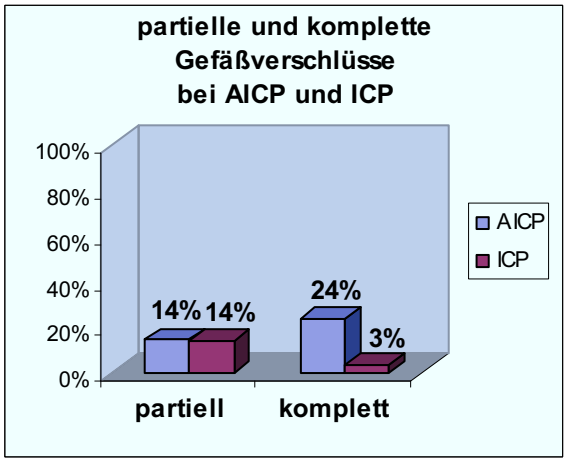

Diagramm 51: Prozentuale Verteilung partieller und kompletter Gefäßverschlüsse bei Patienten mit AICP (n = 84), ICP (n = 29); partiell: nicht signifikant; komplett: p = 0,013

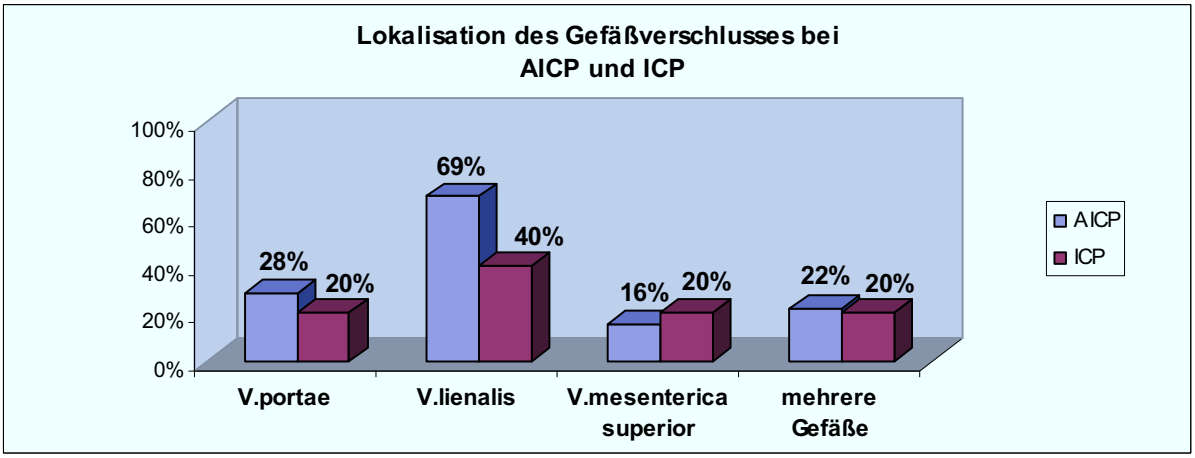

Diagramm 52: Prozentuale Verteilung der Lokalisation von Gefäßthrombosierungen bei Patienten mit AICP (n = 32) und ICP (n = 5); V.lienalis: p = 0,034; übrige Gefäßverschlüsse: nicht signifikant

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen AICP und ICP war die Lokalisation der Gefäßthrombosierungen in der V.lienalis. Mit 68,8% kamen Gefäßverschlüsse in der V.lienals bei AICP wesentlich häufiger vor als bei ICP mit 40% (p = 0,034). Bei der übrigen Verteilung auf V.portae, V.mesenterica superior oder beim gleichzeitigen Vorkommen mehrerer Gefäßthrombosen waren keine weiteren signifikanten Unterschiede feststellbar.

Kein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich symptomatischer Gefäßverschlüsse zwischen beiden Gruppen registriert werden. Patienten mit AICP hatten mit 6% tendenziell mehr symptomatische Gefäßverschlüsse als Patienten mit ICP (3,4%).
Als symptomatisch wurden Gefäßthrombosierungen gewertet, wenn es zur Bildung von Varizen, Ausbildung einer portalen Gastropathie oder zu Blutungen kam. Dabei wurden Patienten mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose nicht mit eingeschlossen.

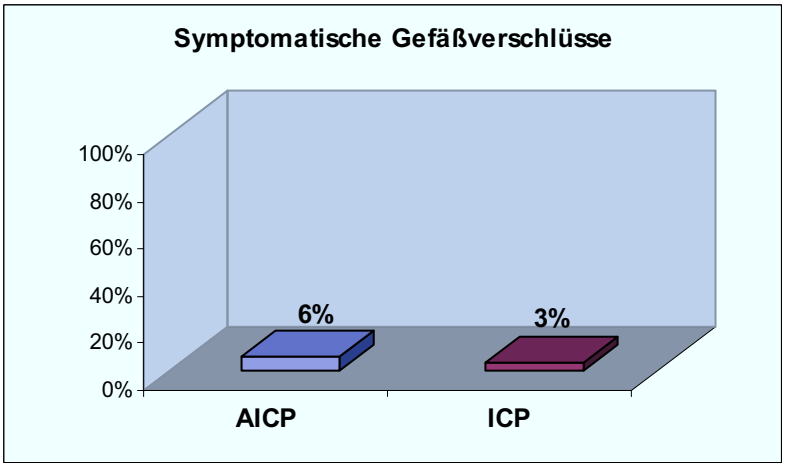

Diagramm 53: Prozentuale Verteilung symptomatischer Gefäßverschlüsse bei Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

4.2.4 Operationen

4.2.4.1 Operationshäufigkeit und Indikation

Ein Drittel aller Patienten mit AICP wurde operiert. Bei ICP wurde nur ein Viertel aller Patienten operiert. Der Unterschied war nicht signifikant.

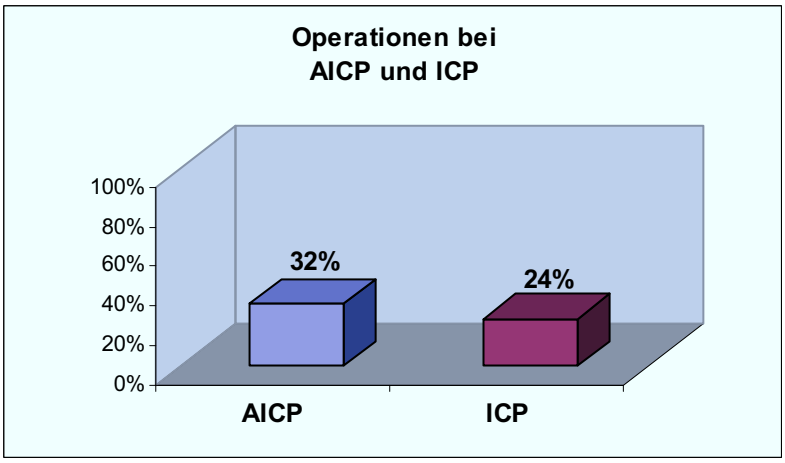

Diagramm 54: Prozentuale Verteilung der Operationshäufigkeit von Patienten mit AICP (n = 84) und ICP (n = 29); nicht signifikant

Bei beiden Gruppen wurde die Operationsindikation nach Schmerzen, Komplikationen und dem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom unterschieden. Obwohl bei AICP mit 70,4% eine Komplikation die häufigste Operationsindikation darstellte, erreichte sie im Vergleich zur ICP mit 28,6% keine Signifikanz (p = 0,079).

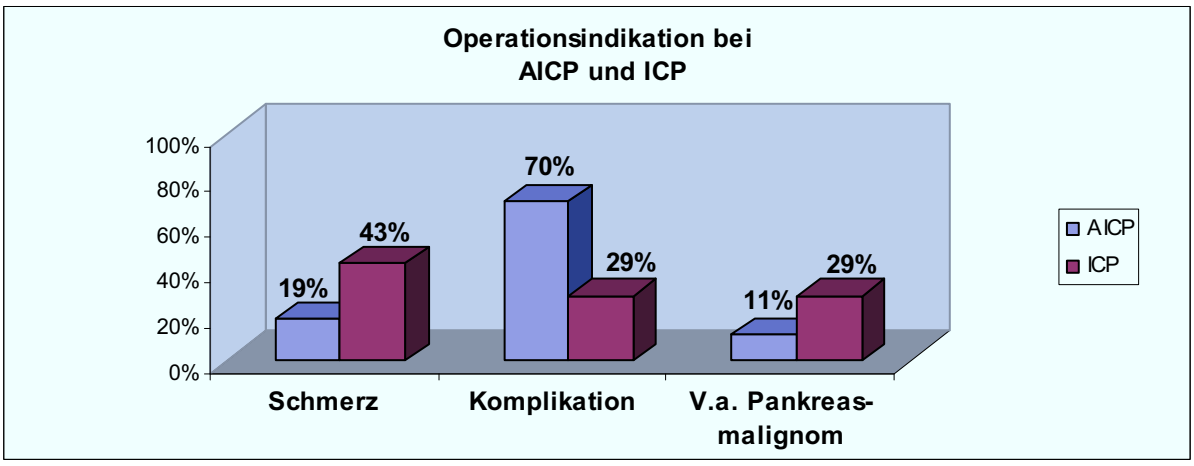

Diagramm 55: Prozentuale Darstellung der Operationsindikation bei AICP (n = 27) und ICP (n = 7); nicht signifikant

4.2.4.2 Operationszeitpunkt

Der Operationszeitpunkt sollte bei beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt werden. Bei Patienten mit AICP wurde der Einfluss des Alkoholkonsums auf den Operationszeitpunkt analysiert.

Im Diagramm 56 ist erkennbar, dass sich AICP und ICP im Operationszeitpunkt nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Etwa ein Drittel aller Patienten wurde bei beiden Gruppen innerhalb von 2 Jahren nach Krankheitsbeginn operiert. Patienten

mit AICP wurden durchschnittlich 3,0 Jahre (Median: 2 Jahre) und mit ICP 5,4 Jahre (Median: 3 Jahre) nach Diagnosestellung operiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

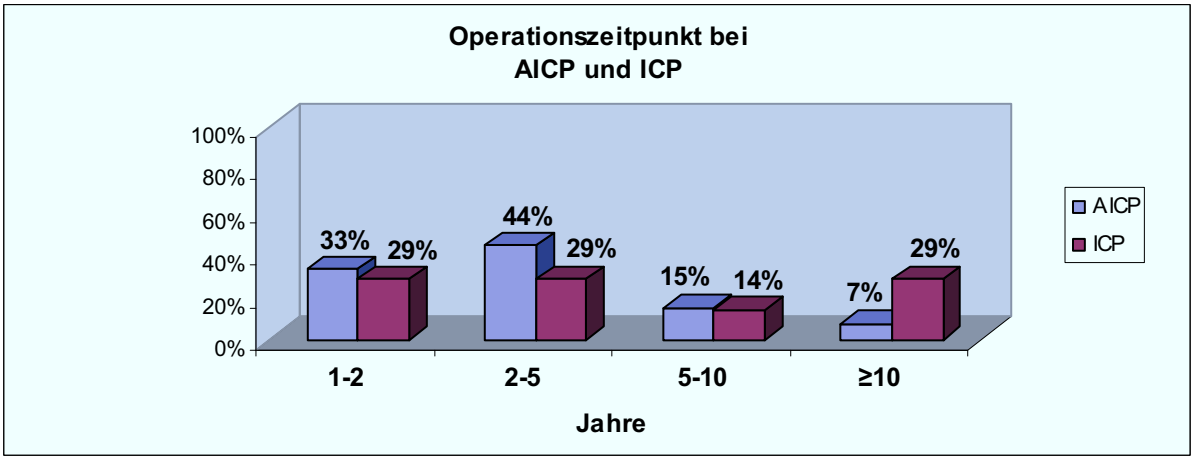

Diagramm 56: Prozentuale Verteilung des Operationszeitpunktes bei AICP (n = 27) und ICP (n = 7); nicht signifikant

Die folgenden drei Diagramme stellen bei Patienten mit AICP den Einfluss des Alkoholkonsums auf den Operationszeitpunkt dar. Fünf Patienten konnten aufgrund unbekannter täglicher Alkoholmenge nicht in die Statistik mit aufgenommen werden. 80% der Patienten mit schwerem Alkoholmissbrauch (über 200 g pro Tag) wurden in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung operiert. Patienten mit einem Alkoholabusus von 80 bis 100 g pro Tag wurden hingegen relativ gleichmäßig im Zeitverlauf operiert. Die Ergebnisse waren bei noch geringer Fallzahl nicht signifikant.

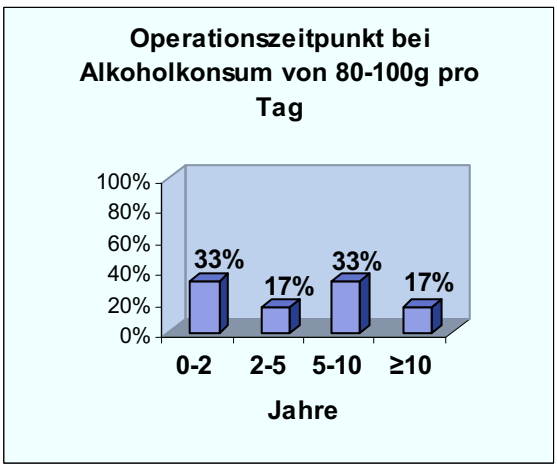

Diagramm 57: Prozentuale Darstellung des Operationszeitpunktes bei einem Alkoholkonsum von 80 – 100 g pro Tag; n = 6; nicht signifikant

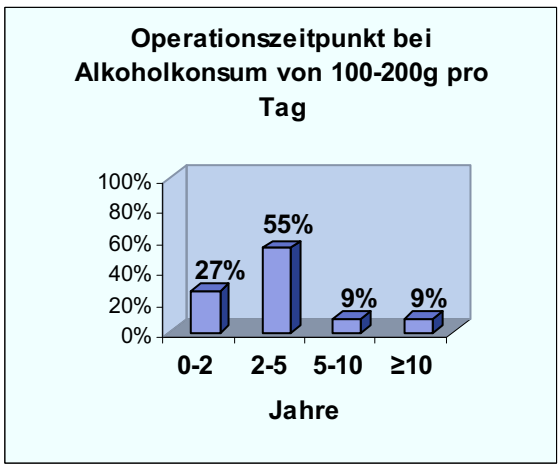

Diagramm 58: Prozentuale Darstellung des Operationszeitpunktes bei einem Alkoholkonsum von 100 – 200 g pro Tag; n = 11; nicht signifikant

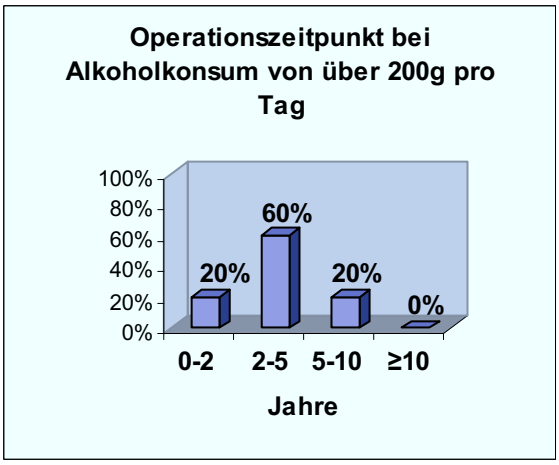

Diagramm 59: Prozentuale Darstellung des Operationszeitpunktes bei einem Alkoholkonsum von über 200g pro Tag; n = 5; nicht signifikant

4.2.4.3 Postoperativer Verlauf

Auch beim postoperativen Verlauf konnte kein signifikanter Unterschied zwischen AICP und ICP festgestellt werden. Etwa 60% - 70% der Patienten waren postoperativ beschwerdefrei, während etwa 30% - 40% rezidivierende Beschwerden hatten oder erneute akute Krankheitsschübe erlitten.

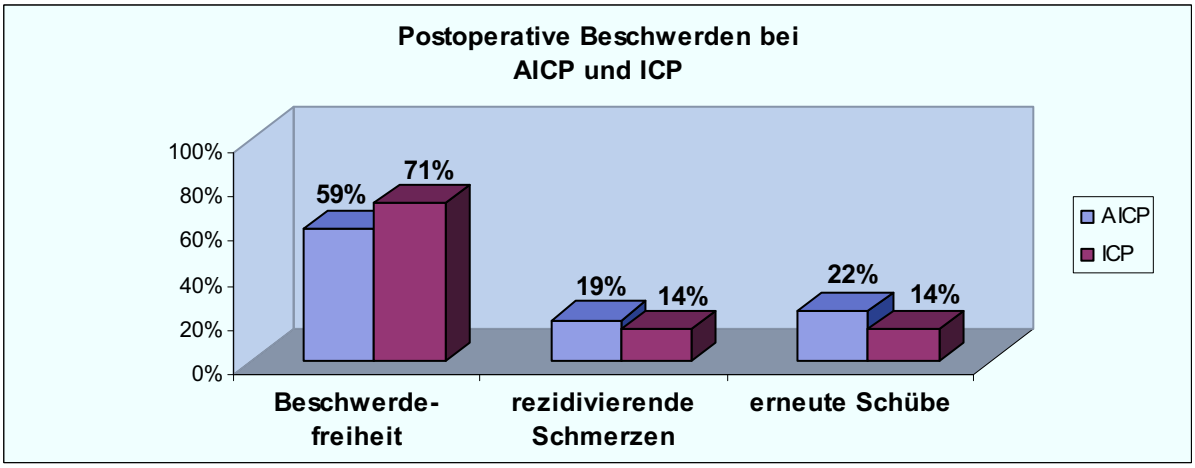

Diagramm 60: Prozentuale Verteilung postoperativer Beschwerden bei Patienten mit AICP (n = 27) und ICP (n = 7); nicht signifikant

4.3 Verlauf der hereditären chronischen Pankreatitis

Da nur bei drei Patienten eine HCP nachgewiesen werden konnte, soll hier nur kurz eine deskriptive Beschreibung ihrer Krankheitsbilder erfolgen.

Alle drei Patienten waren männlich. Die Diagnose wurde im Alter von jeweils 19, 28 und 38 Jahren gestellt. Die Diagnose wurde nach Ausschluss anderer Ursachen durch den Nachweis einer Genmutation gestellt, wobei alle eine Mutation des SPINK1-Gens hatten. Bei zwei Patienten konnte die typische N34S-Variante und bei einem die seltene R65Q-Variante nachgewiesen werden. Weitere Familienmitglieder waren nicht erkrankt.

Bei keinem Patienten war ein chronischer Alkoholmissbrauch zu erheben. Nur ein Patient betrieb einen Nikotinabusus von 20 pack years. Bei diesem Patienten waren die meisten Komplikationen wie rezidivierende Schmerzen, pankreopriver Diabetes mellitus, Pankreaspseudozysten und mehrere Gefäßverschlüsse zu verzeichnen. Ferner wurde dieser Patient nach 4 Jahren Krankheitsdauer aufgrund dieser Komplikationen am Pankreas operiert. Die Operationsmethode war eine Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion. Fünf Jahre nach diesem Eingriff gab der Patient immer noch rezidivierende Beschwerden an.

Bei den anderen zwei Patienten (Nichtraucher) waren Komplikationen wie pankreopriver Diabetes mellitus, Pankreaspseudozysten und Gefäßverschlüsse nicht nachweisbar. Ein Patient litt an rezidivierenden Schmerzen, der andere Patient gab Schmerzfreiheit an.

Bei allen drei Patienten zeigten sich sonographisch Pankreaskalzifikationen.

4.4 Verlauf der Autoimmunpankreatitis

Während des Beobachtungszeitraumes gelang es bei zwei Patienten, eine Autoimmunpankreatitis zu diagnostizieren. Im Folgenden sollen auch hier nur die Krankheitsbilder beschrieben werden.

Bei den Erkrankten handelt es sich um einen männlichen und einen weiblichen Patienten. Die Diagnose wurde zum einen im Alter von 49 Jahren und zum anderen mit 31 Jahren gestellt. Beide litten bereits seit Jahren an einem Morbus Crohn. Bei dem männlichen Patienten wurden bei einer Routineuntersuchung im CT die typischen Zeichen einer CP entdeckt, ohne dass jemals akute Krankheitsschübe durchgemacht worden sind. Bei der Frau erfolgte die Diagnosestellung nach einer akuten Pankreatitis, welche durch Steroidgabe erfolgreich therapiert werden konnte.

Immunologisch waren nur die ANA (Antinukleäre Antikörper) sowie die ASMA (anti smooth muscle antibody) mäßig erhöht. Die als typisch beschriebene Immunglobulin 4 (IgG4) Erhöhung wurde bei beiden Patienten nicht festgestellt.

Charakteristisch für eine Autoimmunpankreatitis waren ein schmerzloser Krankheitsverlauf sowie fehlende Kalzifikationen, Pankreaspseudozysten oder Gefäßverschlüsse. Ebenso konnte kein pankreopriver Diabetes mellitus festgestellt werden.

Bei beiden Patienten konnte ein Alkoholmissbrauch ausgeschlossen werden.
Lediglich der männliche Patient rauchte und kam auf eine Menge von 6 pack years.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Datenerfassung

Am Universitätsklinikum Rostock erfolgte von Januar 2004 bis Januar 2007 mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Abbildung 1) eine detaillierte Untersuchung und Beschreibung von insgesamt 118 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Das Wissen zum natürlichen Verlauf der chronischen Pankreatitis ist immer noch begrenzt, speziell der ätiologische Einfluss auf den Krankheitsprogress. Bisher existieren nur wenige und ältere Langzeitstudien, die v.a. die alkoholische und nicht-alkoholische CP vergleichen. Interpretation und Vergleich wird aufgrund verschiedener Ursachen erschwert:

- Außer bei der AICP weisen andere ätiologische Gruppen für gut gesicherte Aussagen häufig zu kleine Patientenzahlen auf.
- Krankheitsentstehung und Krankheitsprogress vollziehen sich über viele Jahre, so dass bei Wahl eines zu kleinen Beobachtungszeitraumes viele Komplikationen nicht erfasst werden.
- Bei verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Kriterien für Diagnosestellung, Krankheitsbeginn, ätiologische Einstufung und Pankreasfunktionstests verwendet.

Daher wurde in Rostock eine neue prospektive Studie zur Erforschung des Krankheitsverlaufes bei chronischer Pankreatitis initiiert. Da die Datenlage bei Gefäßverschlüssen sehr unbefriedigend ist, wurde insbesondere Wert auf den Vergleich von Gefäßthrombosen zwischen AICP und ICP gelegt.

5.1.1.1 Anamnese

Alkohol wird weltweit als dominierender Faktor bei der Entstehung der CP angesehen. Eine Schwellendosis wie bei der Leberzirrhose konnte nicht bestimmt werden (36). Die meisten Autoren sehen die Grenze für die Entstehung einer AICP bei 80 g reinen Alkohols pro Tag (4, 9, 22, 47, 67, 89, 91). Auch in Rostock wurden Patienten mit einem täglichem Alkoholkonsum von 80 g als AICP klassifiziert. Von der AICP wurden die AIP und die HCP unterschieden. Konnten Patienten in keine dieser Gruppierungen eingeordnet werden, wurde die Genese als idiopathisch angesehen. Die ICP war damit eine Ausschlussdiagnose. Einige Autoren subklassifizieren die ICP in eine juvenile ICP (Krankheitsbeginn unter 35 Jahre), senile ICP (Krankheitsbeginn über 35 Jahre) (11, 73, 91) und Tropische Pankreatitis (37, 122). Bei einem Alkoholkonsum unter 80 g pro Tag wurden demnach Patienten als ICP eingestuft, dessen Richtigkeit zum Teil angezweifelt werden darf. Einigen Patienten war es unangenehm, ihren täglichen Alkoholkonsum genau zu quantifizieren. Um die Genauigkeit zu erhöhen, wurden zusätzlich zur Alkoholanamnese Akten aus vorherigen stationären Aufenthalten eingesehen und Laborparameter wie Erythrozytenvolumen, γ-GT, ALAT und ASAT untersucht. Eine gewisse Diskrepanz zwischen eingestufter und tatsächlicher AICP bzw. ICP ist dennoch zu erwarten. Um keine falsch positiven Ergebnisse für die ICP zu erhalten, setzten Layer et al. (73) die Alkoholgrenze für die ICP bei 0 g pro Tag, Hayakawa et al. (47) bei 20 g und Arotcarena et al. (11) bei maximal 40 g Alkohol pro Tag. Patienten, deren Alkoholkonsum zwischen den Grenzen für ICP und AICP lagen, entfielen bei diesen Studien.
Frauen besitzen eine geringere Alkoholdehydrogenaseaktivität und ein geringeres Verteilungsvolumen, so dass im Vergleich mit Männern bei gleicher Alkoholmenge eine höhere toxische Plasmakonzentration an Alkohol resultiert. Müllhaupt et al. (91) versuchten diesen Unterschied zu berücksichtigen, indem sie die Grenze für eine AICP bei Männern mit 80 g und bei Frauen mit 50 g Alkohol pro Tag bemaßen.

Ein Mangel dieser Studie stellt die fehlende Differenzierung und Auswertung des Alkohol- und Nikotinkonsums vor Krankheitsbeginn sowie der Alkohol- und Nikotinabstinenz nach Krankheitsbeginn dar, worauf bei Fortführung der Studie geachtet werden sollte.

Bei der Festlegung des Krankheitsbeginns ließen sich Ungenauigkeiten nicht vermeiden. Bei der Befragung nach dem Symptombeginn konnten viele Patienten nur sehr unpräzise Antworten geben. Durch eine retrospektive Aufarbeitung von Krankenhausakten lies sich diese Unzulänglichkeit korrigieren. Auch andere Studien bargen diese Fehlerquelle in sich. Bei einigen Autoren galt daher die Diagnosestellung als Krankheitsbeginn (22, 47, 89).
Die Genauigkeit der Krankheitsdauer hängt zum einen vom Krankheitsbeginn ab und zum anderen von der Länge des Beobachtungszeitraumes. Wenn Patienten verstarben, wurde deren Ableben als Endpunkt verwendet.

Um die Pathogenese der CP weiter zu untersuchen, wurden Patienten nach allen bisher stattgefundenen akuten Entzündungsschüben befragt. Dabei wurden auch Epikrisen aus anderen Krankenhäusern angefordert. Die Auswertung vorhandener diagnostischer Befunde ergab somit ein aufschlussreiches Bild über die Anzahl nekrotisierender Pankreatitiden vor der Diagnosestellung einer CP.

5.1.1.2 Diagnostik

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung bietet eine schnelle Orientierung über die Organe des Bauchraumes und wurde daher beim Rostocker Patientenkollektiv in nahezu 100% aller Fälle durchgeführt. Bei speziellen Fragestellungen kamen weitere bildgebende Untersuchungstechniken zum Einsatz. Vor Einführung der Abdomensonographie wurden Pankreasverkalkungen durch Röntgenaufnahmen vom Abdomen nachgewiesen. Da die Sensitivität geringer als bei der Sonographie ist, konnten bei älteren Studien viele Patienten mit CP vermutlich erst im Spätstadium mit ausgeprägten Verkalkungen diagnostiziert werden. Trotz einer heute verbesserten Technik ist die Diagnosestellung im Frühstadium der CP immer noch schwierig.

Amylase- und Lipasewerte i.S. können während einer akuten Entzündung normal ausfallen, da das zugrunde gegangene Parenchym vermutlich nicht mehr in der Lage ist mit einem adäquaten Enzymanstieg zu reagieren (83). Andererseits kann es im Schubintervall vorkommen, dass trotz schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz sich im Serum ungewöhnlich hohe Pankreasenzymkonzentrationen finden lassen (96).

Eine mögliche Erklärung ist eine persistierende Entzündung des Pankreas auch bei asymptomatischen Patienten.
Aufgrund einer geringen Sensitivität der Pankreasenzyme sind diese für die Diagnose einer CP nicht geeignet (3, 34).

Genauso wenig kann anhand der Pankreasenzyme ein Rückschluss auf eine exokrine Insuffizienz gezogen werden (96). Zur Einschätzung der exokrinen Pankreasfunktion wurden bei verschiedenen Vergleichsstudien direkte und indirekte Funktionstests angewandt. Dabei zählen direkte Verfahren wie der Sekretin-Pankreozymin-Test zu den genaueren, aber auch aufwendigeren und teureren Verfahren. Meist wurden daher indirekte Testverfahren wie die Bestimmung des Fäkalen Chymotrypsins, der Fäkalen Elastase-1 oder die Messung von Steatorrhoe genutzt. Das zeigt wie schwierig es ist, bei verschiedenen Methoden die exokrine Pankreasfunktion zu vergleichen.
Zwar zählt von den indirekten Tests die Bestimmung der Fäkale Elastase-1 als geeignetes Testverfahren (80), dennoch ist sie mit einer Sensitivität von 50 - 93% und Spezifität von 62 - 93% noch recht ungenau (40, 74, 87).

5.1.1.3 Komplikationen

Ein Hauptsymptom der chronischen Pankreatitis sind abdominelle Schmerzen. In der vorliegenden Studie wurden Patienten nach Dauerschmerzen, rezidivierenden Schmerzen und schmerzloser CP befragt. Um diese Ergebnisse besser mit anderen Langzeitstudien vergleichen zu können, wurden anschließend Patienten mit rezidivierenden Schmerzen und Dauerschmerzen zu einer Gruppe zusammengefasst. Weitere Informationen über Häufigkeit und Schmerzqualität wurden durch die Befragung nach Analgetika erlangt.
Bei der Auswertung von Patienten mit schmerzlosem Verlauf müssen folgende Differenzierungen berücksichtigt werden: Als schmerzlos galten Patienten erst dann, wenn dieser Zustand über einen Zeitraum von einem Jahr anhielt. Neben primär schmerzlosen Patienten wurden also auch Patienten mit langjährigem Krankheitsverlauf gezählt, bei denen es vermutlich durch eine fortgeschrittene Organzerstörung zu einem Nachlassen der Schmerzen kam. Ebenso gehören in diese Gruppe Patienten, bei denen durch eine Operation Schmerzfreiheit erreicht

werden konnte. Alle Angaben basierten auf einer subjektiven Beurteilung durch den Patienten. Eine objektive Überprüfung war nicht möglich. Zur Erzielung einer höheren Genauigkeit sollten daher zukünftig Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens ihren Schmerzverlauf einschätzen.

Ein weiteres Hauptsymptom der CP stellt der pankreoprive Diabetes mellitus dar. Durch die Bestimmung von Blutglucose und HbA1c-Wert konnten valide Aussagen hinsichtlich des Diabetes mellitus getroffen werden. Hingegen ließen sich gewisse Unzulänglichkeiten bei der Festlegung des Beginns des Diabetes mellitus nicht vermeiden. Nicht immer war den Patienten das Anfangsjahr erinnerlich. So mussten die Daten durch Einsicht von Akten aufgearbeitet werden. Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus bereits vor Diagnosestellung einer CP begann, gehören damit in die Gruppe von Patienten mit Altersdiabetes (Diabetes mellitus Typ II). Da die Diagnose einer CP nach wie vor schwierig ist und ein Diabetes mellitus auch einmal das erste Symptom einer CP sein kann, ist der Anteil an Altersdiabetes bzw. pankreopriven Diabetes mellitus möglicherweise inkorrekt.

5.1.1.4 Gefäßthrombosierungen

Gefäßverschlüsse der V.lienalis, V.portae und V.mesenterica superior wurden in der Regel durch eine Abdomensonografie festgestellt. Dabei lieferte das Vorhandensein von einem intraluminalen Echo oder splenoportalen Kollateralen einen deutlichen Hinweis auf einen Gefäßverschluss. Grenzen dieser Untersuchung liegen bei der Differenzierung zwischen Thrombose und Gefäßkompression. Des Weiteren kann in einem Teil der Fälle durch Luftüberlagerung die Darstellung des Pankreas und seiner umliegenden venösen Gefäße misslingen.
Um eine tatsächliche Aussage über die Prävalenz von Gefäßverschlüssen bei CP treffen zu können, müssten Patienten mit CP regelmäßig durch Angiographie oder Computertomographie untersucht werden. Dies war in der vorliegenden Studie nicht möglich.

Komplikationen eines venösen Gefäßverschlusses können das Auftreten von ösophagealen und gastralen Varizen, portaler Gastropathie oder gastrointestinaler Blutungen sein. Da auch eine Leberzirrhose als Ursache dieser Komplikationen in

Frage kommt, wurden Patienten mit Leberzirrhose bei der Auswertung symptomatischer Gefäßverschlüsse ausgeschlossen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass einige Autoren als symptomatische Gefäßverschlüsse nur gastrointestinale Blutungen werteten.
Eine weitere Fehlerquelle lag in der fehlenden systematischen Suche von Komplikationen durch Endoskopie oder CT-Untersuchung. Daher ist der tatsächliche Anteil symptomatischer Gefäßverschlüsse vermutlich höher.

5.1.1.5 Operationen

Die Indikation zur operativen Behandlung wird in der Regel in Zusammenarbeit von Internisten und Chirurgen gestellt. In dieser Studie wurden daher Patienten in der Phase der präoperativen Vorbereitung und bei der postoperativen Weiterbetreuung erfasst. Angaben über Operationsindikation, Operationszeitpunkt, Operationsmethode und histologisches Ergebnis der Pankreasgewebeuntersuchung flossen in die Datensammlung mit ein. Darüber hinaus wurde registriert, ob Patienten postoperativ beschwerdefrei blieben, erneut an Schmerzen litten oder weiterhin Pankreatitiden auftraten.
Wie bereits diskutiert wurde, ließen sich Ungenauigkeiten beim Krankheitsbeginn nicht vermeiden. Dies wirkt sich auch auf die Berechnung des Operationszeitpunktes aus.
In dieser Arbeit wurden nur resezierende Operationsmethoden wie Kausch-Whipple, DPKR, PPKR, Linksresektion und erweiterte Operation ausgewertet. Da alle Vergleichsstudien älter sind, wurde bei den meisten Arbeiten bei der Auswertung nicht zwischen drainierenden und resezierenden Operationsverfahren unterschieden (4, 9, 11, 22, 67, 91). Bei anderen Studien fand sich keine Angabe zur Operationsmethode (73, 89). Hauptindikation drainierender Verfahren waren häufig Pankreaspseudozysten, die Schmerzen oder Komplikationen verursachten. Diese werden heutzutage überwiegend endoskopisch behandelt. Es zeigt sich also, dass durch Erweiterung und Verbesserung von Therapiemöglichkeiten ein absoluter Vergleich zwischen älteren Langzeitstudien und der Rostocker Arbeit unmöglich wird.

5.1.2 Statistische Auswertung

Diese Arbeit stellt die erste Fortsetzung der im Jahr 2004 begonnen Langzeitstudie zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer Pankreatitis dar. Es konnten 84 Patienten mit AICP, 29 Patienten mit ICP, 3 Patienten mit HCP und 2 Patienten mit AIP in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Aufgrund der Patientenzahlen konnten bisher nur AICP und ICP im Krankheitsverlauf verglichen werden. Gerade bei ICP waren oft Fallzahlen für z.B. nekrotisierende Pankreatitiden, Komplikationen, Gefäßverschlüsse und Operationen zu gering um statistisch gesicherte Aussagen treffen zu können. Daher wurde zur Erhöhung der Aussagekraft die Signifikanz durch den Exakten Test nach Fisher geprüft. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant, unter 0,01 als sehr signifikant und unter 0,001 als hoch signifikant eingestuft. Allerdings konnten meist nur Tendenzen angegeben werden. Bei Fortführung der Studie und damit Erhöhung der Fallzahlen wird sich zukünftig zeigen, ob Tendenzen statistisch gesichert werden können oder ob sich Veränderungen zeigen.

5.2 Eigene Ergebnisse

Um die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit Ergebnissen anderer Autoren diskutieren zu können, wurden neun Langzeitstudien über den Verlauf von AICP und ICP analysiert. Dabei dienten als Vergleich die Arbeiten von Ammann et al. (4, 9), Arotcarena et al. (11), Cavallini et al. (22), Hayakawa et al. (47), Lankisch et al. (67), Layer et al. (73), Miyake et al. (89) und Müllhaupt et al. (91).

5.2.1 Anamnese

5.2.1.1 Krankheitsgenese

In industriellen Ländern ist die häufigste Form der chronischen Pankreatitis die AICP. Angaben über die prozentuale Häufigkeit der AICP schwanken bei Vergleichsstudien zwischen 56,8% von Hayakawa et al. (47) und 79% von Layer et al. (73). In der vorliegenden Studie konnte bei 71% aller Patienten eine AICP diagnostiziert werden.

Die zweithäufigste Ursache war in Rostock mit 24,6% die ICP. Wird der Mittelwert der ICP von allen Vergleichsstudien berechnet, beträgt dieser 26% mit einem Minimum von 12,6% bei Cavallini et al. (22) und einem Maximum von 43,2% bei Hayakawa et al. (47). Damit liegt die Gruppe der ICP in Rostock im internationalen Durchschnitt.

Nur 4 Autoren grenzten als weitere ätiologische Gruppe die HCP ab. Bei Lankisch et al. (67) betrug dieser Anteil 2% aller Patienten mit CP, bei Cavallini et al. (22) 1,5%, bei Ammann et al. (4) 1,2% und bei Müllhaupt et al. (91) 3,3%. In der vorliegenden Arbeit hatten 2,5% aller Patienten eine HCP.
Gegenwärtig existieren in der Literatur verschiedene Definitionen der HCP. Einige Autoren fordern für die Diagnose einer HCP 2 Patienten innerhalb einer Generation oder mehr als 2 Patienten in mehr als einer Generation (58). Damit können offensichtlich nur wenige Patienten die diagnostischen Kriterien einer HCP erfüllen. Bei Nachweis von Mutationen im PRSS1-Gen oder im SPINK1-Gen wurde in der vorliegenden Arbeit die CP als HCP klassifiziert. Neben den klassischen Mutationen

existieren weitere Genmutationen wie die des PRSS2-Gens und des CFTR-Gens (58, 99, 123).

Die Autoimmunpankreatitis stellt wahrscheinlich eine noch seltenere Erkrankung als die HCP dar. Bei den hier untersuchten Patienten lag sie mit einer Prävalenz von 1,7% vor. Bisher fehlen in der Literatur valide epidemiologische Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der AIP. Auch bleibt weiterhin unklar, wie viele Patienten mit ICP in Wirklichkeit eine AIP haben (55, 60).

5.2.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die international unterschiedliche Geschlechtsverteilung der AICP lässt sich vermutlich auf regionale Unterschiede zwischen den USA, Europa und Japan zurückführen. Der Anteil männlicher Patienten lag in den USA mit 72% am niedrigsten (73). In Europa (4, 9, 11, 22, 67, 91) lag der männliche Anteil bei Patienten mit AICP zwischen 87% und 94%. Von den in Rostock untersuchten Patienten mit AICP waren 93% männlich. Japan (47, 89) hatte mit circa 98% den größten Anteil männlicher Patienten mit AICP.
Im Gegensatz zur AICP variiert die Geschlechtsverteilung bei ICP bei den Vergleichsarbeiten deutlich stärker. Vermutlich lässt sich das auf die heterogene Genese der ICP zurückführen. Die Spanne bei männlichen Patienten mit ICP reichte von 33,3% in Japan (89) bis 80,5% in der Schweiz (9). In Rostock waren von den Patienten mit ICP 83% männlich bzw. 17% weiblich.

Wie bereits im Punkt 5.1.1.1 diskutiert wurde, ist der Krankheitsbeginn mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet. Bei einigen Autoren galt als Krankheitsbeginn der sichere Nachweis einer CP, bei anderen der Symptombeginn. Den frühesten Krankheitsbeginn verzeichneten Ammann et al. (4) bei AICP mit 36 Jahren. In Japan (89) hingegen erkrankten Patienten an AICP im Median mit 47,8 Jahren. In Rostock waren Patienten mit AICP bei Erkrankungsbeginn durchschnittlich 42,4 Jahre alt. Außer in der Schweizer Studie (4) erkrankten Patienten mit ICP durchschnittlich später an CP als Patienten mit AICP. Bei den Vergleichsstudien erkranken Patienten an ICP durchschnittlich zwischen 30 Jahren (4) und 61,3 Jahren (89). In Rostock

erkrankten Patienten an ICP mit 49,8 Jahren und damit signifikant später als Patienten mit AICP.

5.2.1.3 Alkohol- und Nikotinanamnese

Als häufigste Ursache der CP wird mit etwa 55% – 80% in industriellen Ländern der Alkoholabusus angegeben (37). Nach Angaben der DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.) betreiben etwa 2 Millionen Menschen in Deutschland einen Alkoholmissbrauch, darunter 70% Männer (31). Somit ist es nicht verwunderlich, dass der größte Anteil der Erkrankten mit AICP männlich ist.
Allerdings scheint Alkohol kausal allein nicht ausreichend zu sein, um eine CP induzieren zu können (68, 109, 124). Nach wie vor ist nicht bekannt, warum manche Patienten mit einem Alkoholabusus nach einer erstmalig aufgetretenen akuten Pankreatitis anschließend weitere akute Pankreatitiden und andere eine chronische Pankreatitis entwickeln.
Darüber hinaus beeinflusst Alkohol den Verlauf der CP (64, 94). Anhand der in Rostock untersuchten Patienten kann diese Vermutung unterstützt werden. Mit höherem Alkoholverbrauch verlagerte sich das Alter bei Krankheitsbeginn. Die Gruppe mit einem täglichen Alkoholkonsum von 80 – 100 g erkrankte durchschnittlich mit 46 Jahren an einer CP. Patienten mit einem Alkoholkonsum von 100 – 200 g pro Tag erkrankten etwa mit 42,5 Jahren. Schließlich erkrankten Patienten mit dem höchsten Alkoholkonsum (über 200 g pro Tag) am frühesten mit ungefähr 38,8 Jahren. Des Weiteren konnte ein Einfluss von Alkohol auf die Prävalenz von Pankreaskalzifikation, pankreopriven Diabetes mellitus, Pseudozysten und Gefäßverschlüssen, dem Operationszeitpunkt sowie der Mortalität festgestellt werden. Lankisch et al. (92) wiesen nach, dass bereits kleine Alkoholmengen einen ungünstigen Einfluss auf Krankheitsbeginn, Kalzifikationen, Pankreaspseudozysten und Mortalität haben.
Auch die Bedeutung einer Alkoholabstinenz konnte in Studien belegt werden. So waren bei Patienten, die nach Diagnosestellung einer CP abstinent blieben, weniger Schmerzen zu verzeichnen als bei Patienten, die den Alkoholkonsum fortführten (47, 89, 118, 121).

Rauchen ist neben Alkohol das am weitesten verbreitete Suchtmittel. Nach den Ergebnissen des Microzensus 2005 lag die Raucherprävalenz bundesweit im Jahr 2005 bei Männern bei 32% und bei Frauen bei 23% (116). In Rostock rauchten bei Patienten mit CP mehr Männer (92,5%) als Frauen (58,3%).
Schließlich besteht eine deutliche Korrelation zwischen Alkoholmissbrauch und Rauchen, die auch in der vorliegenden Studie erkennbar wird. Mit 97,6% rauchten Patienten mit AICP signifikant häufiger als bei der ICP, bei denen 72,4% der Patienten rauchten. Der Raucheranteil in der Gruppe der ICP ist damit allerdings ebenfalls sehr hoch.
Ferner wird immer wieder die Rolle des Rauchens bei der Entstehung der CP diskutiert, wobei die Studienlage widersprüchlich und unzureichend ist (26, 46, 52, 84, 85, 94, 120). Der schädigende Einfluss konnte anhand von einem erhöhten Risiko für Pankreaskalzifikationen nachgewiesen werden (22, 52, 84, 85, 120). Ob das Risiko für einen pankreopriven Diabetes mellitus steigt, wird in Studien noch widersprüchlich angegeben (52, 84, 85). Genauso konnte der Einfluss des Rauchens auf den Krankheitsbeginn noch nicht abgeschätzt werden. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Nikotinmenge (in pack years) und Krankheitsbeginn nachgewiesen werden. Maisonneuve et al. (85) und Talamini et al. (120) wiederum fanden einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Krankheitsbeginn.

5.2.1.4 Akute Entzündungsschübe

Basierend auf morphologischen Befunden von Pankreasresektaten hat sich das Konzept der Nekrose-Fibrose-Sequenz von Klöppel et al. entwickelt. Es besagt, dass sich eine CP durch Schübe akuter Pankreatitiden entwickelt (61, 62). Es ist umstritten, ob rezidivierende akute Pankreatitiden zu einer CP führen können oder ob akute Pankreatitiden Ausdruck eines bereits chronisch erkrankten Pankreas sind. Gestützt wird das Nekrose-Fibrose-Konzept von histologischen Studien (8, 128). Ebenso scheinen pathogenetische Untersuchungen der HCP dieses Konzept zu unterstützen (127). Andere histologische Studien (44, 88) deuten darauf hin, dass die alkoholische Pankreatitis bereits als chronische Erkrankung beginnt.
Sowohl eine klinische Studie von Cavallini et al. (22) als auch die vorliegende Studie lassen Zweifel an der Nekrose-Fibrose-Sequenz aufkommen. In Rostock konnte nur

bei 10,3% aller Patienten mit AICP eine nekrotisierende Pankreatitis vor Manifestation einer chronischen Pankreatitis festgestellt werden. Cavallini et al. (22) berichteten sogar von nur 8%.

5.2.2 Laborparameter

Die Betrachtung von Amylase- und Lipasewerte bei Rostocker Patienten mit CP außerhalb eines akuten Entzündungsschubes ergab, dass sich bei etwa 25% aller Patienten erhöhte Werte für die Amylase und etwa 22% aller Patienten für die Lipase fanden. Die erhöhten Werte sprechen für eine persistierende Entzündung.
Dominguez-Muñoz et al. (34) untersuchten im beschwerdefreien Intervall wiederum den diagnostischen Wert niedriger Serumenzymkonzentrationen. Aufgrund der geringen Sensitivität schlussfolgerten sie, dass Pankreasenzyme für die Diagnose einer CP nicht geeignet sind.
Somit sind Veränderungen von Amylase- und Lipasewerten bei der Diagnostik einer CP nur wenig verlässlich. Dennoch können sie Hinweise auf pathologische Vorgänge liefern.

Im klinischen Alltag wird die Diagnose einer akuten Pankreatitis anhand des klinischen Bildes und erhöhter Pankreasenzyme im Serum gestellt. In den ersten 24 Stunden nach Symptombeginn ist die Bestimmung der Amylase genauso sensitiv wie die der Lipase (3). Beide Laborparameter sind kostengünstig und technisch einfach zu bestimmen.
In einer Studie von Sutton et al. (119) wurden die Werte von Amylase und Lipase bei Patienten mit abdominellen Schmerzen untersucht. Die Diagnose einer akuten Pankreatitis konnte bei 2,9% dieser Patienten gestellt werden. Davon hatten wiederum nur 63,6% der Erkrankten stark erhöhte Amylase- und Lipasewerte (über dem Dreifachen des Normalwertes).
In Rostock konnten stark erhöhte Amylasewerte nur bei 37% und stark erhöhte Lipasewerte bei 46,3% aller Patienten mit einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis festgestellt werden. Hingegen fanden sich normale Werte bei 25,9% für die Amylase und 20,4% für die Lipase. Auch wenn bei Sutton et al. (119) Patienten mit akuter Pankreatitis und in Rostock Patienten mit chronischer Pankreatitis untersucht worden sind, so lässt sich doch eine gewisse Parallelität feststellen. Sich

im Normbereich befindende Amylase- und Lipasewerte schließen somit einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis nicht aus. Natürlich können Lipase- und Amylasewerte bei nicht pankreatischen abdominellen Erkrankungen ebenfalls erhöht sein. Signifikante Erhöhungen über dem Dreifachen des Normalwertes sind bei beiden Enzymen allerdings recht ungewöhnlich (25). Chase et al. (25) konstatierten dabei der Lipase eine höhere Genauigkeit als der Amylase. Demgemäß war bei der vorliegenden Studie die Lipase bei einem akuten Entzündungsschub häufiger stark erhöht als die Amylase (Lipase 46,3% versus Amylase 37%). Das spricht somit für eine höhere Sensitivität der Lipase.

Eine laborchemisch nachweisbare Cholestase kann auf eine Stenose des Ductus choledochus hinweisen, vermutlich hervorgerufen durch eine entzündliche Pankreaskopfschwellung (83). So konnten von allen Patienten mäßig bis stark erhöhte Werte bei 27,9% für die AP, 37,3% für die γ-GT und 25,4% für das Gesamtbilirubin festgestellt werden. Zusammenfassend waren bei ungefähr einem Viertel aller Patienten die Cholestaseparameter erhöht.

5.2.3 Komplikationen

5.2.3.1 Schmerzen

Es ist schwierig, suffiziente Daten über Schmerzcharakter und Schmerzverlauf von Patienten mit CP zu erheben. Bei der Schmerzentstehung handelt es sich um ein individuell unterschiedliches und um ein multifaktorielles Geschehen.
Die Schmerzen sind in der Regel diffus im mittleren Oberbauch lokalisiert und können in den Rücken ausstrahlen. Dabei können die Schmerzen nozizeptiv, neuropathisch und / oder psychogen bedingt sein (28). Von den verschiedenen Schmerztypen lassen sich Patienten mit anhaltenden und rezidivierenden Schmerzen von schmerzlosen Patienten unterscheiden. Schmerzlose Patienten können von Krankheitsbeginn an schmerzfrei sein (primär schmerzlos) oder mit fortschreitendem Krankheitsverlauf schmerzfrei werden (sekundär schmerzlos).

Folgende Faktoren können Ursache von Schmerzen bei CP sein (41):

- Pankreasnekrose und Entstehung von Pankreaspseudozysten und Abszessen

- Durch Strikturen, Pankreassteine oder einer erhöhten Viskosität des Pankreassekretes verursachte Obstruktion von Pankreasgängen mit konsekutiv erhöhten duktalem und interstitiellem Druck
- Verminderte pankreatische Durchblutung, Ischämie und lokaler Veränderung des parenchymalen pH's
- Schmerz verursacht durch extrapankreatische Komplikationen wie Aszites, Gallengangstenose, Stenosierung des Duodenums, Maldigestion und Meteorismus
- Entzündung von Nerven, Einklemmung und Verlust der perineuralen Hülle
- Erhöhte sensorische peptidergische Innervation (vermehrte Expression von Substanz P und Calcitonin Gene related peptide)
- Psychologische Ursachen, z.B. Abhängigkeit von Betäubungsmitteln

Bei der von Ammann et al. (4) postulierten „burnout"-Hypothese beschreiben die Autoren, dass es mit Verschlechterung der Pankreasfunktion und mit Zunahme von Kalzifikationen zum Nachlassen der Schmerzen bei Patienten mit AICP komme. Andere Autoren (67, 71, 95, 121) konnten nur einzelne Zusammenhänge zwischen Schmerzen und entweder endokriner Pankreasfunktion, exokriner Pankreasfunktion oder Pankreaskalzifikationen bestätigen beziehungsweise widerlegen.

Lankisch et al. (67, 71) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass es mit Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion zu einem signifikanten Nachlassen von Schmerzen kam. Für die endokrine Funktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Des Weiteren war die Gruppe schmerzloser Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Kalzifikationen signifikant größer als die Gruppe von Patienten ohne Kalzifikationen.

Papa et al. (95) fanden heraus, dass Schmerzen signifikant häufiger bei Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus nachließen als bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

Talamini et al. (121) konnten einen marginalen Zusammenhang zwischen dem Nachlassen von Schmerzen und Pankreaskalzifikationen nachweisen.

Layer et al. (73) wiederum fanden keinen Zusammenhang zwischen Schmerzen, Pankreaskalzifikationen und exo- sowie endokriner Pankreasinsuffizienz.

Bei der vorliegenden Studie war die Schmerzsymtomatik bei Patienten mit CP unabhängig von exo- und endokriner Pankreasfunktion. Schmerzlose Patienten

hatten allerdings häufiger Kalzifikationen (14,4% versus 5,1% ohne Kalzifikationen). Der Unterschied war nicht signifikant. Zusammenfassend kann mit dieser Arbeit die „burnout“-Hypothese nicht gestützt werden.

Obwohl ein Zusammenhang zwischen Pankreasinsuffizienz, Kalzifikationen und Schmerzen umstritten ist, scheint es einen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Schmerzen zu geben. Interessanter Weise kam es bei den Vergleichsstudien mit zunehmender Krankheitsdauer zu einem Nachlassen der Schmerzsymptomatik (Tabelle 9). Warum bei einigen Patienten Schmerzen nachlassen und bei anderen nicht, ist nach wie vor unklar und nicht vorhersagbar. Beispielsweise waren in einer Verlaufsstudie aus Japan (47) nach 8 Jahren durchschnittlicher Erkrankungsdauer nur 31% der Patienten schmerzfrei, wohin gegen in der Arbeit von Ammann et al. (4) nach 10,4 Jahren 85% der Patienten schmerzfrei waren.

Autor	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	Schmerzlinderung
Hayakawa et al. (47)	8 Jahre	31%
Miyake et al. (89)	6,3 Jahre	50% (AICP)
Cavallini et al. (22)	10 Jahre	55%
Lankisch et al. (67)	> 10 Jahre	65%
Layer et al. (73)	14,6 Jahre	77% (AICP)
Ammann et al. (4)	10,4 Jahre	85% (AICP)

Tabelle 9: Prozentualer Anteil von Patienten, bei denen Schmerzen nach einem bestimmten Beobachtungszeitraum sistiert haben.

Untersucht man bei Rostocker Patienten den Zusammenhang von Schmerzen und Krankheitsdauer, so waren 19,2% der Patienten mit einer Krankheitsdauer von unter 5 Jahren schmerzfrei, wohingegen in der Gruppe mit über 5 Jahren Krankheitsdauer 19,7% der Patienten schmerzfrei waren. Ein Nachlassen der Schmerzen scheint sich also in der vorliegenden Studie nicht anzudeuten.

5.2.3.2 Pankreopriver Diabetes mellitus

Die DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) unterscheidet seit 2009 zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sowie „Andere spezifische Diabetes-Typen“, in die der pankreoprive Diabetes mellitus einzuordnen ist. Es handelt sich dabei um einen sekundären Diabetes mellitus, der aufgrund einer gestörten Insulinsekretion der beta-Zellen des Pankreas entsteht (13, 72). Zielsetzung bei der Therapie ist die Normalisierung des Blutglukose-Stoffwechsels, um typische Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zu reduzieren (10).

Durch eine fortschreitende Zerstörung des Pankreas nimmt mit steigender Krankheitsdauer der Anteil an Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus zu (5, 53, 72).

In den Vergleichsarbeiten finden sich Prävalenzangaben eines pankreopriven Diabetes mellitus bei AICP zwischen 38% (73) und 83% (67) und bei ICP zwischen 17% (47) und 67% (67). In Rostock hatten 31% aller Patienten mit AICP und 21% mit ICP einen pankreopriven Diabetes mellitus. Damit lag die Prävalenz in Rostock im Vergleich zu anderen Vergleichsstudien niedriger. Allerdings waren in Rostock 82% der Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus insulinpflichtig, während Lankisch et al. (67) die Insulinabhängigkeit mit 40% und Miyake et al. (89) mit 48,4% ermittelten. Andere Autoren gaben dazu keine weitern Informationen an.

Schon Ito et al. (53) stellten in einer Arbeit fest, dass Alkoholabusus das Risiko an einem pankreopriven Diabetes mellitus zu erkranken erhöht. Überblickt man die oben aufgeführten Prävalenzangaben für einen pankreopriven Diabetes mellitus, so liegen die Prävalenzen für die AICP im Schnitt höher als für die ICP. Vermutlich liegt das an dem schädigenden Einfluss von Alkohol auf das Pankreas.

5.2.3.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz wird bei den Vergleichsarbeiten zwischen 33% (89) und 93% (91) angegeben (9, 22, 47, 67, 73). In Rostock wurde durch Registrierung der Enzymsubstitution eine Pankreasinsuffizienz bei 36,4% aller Patienten angenommen.

Die breite Spanne zwischen den unterschiedlichen Publikationen beruht sehr wahrscheinlich auf verschiedenen Beobachtungszeiträumen und vor allem wie schon im Punkt 5.1.1.2 diskutiert auf unterschiedlichen Testverfahren.

5.2.3.4 Pankreaskalzifikationen

Eine sonographisch bzw. radiologisch festgestellte Verkalkung des Pankreas ist ein Hinweis auf eine CP. In den Vergleichsarbeiten hatten Patienten mit AICP häufiger Kalzifikationen als Patienten mit ICP. Ammann et al. (4) ermittelten bei 88% der Patienten mit AICP und bei 78% der Patienten mit ICP Kalzifikationen, Arotcarena et al. (11) bei 77% (AICP) versus 58% (ICP), Hayakawa et al. (47) bei 63% (AICP) versus 31% (ICP) und Layer et al. bei 59% (AICP) versus 44% (ICP). In Rostock war das Ergebnis bei Patienten mit Kalzifikationen mit 62% bei AICP und 52% bei ICP ähnlich (nicht signifikant). Das lässt vermuten, dass die Genese einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.
Cavallini et al. (22) untersuchten des Weiteren den Zusammenhang zwischen Kalzifikationen und Krankheitsdauer sowie den Einfluss des Rauchens auf die Pankreaskalzifikationen. Bei Krankheitsbeginn hatten nur 12,1% seiner Patienten Kalzifikationen. Nach 5 Jahren waren es 52,7% und nach 10 Jahren 69,9%. Von 30 Patienten, bei denen in Rostock eine CP neu diagnostiziert worden ist, hatten bereits 50% Kalzifikationen, wohingegen bei Ende des Beobachtungszeitraumes mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7,6 Jahren insgesamt 59,3% aller Patienten Kalzifikationen hatten, also nur unwesentlich mehr. Vermutlich lässt sich dies auf eine diagnostische Unsicherheit im Frühstadium der CP zurückführen. Pankreaskalzifikationen zählen zu den sicheren Hinweisen bei der Diagnose einer CP. Allerdings werden sie dem Spätstadium zugeordnet.
Darüber hinaus fanden Cavallini et al. (22) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kalzifikationen und Rauchen von mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Auch Arbeiten von Maisonneuve et al. (84) und Imoto et al. (52) fanden eine Beziehung zwischen Rauchen und Kalzifikationen, wenn auch nur bei ICP. In Rostock rauchten 87% der Patienten mit neu diagnostizierter und bereits kalzifizierter CP. Da von diesen 30 neu diagnostizierten Patienten nur 4 Nichtraucher dabei waren, können noch keine weiteren Rückschlüsse gezogen werden.

5.2.3.5 Pankreaspseudozysten

Pankreaspseudozysten (PPZ) treten sowohl bei akuten als auch bei chronischen Pankreatitiden auf. Meist sind sie asymptomatisch. Sie können Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Übelkeit und weitere Komplikationen verursachen.
Pankreaspseudozysten sind bei AICP häufiger zu finden als bei ICP. Miyake et al. (89) fanden PPZ bei AICP bei 15,4% und bei ICP bei 12,8% der Patienten. Bei Layer et al. (73) finden sich Angaben von 27% bei AICP und 15% bei ICP. Müllhaupt et al. (91) und Arotcarena et al. (11) stellten mit jeweils 46% bzw. 47% bei AICP und 16,4% bzw. 19% bei ICP ähnliche Prävalenzen fest. In Rostock waren Pankreaspseudozysten bei 44% der Patienten mit AICP und 24% mit ICP zu beobachten. Dabei waren PPZ bei AICP durchschnittlich größer als bei ICP. Beide Unterschiede waren nicht signifikant.

5.2.3.6 Leberzirrhose und chronische Pankreatitis

Alkohol hat eine toxische Wirkung sowohl auf die Leber als auch auf das Pankreas. In Industrieländern beträgt die Inzidenz einer Leberzirrhose pro Jahr circa 250 pro 100000 Einwohner, für die chronische Pankreatitis dagegen nur ungefähr 6,4 pro 100000 Einwohner (69). Bei beiden Erkrankungen ist die häufigste Ursache der Alkoholabusus. Warum einige Alkoholiker eine Leberzirrhose und andere eine CP entwickeln ist unklar. Genauso ist unklar, warum nur wenige Patienten beide Erkrankungen zusammen aufweisen (21).
Cavallini et al. (22) ermittelten insgesamt 8,3% aller Patienten mit Leberzirrhose. Müllhaupt et al. (91) und Miyake et al. (89) fanden bei Patienten mit AICP eine Prävalenz für Leberzirrhose von jeweils 9% und 6,4%. In Rostock hatten 46,4% aller Patienten mit AICP eine Steatosis hepatis und 17,9% eine Leberzirrhose.
Etwa 85% des Alkohols werden in der Leber durch die Alkohol-Dehydrogenase metabolisiert. Neuere Studien konnten beweisen, dass auch das Pankreas via Azinuszellen und Pankreasstellatzellen in der Lage ist, Alkohol zu metabolisieren. Die dabei entstehenden Metabolite und Nebenprodukte (wie Oxygenradikale) schädigen das Pankreas und können so zu akuten und chronischen Veränderungen

führen. Aber der prädisponierende Faktor, der zu einem Ausbrechen der Erkrankung führt, muss noch identifiziert werden (124).

5.2.3.7 Maligne Entartung

Eine weitere Komplikation der CP stellt der Übergang in ein Pankreaskarzinom dar. Das Pankreaskarzinom ist bei Patienten mit CP etwa 16-mal häufiger als bei Kontrollen. Allerdings haben nur wenige Patienten mit Pankreaskarzinom zuvor eine CP (59).

In einer Multicenterstudie, die 6 verschiedene Länder einschloss, wurde das kumulative Risiko bei Patienten mit CP für das Pankreaskarzinom bestimmt. Nach 10 Jahren lag das kumulative Risiko bei 1,8% und nach 20 Jahren bei 4% (81).

Die Prävalenz für ein Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis reichte bei den Vergleichsstudien von 0,4% bis 3% (4, 9, 11, 22, 67, 73, 89, 91). Layer et al. (73) ermittelten für die AICP eine Prävalenz von 2,8% und für die ICP von 3%. Beim Patientengut von Lankisch et al. (67) entwickelten 2% mit AICP und 4% mit ICP ein Pankreaskarzinom. Die Züricher Gruppe (4, 9, 91) beobachtete bei AICP eine Prävalenz zwischen 1% - 1,7% und bei ICP zwischen 3% - 6%. In Japan (89) lag der prozentuale Anteil jeweils bei 1,5% (AICP) und 2,6% (ICP). Von 417 Patienten mit AICP hatten bei der Studie von Arotcarena et al. (11) nur 2 Patienten ein Pankreaskarzinom entwickelt, was 0,5% entspricht. In Rostock wurde bisher nur 1 Patient (1,2%) mit AICP und Pankreaskarzinom beobachtet.

Im Schnitt hatten also Patienten mit ICP andeutungsweise eine höhere Prävalenz für ein Pankreaskarzinom als Patienten mit AICP. Vermutlich erhöhen genetische Faktoren die zur ICP führen die Suszeptibilität für ein Pankreaskarzinom. Einschränkend muss gesagt werden, dass Lowenfels et al. (81) für das Risiko ein Pankreaskarzinoms zu entwickeln, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen AICP und ICP fanden.

Vermutlich spielen mehrere Gene und verschiedene Risikofaktoren wie Rauchen, Alter und Ernährungsgewohnheiten bei der Karzinogenese eine wichtige Rolle.

5.2.3.8 Letalität

Patienten mit CP haben etwa eine 3,6fach höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung (82). So beobachteten Cavallini et al. (22) im Patientengut nach 10 Jahren eine Letalität von 13,7% und nach 20 Jahren von 37%. In einer Multicenterstudie (82) wurde die Letalität mit 30% nach 10 Jahren und 45% nach 20 Jahren angegeben. Lankisch et al. (67) ermittelten nach 10 Jahren eine Letalität von 27,5% bzw. nach 20 Jahren von 71%, wobei davon 88% der Patienten mit AICP und 54% der Patienten mit ICP verstarben.
Meist wird die Letalität bei AICP höher als bei ICP angegeben, was vermutlich in direktem oder indirektem Zusammenhang mit dem schädlichen Einfluss von Alkoholabusus und Rauchen steht. Der absolute Alkoholverbrauch pro Jahr hat sich in Deutschland aktuell auf einen Wert etwas über 10 Litern pro Kopf stabilisiert (32, 98). Die höchste alkoholbedingte Sterblichkeit wurde 2005 in Mecklenburg-Vorpommern mit 34,3 Gestorbenen je 100000 Einwohnern festgestellt (115).
In Rostock verstarben während des Beobachtungszeitraumes nur 2,5% aller Patienten. Möglicherweise liegt dies an der noch kurzen Laufzeit der Studie. Andererseits ist es sehr wahrscheinlich, dass Patienten, die nicht im Krankenhaus verstorben sind, in Rostock nicht erfasst worden.

Nur etwa 12,8% bis 19,8% (4, 67, 89) der Todesursachen standen in Studien in direkter Beziehung mit einer CP. Andere Todesursachen waren hauptsächlich extrapankreatische Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberzirrhose, gastrointestinale Blutungen und Diabetes mellitus (4, 11, 22, 37, 47, 73, 89, 91).

5.2.4 Gefäßthrombosierungen

Die Studienlage zu Gefäßverschlüssen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ist unbefriedigend. Kaum wird zwischen AICP und ICP unterschieden.

Zu den häufigsten Ursachen einer Gefäßthrombosierung der V.lienalis, V.portae oder V.mesenterica superior zählen eine akute oder chronische Pankreatitis, das Pankreaskarzinom und Pankreaspseudozysten (16, 125).

Bei der Entstehung eines Gefäßverschlusses im Bereich des Pankreas wird pathogenetisch vermutet, dass zum einen eine mechanische Komponente mit Venenkompression ursächlich ist. Diese kann durch Pankreaspseudozysten, einem vergrößerten Pankreas oder durch Fibroseprozesse der CP bedingt sein. Zum anderen sind entzündliche Prozesse von Bedeutung, die die Venenwand mit einbeziehen (16, 86).
Eine Milzvenenthrombose kann zur linksseitigen portalen Hypertension führen, mit Ausbildung von Fundusvarizen (seltener Ösophagusvarizen) und einem Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen. Die Leberfunktion bleibt dabei normal (86, 114, 125).

Bei den Verlaufsstudien sind nur bei Müllhaupt et al. (91) und Arotcarena et al. (11) Angaben zur Prävalenz von Gefäßverschlüssen zu finden. So berichten Müllhaupt et al. (91) von 8% bei AICP und 1,5% bei ICP. Arotcarena et al. (11) hingegen beobachteten Gefäßverschlüsse mit einem signifikanten Unterschied zwischen AICP (16%) und ICP (5%). Auch in Rostock war der Unterschied signifikant. 38,1% der Patienten mit AICP hatten einen Gefäßverschluss. Bei ICP waren es nur 17,2% der Patienten.
Weitere Studien zu Gefäßverschlüssen bei CP geben Prävalenzen zwischen 7% und 42% an (2, 16, 48, 86, 101). Meist wurde dabei nur auf Verschluss der V.lienalis geprüft. Insgesamt gehen Angaben zu Gefäßverschlüssen recht weit auseinander. Ein Grund dafür können unterschiedliche Patientenkollektive sein. Sakorafas et al. (101) z.B. bezogen sich in einer Studie nur auf ein chirurgisches Patientengut. Des Weiteren können heutzutage vermutlich durch eine höhere Sensitivität nicht-invasiver Untersuchungstechniken Gefäßverschlüsse leichter erkannt werden.

Patienten mit AICP hatten in Rostock nicht nur signifikant häufiger Gefäßverschlüsse. Gefäßverschlüsse bei AICP waren ebenso signifikant häufiger komplett verschlossen als bei ICP (23,8% versus 3,4%). Partielle Gefäßverschlüsse waren mit annähernd 14% bei beiden Ätiologien gleich. Man kann dies als weitere Bestätigung für einen schwereren Krankheitsverlauf der AICP werten.
Hauptsächlich finden sich Gefäßthrombosen in der V.lienalis, gefolgt von V.portae und V.mesenterica superior (16, 39). In Rostock waren bei circa 8% der Patienten Verschlüsse in mehreren Gefäßen zu finden.

Meist sind Gefäßverschlüsse asymptomatisch. Bei symptomatischen Gefäßverschlüssen kann es zu Ösophagus- und Magenvarizen sowie zu oberen gastrointestinalen Blutungen kommen. Angaben über das Vorkommen von Ösophagus- und Magenvarizen differieren erheblich. Sie reichen von 2,3% (16) und 4,5% (2) bis 30% (86) und 77% (48). In Rostock hatten 5% aller Patienten Varizen. Mäßige Schwankungen könnten durch eine fehlende systematische Suche von Komplikationen durch Endoskopie oder CT Untersuchung erklärt werden. Ein Unterschied zwischen 2,3% und 77% lässt sich damit allerdings eher nicht begründen.
Da sich obere gastrointestinale Blutungen klinisch zeigen, variieren Angaben dazu wenig. Blutungen treten mit 1,5% (15), 1,9% (2) und 4% (48) selten auf. Sie können dennoch eine gefährliche Komplikation darstellen.

Besonders präoperativ ist die Identifizierung von Gefäßverschlüssen wichtig. Gefäßverschlüsse können zu einer linksseitigen portalen Hypertension führen, die mit einem erhöhten intraoperativen Blutungsrisiko verbunden ist (39).

5.2.5 Operationen

Operationshäufigkeit und – indikation, Operationszeitpunkt und postoperativer Verlauf können mit anderen Verlaufsstudien nur eingeschränkt verglichen werden. Die meisten Vergleichsarbeiten bezogen sich auf drainierende und resezierende Operationsverfahren (4, 9, 11, 22, 67, 91). In anderen Studien fehlen Angaben zur Operationsmethode (73, 89). In Rostock wurden wiederum nur resezierende Verfahren ausgewertet.
Dieser Unterschied lässt sich damit erklären, dass die wenigen Langzeitstudien vor vielen Jahren initiiert worden sind. Seither ist die Pankreaschirurgie weiterentwickelt worden. Neuere pathophysiologische Konzepte gehen davon aus, dass Veränderungen der Innervierung im Rahmen neuroimmunologischer Interaktionen insbesondere im Kopf der Bauchspeicheldrüse die Erkrankung propagieren. Es konnte gezeigt werden, dass die organerhaltenden Pankreaskopfresektionen risikoarme und effektive Verfahren zur Reduktion von Schmerzen und Komplikationen bei CP sind (14, 38, 100). Rein drainierenden Verfahren hingegen wird auf lange Sicht nur wenig Erfolg bei einer Schmerzreduktion zugeschrieben (63).

Die erfolgreiche Umsetzung neuerer Erkenntnisse spiegelt sich in Rostock wieder. 37% aller operierten Patienten haben eine pyloruserhaltende – und 37% eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion erhalten.

5.2.5.1 Operationshäufigkeit und Operationsindikation

Die Operationshäufigkeit bei den Vergleichsstudien lag zwischen 27% und 63% (4, 9, 22, 67, 73, 89, 91). Mit 29,7% lag der Anteil operierter Patienten in Rostock innerhalb dieses Bereiches. Würde man den Anteil drainierender Operationsverfahren hinzufügen, läge er noch etwas höher.
Außer bei Layer et al. (73) war der Anteil operierter Patienten mit AICP stets größer als bei Patienten mit ICP. In der Studie von Layer et al. (73) lag der Anteil operierter Patienten mit AICP bei 40% und mit ICP bei 42,4%. Lankisch et al. (67) ermittelten, das 78% der Patienten mit AICP und 22% der Patienten mit ICP operiert worden sind. Bei Ammann et al. (9) lag der Anteil operierter Patienten mit AICP etwa bei 47% und mit ICP bei 20%. Arotcarena et al. (11) und Miyake et al. (89) registrierten jeweils 57% und 42% der Patienten mit AICP entgegen 44% und 26% der Patienten mit ICP. In der vorliegenden Arbeit wurden 32,1% der Patienten mit AICP und 24,1% der Patienten mit ICP operiert. Vermutlich ist die höhere Operationshäufigkeit ein weiterer Hinweis für einen schwereren Krankheitsverlauf bei AICP.

In Rostock waren bei 23% aller Patienten Schmerzen die Indikation für eine Operation. 63% wurden aufgrund von Komplikationen operiert. Bei weiteren 14% lag der klinische Verdacht auf ein Pankreaskarzinom vor.
Bei drei Vergleichsstudien stellten bei 70% - 80% der operierten Patienten therapierefraktäre Schmerzen die Operationsindikation dar (22, 73, 89). Hingegen stellten ähnlich wie in Rostock bei weiteren zwei Studien (9, 11) Schmerzen die Indikation für einen operativen Eingriff nur bei rund einem Viertel aller operierten Patienten dar.
Die große Heterogenität bei der Indikationsstellung für eine Operation wird also hier sehr deutlich. Im Laufe der Jahre haben sich diagnostische und therapeutische Techniken verbessert. Mussten früher medikamentös nicht beherrschbare symptomatische Pankreaspseudozysten chirurgisch behandelt werden, sind sie

heutzutage meist mit Hilfe endoskopischer Techniken beherrschbar, dass heißt sie werden seltener operiert.

Hervorzuheben ist, dass bei operierten Patienten mit AICP bei 70,4% eine Komplikation die häufigste Operationsindikation darstellte und bei ICP nur bei 28,6%. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant (p = 0,079), deutet aber in der Tendenz auf einen komplizierteren Verlauf der AICP hin.

5.2.5.2 Operationszeitpunkt und postoperativer Verlauf

Die Frage, wann im Einzelfall bei einer CP operativ interveniert werden sollte, wird im Team zwischen Chirurgen, Internisten und interventionellen Endoskopikern diskutiert und entschieden. Sowohl bei älteren als auch bei neueren Studien differiert der Operationszeitpunkt erheblich. So wurden bei Layer et al. (73) Patienten ungefähr 20 Jahre nach Krankheitsbeginn operiert. Bei Ammann et al. (4) hingegen wurden 50% der zu operierenden Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre chirurgisch versorgt. In einer weiteren Studie wurden Patienten durchschnittlich 3,6 Jahre nach Krankheitsbeginn operiert (14). Eine neue Studie aus dem Jahr 2007 zeigte einen durchschnittliche Operationszeitpunkt 7,8 Jahre nach Krankheitsbeginn (38). In Rostock wurden Patienten mit AICP nach durchschnittlich 3 Jahren tendenziell früher operiert als Patienten mit ICP, die im Durchschnitt 5,4 Jahre nach Krankheitsbeginn chirurgisch versorgt wurden.

Weitere Indizien für den schädlichen Einfluss von Alkohol sind neben dem früheren Operationszeitpunkt bei AICP die Tendenz, dass die meisten Patienten mit höherem Alkoholabusus relativ rasch nach Beginn der CP operiert werden mussten. 82% der Patienten mit einem Alkoholabusus von täglich 100 bis 200 g und 80% der Patienten mit einem Alkoholabusus von täglich über 200 g wurden frühzeitig, dass heißt innerhalb von 5 Jahre nach Krankheitsbeginn operiert. Hingegen wurden nur 50% der Patienten mit einem Alkoholabusus von 80 bis 100 g in den ersten 5 Jahren operiert. Da die einzelnen Gruppen noch geringe Patientenzahlen aufwiesen, ließ sich keine statistische Signifikanz berechnen.

Nach der Hypothese von Ammann et al. (4), bei der bei der Mehrheit der Patienten im Laufe der Krankheit der „burnout“-Punkt erreicht wird und Schmerzen somit nachlassen, sollte folglich eine Operation zu einem späten Zeitpunkt erfolgen. Andererseits kann dieser Prozess viele Jahre dauern oder bei einigen Patienten sogar nie eintreten (67). Für die Wahl eines frühen Operationszeitpunktes spricht die Tatsache, dass viele Patienten nach einer Operation wieder an Gewicht gewinnen und somit ihren Gesundheitszustand stabilisieren können (14, 38). Weiterhin ist es denkbar, dass durch die Resektion des Pankreaskopfes, dem vermutlichen Schrittmacher der Entzündung, weitere Komplikationen wie Pankreaspseudozysten, Gefäßthrombosierungen und Schmerzen vermieden werden können.
Da es keine Prognosefaktoren gibt, ist der Erfolg einer Operation letztlich bei jedem Patienten fraglich. Ein Schmerzrezidiv tritt nach einem operativen Eingriff oft erst nach einer Verzögerung von 5 bis 7 Jahren ein (30, 67). Da dennoch die meisten Patienten von einer Operation profitieren und heutzutage perioperative Morbidität und Mortalität gering sind (38, 100), sollte die Indikation zur Operation frühzeitig gestellt werden.

Der postoperative Verlauf ist von mehreren Faktoren abhängig. So ist er verbunden mit der Erfahrung des Operateurs und dem postoperativen Lebensstil des Patienten wie z.B. die Einhaltung einer Alkohol- und Nikotinabstinenz.
Um möglichst gute Ergebnisse erzielen zu können, wird präoperativ ein Staging durchgeführt. Auf diese Weise wird für jeden Patienten das operative Verfahren individuell bestimmt.
In der Arbeit von Layer et al. (73) gaben 75% der operierten Patienten ein Nachlassen der Schmerzen an. Bei Lankisch et al. (67) kam es nach einem anfänglichen Erfolg nach durchschnittlich 1,6 Jahren bei 36% der operierten Patienten wieder zu Schmerzen. Immerhin blieben 57% der Patienten im Median 6 Jahre schmerzfrei. Ammann et al. (4) beobachtete, dass der postoperative Erfolg zusätzlich von der Krankheitsdauer abhing. Wurden Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach Krankheitsbeginn operiert, konnte nur bei 35% der Patienten Schmerzfreiheit verzeichnet werden. Wurden sie allerdings erst später (nach drei Jahren) operiert, blieben 65% der Patienten schmerzfrei. In Rostock gaben am Ende des Beobachtungszeitraumes 60% der operierten Patienten Beschwerdefreiheit an.

Allerdings klagten 20% der Patienten weiterhin über Schmerzen und bei weiteren 20% kam es sogar zu erneuten Schüben.
Sowohl Layer et al. (73), Lankisch et al. (67) als auch Ammann et al. (4) fassten zusammen, dass das Nachlassen der Schmerzen bei operierten und nicht operierten Patienten im Krankheitsprogress prozentual gleich ist. Ammann et al. (4) schlussfolgerten, dass eine Schmerzlinderung bei beiden Kollektiven abhängig von der Pankreasfunktion und Krankheitsdauer sei. Dennoch profitierten beim Patientenkollektiv in Rostock als auch bei Lankisch et al. (67) und Layer et al. (73) über die Hälfte der Patienten von einer Operation.

Es sollte berücksichtigt werden, dass bei älteren Vergleichsstudien vor allem drainierende Operationsverfahren wie z.B. die laterale Pankreatikojejunostomie angewandt worden sind. Bei diesem Verfahren reichen die Angaben über eine Schmerzlinderung von ungefähr 42% bis 82% (1, 42).
In der Pankreaschirurgie geht der Trend zu den organerhaltenden Pankreaskopfresektionen wie die DPKR. Ihr Vorteil besteht in einer geringen perioperativen Mortalität und postoperativen Morbidität, da durch die organerhaltende Resektion die exo- und endokrine Pankreasfunktion meist erhalten bleibt (54, 100). Postoperativ sind bei einer Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren (49, 54) und 6 Jahren (20) etwa 88% bis 95% der Patienten schmerzfrei. Da Schmerzrezidive oft zwischen 5 und 7 Jahre nach einer Operation auftreten, sollten zukünftige Studien längere Beobachtungszeiträume wählen (30).

5.3 Hinweise für die Fortsetzung der Datenerhebung

Mit Fortführung der Verlaufsstudie werden tendenzielle Aussagen vermutlich auch statistisch gesichert werden können. Bisher lässt der Vergleich zwischen AICP und ICP darauf schließen, dass sich beide Entitäten im Krankheitsverlauf unterscheiden. Sehr wahrscheinlich wird man zukünftig weitere seltene Krankheitsätiologien wie die HCP oder AIP identifizieren und untersuchen können.

Da der Alkohol- und Nikotinabusus zu den wichtigsten Ursachen der Erkrankung zählen, sollten beide Noxen künftig detaillierter erfragt werden. Hierunter fällt beispielsweise auch die für diese Arbeit festgelegte Alkoholschwelle. Da in Studien eine Alkoholschwelle nie nachgewiesen werden konnte, könnten bei Weiterführung der Studie Patienten mit einem Alkoholkonsum über 80 g pro Tag weiter als AICP und Patienten mit weniger als 40 g als ICP geführt werden. Auf diese Weise wären beide Ätiologien klarer voneinander getrennt.
Weiterhin sollte bei abstinenten Patienten der Krankheitsverlauf gesondert beschrieben werden. So könnten bisherige Hypothesen, die den Einfluss von Nikotin bzw. Alkohol auf Schmerzen und andere Komplikationen annehmen, untersucht werden. Ebenso wurde die Auswirkung der Dauer des Nikotin- und Alkoholabusus vor der Erkrankung in der vorliegenden Studie noch nicht genügend erfasst.

Schmerzen können vielfältige Ursachen haben. In dieser Studie wurden Patienten bisher nur nach Dauerschmerzen, rezidivierenden Schmerzen und Beschwerdefreiheit befragt. Zukünftig könnten Schmerzen mit Hilfe eines Fragebogens objektiviert werden. Dabei sollten Schmerzfrequenz und –intensität sowie Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme erfragt werden. Ferner sollte mit einer entsprechenden Fragestellung der Krankheitsverlauf bei primär und sekundär schmerzlosen Patienten wie auch bei operierten Patienten evaluiert werden.

In Rostock und in anderen Verlaufsarbeiten können nur recht grobe Aussagen zur exokrinen Pankreasfunktion gemacht werden. Die genaueren invasiven Untersuchungsverfahren wären für große Studien sehr kostenintensiv und sind außerdem für den Patienten unangenehm und nicht komplikationslos. Mit Erfassung

der Stuhlelastase-1 und Erfragung von Steatorrhoe oder Gewichtsveränderungen könnte die Pankreasinsuffizienz präzisiert werden.

Ein Schwerpunkt dieser Studie war die Erfassung von Gefäßverschlüssen bei Patienten mit CP. Diese waren meist asymptomatisch. Da allerdings bisher keine systematische Suche nach Ösophagus-, Magenvarizen und Blutungen erfolgt ist, sollten zukünftig Patienten mit Gefäßverschlüssen unbedingt einer CT oder Endoskopieuntersuchung zugeführt werden.

Bisher wurden in dieser Studie nur resezierende Operationsverfahren erfasst. Da drainierende Verfahren valide Operationsmethoden in der Pankreaschirurgie sind, sollten sie bei Fortsetzung dieser Verlaufsstudie mit aufgenommen und ausgewertet werden.
Da außerdem heutzutage die endoskopische Therapie durchaus zur Routinebehandlung von Patienten mit CP gehört, sollte sie ein Bestandteil dieser Studie werden. So könnte der Stellenwert der interventionellen Therapie bei der Behandlung von Schmerzen und anderen Komplikationen eingeschätzt werden.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, den natürlichen Verlauf der chronischen Pankreatitis (CP), insbesondere im Vergleich zwischen alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (AICP) und idiopathischer chronischer Pankreatitis (ICP), zu analysieren.

Nur wenige prospektive Langzeitstudien haben in den letzten Jahren das gesamte Krankheitsbild der CP erfasst und in einen Kontext zu Pathogenese, Komplikationen und Prognose gebracht. Die letzten Studien beendeten ihre Datensammlung vor etwa 10 Jahren. Durch die rasante Entwicklung der Technik haben sich diagnostische und therapeutische Möglichkeiten verbessert. Daher wurde in Rostock 2004 eine neue prospektive Verlaufsbeobachtung von Patienten mit CP gestartet.
Zwischen Januar 2004 und Januar 2007 wurden in der gastroenterologischen Abteilung für Innere Medizin der Universität Rostock Daten von insgesamt 118 Patienten mit chronischer Pankreatitis gesammelt. Dabei konzentrierte sich die Arbeit auf 4 Schwerpunkte. Der erste Teil befasste sich mit allgemeinen Parametern wie Geschlechts- und Altersverteilung, Krankheitsschübe sowie Alkohol- und Nikotinabusus. Im zweiten und dritten Teil standen Komplikationen, insbesondere Gefäßverschlüsse, im Vordergrund. Der letzte Punkt behandelte Operationen.

Von 118 Patienten hatten 84 Patienten (71,2%) eine alkoholinduzierte chronische Pankreatitis, 29 Patienten (24,6%) eine idiopathische chronische Pankreatitis, 3 Patienten (2,5%) eine hereditäre chronische Pankreatitis und 2 Patienten (1,7%) eine Autoimmunpankreatitis. Sowohl bei der AICP als auch bei der ICP waren deutlich mehr Männer betroffen.

In Rostock hatten nur 11% aller Patienten vor Manifestation einer CP eine nekrotisierende Pankreatitis durchlaufen.
Laboruntersuchungen zeigten, dass während eines akuten Schubes bei nur 72% der Patienten die Amylase- und bei 78% die Lipasewerte erhöht waren. Stark erhöhte Werte fanden sich bei 37% (Amylase) bzw. 46% (Lipase) aller Patienten. Andererseits waren im schubfreien Intervall bei ungefähr einem Viertel aller Patienten Amylase und Lipase ebenfalls erhöht. Das zeigt, dass wie bei anderen Studien

diskutiert, die Sensitivität und Aussagekraft beider Enzyme eingeschränkt ist. Bei einem Viertel aller Patienten waren die Cholestaseparameter wie Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und γ-Glutamyltransferase erhöht. Die Cholestase kann durch eine entzündliche Pankreaskopfschwellung hervorgerufene Stenose des Ductus choledochus verursacht sein.
Ein pankreopriver Diabetes mellitus trat im Beobachtungszeitraum bei nur 28% aller Patienten mit CP auf - meist innerhalb der ersten fünf Jahre nach Krankheitsbeginn. Damit trat er weniger häufig als bei anderen Vergleichsstudien auf. Aufgrund der beim pankreopriven Diabetes mellitus vorkommenden gestörten Insulinproduktion waren 82% der Patienten in Rostock insulinpflichtig. Der prozentuale Anteil insulinpflichtiger Patienten wich erheblich von anderen Langzeitstudien ab.
Eines der Hauptsymptome der chronischen Pankreatitis sind Schmerzen. Bei 81% aller Patienten wurden Schmerzen registriert.
Als weitere Komplikation traten bei 32% aller Patienten Gefäßverschlüsse auf, wobei davon nur 5% symptomatisch waren.

Durchschnittlich konsumierten in Rostock Patienten mit AICP 168 g reinen Alkohols pro Tag. Trotz des ausgeprägten Alkoholabusus entwickelten Patienten mit AICP in nur 17,9% der Fälle zusätzlich zur CP eine Leberzirrhose. In Studien konnte eine alkoholtoxische Wirkung auf Pankreas und Leber nachgewiesen werden. Es bleibt unklar, warum nur circa jeder Zehnte Alkoholiker eine CP entwickelt und warum von diesen Patienten nur wenige eine Leberzirrhose bekommen.
Alkoholabhängigkeit geht meist mit einem Nikotinabusus einher. So hatten in Rostock Patienten mit AICP einen signifikant höheren Nikotinabusus als Patienten mit ICP. Bei beiden Noxen konnte der schädigende Einfluss auf das Pankreas nachgewiesen werden. Dennoch kann durch die enge Beziehung von Alkohol- und Nikotinabusus ihr Einfluss auf Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf kaum voneinander differenziert werden. Nur 14,3% aller Patienten schafften es, das Rauchen einzustellen während 28,6% aller Patienten nach Diagnosestellung alkoholabstinent blieben.
Alkoholabusus und Rauchen stellen nicht nur Risikofaktoren für die Entstehung einer CP dar, sondern sind auch unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines Malignoms. Beim Rostocker Patientenkollektiv konnte bei einem Patienten mit Alkohol- und Nikotinabusus die Entstehung eines Pankreaskarzinoms auf dem

Boden einer chronischen Pankreatitis histologisch nachgewiesen werden, was im vorliegenden Patientenkollektiv einer Prävalenz von 0,85% entsprach.

30% aller Patienten sind operiert worden. In Rostock sind die meisten Operationen relativ frühzeitig nach Krankheitsbeginn durchgeführt worden (durchschnittlich innerhalb von 4 Jahren). Angaben zum Operationszeitpunkt schwanken in der Literatur erheblich. Im Gegensatz zu anderen Vergleichsarbeiten wurde in dieser Studie die Indikation für eine Operation am häufigsten aufgrund von Komplikationen gestellt. In anderen Arbeiten ist die häufigste Operationsindikation der Schmerz. Vermutlich ist dieser in den letzten Jahren durch leistungsfähigere endoskopische und medikamentöse Therapiemöglichkeiten besser beherrschbar geworden.

Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf differieren bei Patienten mit AICP und ICP. Der Krankheitsbeginn lag bei AICP mit 42,4 Jahren (Mittelwert) signifikant früher als bei ICP (49,8 Jahre). Komplikationen scheinen bei AICP häufiger aufzutreten. Durchschnittlich hatten Patienten mit AICP um 10% häufiger Kalzifikationen und einen pankreopriven Diabetes mellitus als Patienten mit ICP (nicht signifikant). Pankreaspseudozysten traten mit 44% (versus 24% bei ICP) nicht signifikant häufiger auf. Ein signifikanter Unterschied war bei der Häufigkeit von viszeralen Gefäßverschlüssen zu verzeichnen (AICP 38% und ICP 17%).

Zusammenfassend fanden sich im Vergleich zu den Literaturangaben keine Unterschiede bei der Genese-, Alters- und Geschlechtsverteilung. Übereinstimmend mit der internationalen Literatur waren Schmerzen das dominante Symptom der CP. Häufigkeit pathomorphologischer Befunde, exokriner Pankreasinsuffizienz, Begleiterkrankungen wie die Leberzirrhose und die Häufigkeit durchgeführter Operationen glichen Vergleichsarbeiten.
Abweichungen zu den Literaturangaben traten beim Operationszeitpunkt, bei der Operationsindikation, beim insulinpflichtigen pankreopriven Diabetes mellitus sowie bei der Häufigkeit von Gefäßverschlüssen auf.

7 Thesen zur Dissertation

1. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Verlauf der chronischen Pankreatitis (CP) insbesondere im Vergleich zwischen alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (AICP) und idiopathischer chronischer Pankreatitis (ICP) zu analysieren.

2. Zwischen Januar 2004 und Januar 2007 wurden in der gastroenterologischen Abteilung für Innere Medizin der Universität Rostock Daten von insgesamt 118 Patienten mit chronischer Pankreatitis erhoben.

3. Analysiert wurde die Genese der CP, das Geschlecht und Alter bei Krankheitsbeginn, das Auftreten einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis vor Diagnosestellung einer CP, Nikotin- und Alkoholabusus sowie Nikotin- und Alkoholabstinenz. Des Weiteren wurde auf das Vorhandensein von Komplikationen wie Schmerzen, Kalzifikationen, pankreopriver Diabetes mellitus, exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreaspseudozysten, Leberzirrhose und Gefäßverschlüsse untersucht. Zudem wurde die operative Therapie hinsichtlich Häufigkeit, Indikation, Art, Zeitpunkt und postoperativem Verlauf analysiert.

4. Die statistische Beschreibung und Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2003 und durch den Chi-Quadrat-Test des Programms SPSS.

5. Beim Vergleich mit der internationalen Literatur fanden sich keine Unterschiede bei der Genese-, Alters- und Geschlechtsverteilung, bei dem Alkohol- und Nikotinabusus, bei den Komplikationen wie Schmerzen, exokrine Pankreasinsuffizienz und pathomorphologischen Befunden sowie bei der Häufigkeit durchgeführter Operationen.

6. Abweichungen zu den Vergleichsarbeiten traten beim Operationszeitpunkt, bei der Operationsindikation, beim insulinpflichtigen pankreopriven Diabetes mellitus sowie bei der Häufigkeit von Gefäßverschlüssen auf.

7. Von 118 Patienten hatten 84 Patienten (71,2%) eine alkoholinduzierte chronische Pankreatitis, 29 Patienten (24,6%) eine idiopathische chronische Pankreatitis, 3 Patienten (2,5%) eine hereditäre chronische Pankreatitis und 2 Patienten (1,7%) eine Autoimmunpankreatitis.

8. Vor Manifestation einer chronischen Pankreatitis hatten nur 11% aller Patienten eine nekrotisierende akute Pankreatitis.

9. Der durchschnittliche Alkoholkonsum lag bei Rostocker Patienten bei 168 g pro Tag. Bei 17,9% der Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis war das Krankheitsbild mit einer Leberzirrhose verbunden.

10. Nur 14,3% aller Patienten konnten das Rauchen einstellen, während 28,6% der Patienten nach Diagnosestellung einer CP alkoholabstinent blieben. Da nahezu alle Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis einen Nikotinabusus betrieben, war der pathogenetische Einfluss auf Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf von beiden Noxen kaum voneinander differenzierbar. Daher sollte der Zusammenhang von Rauchen und chronischer Pankreatitis verstärkt bei Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis untersucht werden.

11. Die Aussagekraft erhöhter Amylase- und Lipasewerte ist während eines akuten Schubes begrenzt. Während eines Schubes waren Amylase- und Lipasewerte bei nur 72% beziehungsweise 78% aller Patienten erhöht.

12. 73% aller Patienten gaben rezidivierende Schmerzen und 8% Dauerschmerzen an. Damit zählten Schmerzen bei 81% aller Patienten zu den Hauptsymptomen der chronischen Pankreatitis.

13. Bei 28% aller Patienten entwickelte sich im Beobachtungszeitraum ein pankreopriver Diabetes mellitus, wobei 82% der Patienten insulinpflichtig waren. Damit war der Anteil insulinpflichtiger Patienten in Rostock in etwa doppelt so hoch wie bei anderen Langzeitstudien.

14. Während des Beobachtungszeitraumes entwickelte nur ein Patient mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis ein Pankreaskarzinom. Dies entsprach einer Prävalenz von 0,85%.

15. Angaben zum Operationszeitpunkt variieren in der Literatur erheblich. In Rostock wurden 30% der Patienten operiert, davon etwa ein Drittel innerhalb der ersten 2 Jahre und 74% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Krankheitsbeginn.

16. Im Gegensatz zu vergleichbaren Studien stellten in Rostock Komplikationen mit 63% die häufigste Operationsindikation dar. Der vermutliche Wechsel von Schmerz als Operationsindikation zu Komplikationen könnte auf der in den letzten Jahren wesentlich verbesserten endoskopischen und medikamentösen Schmerztherapie beruhen.

17. Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf differierten bei Patienten mit alkoholinduzierter und idiopathischer chronischer Pankreatitis. Der Krankheitsbeginn lag bei alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis mit 42,4 Jahren (Mittelwert) signifikant früher als bei idiopathischer chronischer Pankreatitis (49,8 Jahre).

18. Weiterhin schienen Komplikationen bei alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis häufiger aufzutreten. Durchschnittlich hatten Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis um 10% häufiger Kalzifikationen und einen pankreopriven Diabetes mellitus (nicht signifikant) als Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis. Pankreaspseudozysten traten mit 44% (versus 24% bei ICP) nicht signifikant häufiger auf.

19. Der Unterschied in der Häufigkeit von viszeralen Gefäßverschlüssen zwischen alkoholinduzierter und idiopathischer chronischer Pankreatitis war signifikant. Insgesamt traten Gefäßverschlüsse in Rostock bei AICP mit 38% und bei ICP mit 17% im Vergleich zur internationalen Literatur häufiger auf.

20. Für einen verschiedenen Krankheitsverlauf sprach ferner, dass Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis häufiger und durchschnittlich 2,4 Jahre früher als Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis operiert wurden (nicht signifikant). Je größer der Alkoholkonsum war, desto früher lag der durchschnittliche Operationszeitpunkt (nicht signifikant).

21. Bei Fortführung der Studie sollte weiterhin auf die Auswirkung von Nikotin- und Alkoholmissbrauch sowie dem Stellenwert von Gefäßverschlüssen bei chronischer Pankreatitis geachtet werden. Ferner sollte eine detaillierte Beschreibung des Schmerzverlaufes insbesondere bei primär und sekundär schmerzlosen Patienten erfolgen.

Abkürzungsverzeichnis

AICP	alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
AIP	Autoimmunpankreatitis
ALAT	Alaninaminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CP	chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
DHC	Ductus hepatocholedochus
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DPKR	Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatiko-Graphie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellen-Lithotrypsie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
HCP	hereditäre chronische Pankreatitis
i.S.	im Serum
ICP	idiopathische chronische Pankreatitis
MRCP	Magnetresonanz Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PPKR	Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion
PPZ	Pankreaspseudozyste
PRSS1	Protease Serine 1; Kationisches Trypsinogen
SPINK	Serin-Proteasen-Inhibitor vom Kasal-Typ
TGF	transforming growth factor
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
γ-GT	γ-Glutamyltransferase

Literaturverzeichnis

1. Adams DB, Ford MC, Anderson MC. Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. Annals of Surgery 1994; 219: 481-489.
2. Agarwal AK, Kumar R, Agarwal S, Singh S. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis. The american journal of surgery 2008; 196: 149-154.
3. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology 1990; 85: 356-366.
4. Amman RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and Outcome of Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 1984; 86: 820-828.
5. Amman RW, Muellhaupt B, Zürich pancreatitis study group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999; 116: 1132-1140.
6. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. Swiss Medical Weekly 2006; 136: 166-174.
7. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis (international workshop). Pancreas 1997; 14: 215-221.
8. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of Alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-231.
9. Ammann RW, Buehler H, Muench R, Freiburghaus AW, Siegenthaler W. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. Pancreas 1987; 2: 368-377.
10. 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.
11. 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 multicentre study. Gastroentéologie Clinique et Biologique 1999; 23: 1368-1375.

12. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. Journal of the Pancreas 2006; 7: 390-396.
13. Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. American Journal of Gastroenterology 1975; 64: 13-22.
14. Beger HG, Büchler M. Duodenum-Preserving Resection of the Head of the Pancreas in Chronic Pancreatitis with Inflammatory Mass in the Head. World Journal of Surgery 1990; 14: 83-87.
15. Bergert H, Dobrowolski F, Caffier S, Bloomenthal A, Hinterseher I, Saeger HD. Prevalence and treatment of bleeding complications in chronic pancreatitis. Langenbeck's Archives of Surgery 2004; 389: 504-510.
16. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. Digestive Diseases and Sciences 1992; 37: 340-346.
17. Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, Cristina ML, Salgadinho A, Dreiling DA. Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. American Journal of Gastroenterology 1977; 68: 278-285.
18. Braganza JM. A framework for the aetiogenesis of chronic pancreatitis. Digestion 1998; 59: 1-12.
19. Braganza JM. Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"? Lancet 1983; 2 (8357): 1000-1003.
20. Büchler MW, Friess H, Bittner R, Roscher R, Krautzberger W, Müller MW, Malfertheiner P, Beger HG. Duodenum-preserving pancreatic head resection: Long-term results. Journal of Gastrointestinal Surgery 1997; 1: 13-19.
21. Caradonna P, Costamagna G, Benedetti G, Gentiloni N, Gasbarrini GB. Chronic pancreatitis prevalence in liver cirrhosis. Morphological and functional study. Italian Journal of Gastroenterology 1996; 28: 91-94.
22. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di-Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori MP, Filippini M. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in italy. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1998; 33: 880-889.

23. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1994; 29: 949-960.
24. Chari ST. Chronic Pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis. Gastroenterology 2007; 42: 58-59.
25. Chase CW, Barker DE, Russell WL, Burns RP. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. American Surgeon 1996; 62:1028-1033.
26. Chowdhury P, Rayford PL. Smoking and pancreas disorders. European journal of gastroenterology & hepatology 2000; 12: 869-877.
27. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction 1999; 94:1551-1573.
28. Cruciani RA, Jain S. Pancreatic pain: a mini review. Pancreatology 2008; 8: 230-235.
29. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. Autoimmune Pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. American Journal of Surgical Pathology 2006; 30: 1537-1545.
30. Devière J, Bell Jr RH, Beger HG, Traverso LW. Treatment of chronic pancreatitis with endotherapy or surgery: critical review of randomized control trials. Journal of Gastrointestinal Surgery 2008; 12: 640-644.
31. DHS-Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Epidemiologischer Suchtsurvey 2006 / Basis Alter: 18-64-Jährige / Basis Bevölkerung: 52010517 Personen.
32. DHS-Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Jahrbuch Sucht 2008, Daten, Zahlen und Fakten.
33. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2005; 21: 544-554.
34. Domínguez-Muñoz E, Pieramico O, Büchler M, Malfertheiner P. Ratios of different serum pancreatic enzymes in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. Digestion 1993; 54: 231-236.
35. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. American Journal of Gastroenterology 2004; 99: 1350-1354.

36. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreaitis and alcohol, protein and lipid consumption. Digestion 1978;18: 337-350.
37. Etemad B, Whitcomb DC, Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
38. Farkas G, Leindler L, Daróczi, Farkas G Jr. Long-term follow-up after organ-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. Journal of Gastrointestinal Surgery 2008; 12: 308-312.
39. Fogartie JA, Adams DB, Vujic I, Stanley JH Jr, Anderson MC. Splanchnic venous obstruction. A complication of chronic pancreatitis. American Surgeon 1989; 55: 191-197.
40. Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2002; 14: 935-941.
41. Glasbrenner B, Adler G. Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis. Internation Journal of Pancreatology 1997; 22: 163-170.
42. Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. World Journal of Surgery 1990; 14: 70-76.
43. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of Cessation of Alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 1988; 95: 1063-1068.
44. Gullo L, Casadei R, Migliori M, Manca M, Bastagli L, Pezzilli R, Santini D. A. Search for acute necrotic pancreatitis in early stages of alcoholic chronic pancreatitis. Journal of Clinical Gastroenterology 2006; 40: 435-439.
45. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. Gastroenterology 1995; 108: 297-299.
46. Hartwig W, Werner J, Ryschich E, Mayer H, Schmidt J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Cigarette smoking enhances ethanol-induced pancreatic injury. Pancreas 2000; 21: 272-278.
47. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sugimoto Y, Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. Digestive Diseases and Sciences 1989; 34: 33-38.

48. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. Annals of Surgery 2004; 239: 876-882.
49. Ho HS, Frey CF. Current approach to the surgical management of chronic pancreatitis. Gastroenterologist 1997; 5: 128-136.
50. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. Pancreas 1997; 15: 14-15.
51. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2: 252-261.
52. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2000; 21: 115-119.
53. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. Journal of Gastroenterology 2007; 42: 291-297.
54. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Soehendra N, Broelsch CE. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study. Chirurg 1997; 68: 369-377.
55. Jaster R, Emmrich J. Molecular characteristics of autoimmune pancreatitis. Current Pharmaceutical Design 2006; 12: 3781-3786.
56. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43: 737-750.
57. Keim V. Chronische Pankreatitis. Gastroenterologie up2date 2005; 1: 33-47.
58. Keim V. Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. World Journal of Gastroenterology 2008; 14: 1011-1015.
59. Keim V. Pankreatitis: Von der chronischen Entzündung zum Karzinom. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2004; 129: 94-95.

60. Klöppel G, Lüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune Pancreatitis: Pathological, Clinical, and Immunological Features. Pancreas 2003; 27: 14-19.
61. Klöppel G, Sipos B, Lüttges J. Das Spektrum der chronischen Pankreatitis: Auf dem Weg zur ätiologischen Klassifikation. Pathologe 2005; 26: 59-66.
62. Klöppel G, Maillet B. Die Entwicklung der chronischen Pankreatitis aus der akuten Pankreatitis: Ein pathogenetisches Konzept. Zentralblatt für Chirurgie 1995; 120: 274-277.
63. Köninger J, Friess H, Müller M, Wirtz M, Martignioni M, Büchler MW. Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion. Chirurg 2004; 75: 781-788.
64. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagno EP. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. Mayo Clinic Proceedings 2001; 76: 242-251.
65. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. Pancreatology 2001; 1: 3-14.
66. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. Digestive and Liver Disease 2003; 35: 131-134.
67. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Digestion 1993; 54: 148-155.
68. Lankisch PG. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? Pancreas 2002; 25: 411-412.
69. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. Pancreatology 2002; 2: 469-477.
70. Lankisch PG, Peiper M, Löhr-Happe A, Otto J, Seidensticker F, Stöckmann F. Delay in diagnosing chronic pancreatitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1993; 5: 713-714.
71. Lankisch PG, Seidensticker F, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. Pancreas 1995; 10: 338-341.
72. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. Danish Medical Bulletin 1993; 40: 153-162.

73. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107: 1481-1487.
74. Leodolter A, Kahl S, Domínguez-Muñoz E, Gerards C, Glasbrenner B, Malfertheiner P. Comparison of two tubeless funkction tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. European Journal of gastroenterology & hepatology 2000; 12: 1335-1338.
75. Lévy P, Milan C, Pignon JP, Baetz A, Bernades P. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. Gastroenterology 1989; 96: 1165-1172.
76. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pain. Gastroentéologie Clinique et Biologique 2006; 30: 838-844.
77. Lieb JG 2nd, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. World Journal of Gastroenterology 2008; 14: 3149-3158.
78. Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. Journal of Gastroenterology 2000; 35: 136-141.
79. Löhr JM, Schneider HAT. Die natürliche Entwicklung von Schmerzen bei alkoholischer chronischer Pankreatitis. Zeitschrift für Gastroenterologie 2000; 38: 603-605.
80. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580-586.
81. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. New England Journal of Medicine 1993; 328: 1433-1437.
82. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Di-Francesco V. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study.

International Pancreatitis Study Group. American Journal of Gastroenterology 1994; 89: 1467-1471.

83. Mahlke R, Lübbers H, Lankisch PG. Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis. Internist 2005; 45: 145-156.

84. Maisonneuve P, Frulloni L, Müllhaupt B, Faitini K, Cavallini G, Lowenfels AB, Ammann RW. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 163-168.

85. Maisonneuve P, Lowenfals AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L, Frulloni L, Ammann RW. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005; 54: 510-514.

86. Makowiec F, Riediger H, Emmrich J, Kroger J, Hopt UT, Adam U. Prophylactic splenectomy for splenic vein thrombosis in patients undergoing resection for chronic pancreatitis. Zentralblatt für Chirurgie 2004; 129: 191-195.

87. Mayerle J, Stier A, Lerch MM, Heidecke CD. Chronische Pankreatitis - Diagnostik und Therapie. Chirurg 2004; 75: 731-748.

88. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. Journal of Clinical Gastroenterology 2004; 38: 272-275.

89. Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I. Clinical Course and Prognosis of Chronic Pancreatitis. Pancreas 1987; 2: 378-385.

90. Mössner J, Keim V. Therapie der chronischen Pankreatitis. Internist 2003; 44: 1515-1523.

91. Müllhaupt B, Truninger K, Ammann RW. Impact of Etiology on the Painful Early Stage of Chronic Pancreatitis: A Long-Term Prospective Study. Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43: 1293-1302.

92. Nair R, Lawler L, Miller MR. Chronic Pancreatitis. American Family Physician 2007; 76: 1679-1688.

93. Nakamura T, Imamura K, Takebe K, Terada A, Arai Y, Tandoh Y, Yamada N, Ishii M, Machida K, Suda T. Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis. International Journal of Pancreatology 1996; 20:169-175.

94. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. Internal Medicine 2007; 46: 109-113.
95. Papa B. Changes in characteristics of chronic pancreatitis during the course of disease. Collegium Antropologicum 1998; 22: 509-514.
96. Pezzilli R, Talamini G, Gullo L. Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Digestive and Liver Disease 2000; 32: 233-237.
97. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. Journal of Clinical Gastroenterology 2002; 35: 67-70.
98. Robert Koch-Institut, Berlin 2003. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Bundes-Gesundheitssurvey: Alkohol, Konsumverhalten in Deutschland.
99. Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2: 1.
100. Sakorafas GH, Anagnostopoulos G. Surgical Management of chronic pancreatitis: current concepts and future perspectives. International Surgery 2003; 88: 211-218.
101. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, Farnell MB. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. American Journal of Surgery 2000; 179: 129-133.
102. Sarles H. Epidemiology and physiopathology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. Clinics in Gastroenterology 1984; 13: 895-912.
103. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1989; 24: 641-642.
104. Sarles H, Bernard JP, Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. Gut 1990; 31: 629-632.
105. Sarles H. Pancreatitis: Symposium of Marseille 1963. Basel, Switzerland: Karger 1965.
106. Sarner M, Cotton PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. Clinics in Gastroenterology 1984; 13: 865-870.
107. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-759.
108. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a

review of previous classifications of the disease. Journal of Gastroenterology 2007; 42: 101-119.

109. Schneider A, Singer MV. Alcoholic pancreatitis. Digestive Diseases 2005; 23: 222-231.

110. Schneider T, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, Wehler M. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. American Journal of Gastroenterology 2004; 99: 138-146.

111. Sidhu SS, Tandon RK. The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgraduate Medical Journal 1995; 71: 67-70.

112. Simon P, Mayerle J, Weiss FU, Schnekenburger J, Domschke W, Lerch MM. Chronische Pankreatitis: Pathogenese, molekulare Pathophysiologie und genetische Veränderungen. Chirurgische Gastroenterologie 2001; 17: 278-281.

113. 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.

114. Singhal D, Kakodkar R, Soin AS, Gupta S, Nundy S. Sinistral portal hypertension. A case report. Journal of the Pancreas 2006; 7: 670-673.

115. Statistisches Bundesamt. Wirtschaft und Statistik 3/2007.

116. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden 2006. Leben in Deutschland – Haushalte, Familien und Gesundheit, Ergebnisse des Mikrozensus 2005.

117. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recend developments. American Journal of Gastroenterology 2004; 99: 2256-2270.

118. Strum WB. Abstinence in Alcoholic chronic pancreatitis - Effect on Pain and Outcome. Journal of Clinical Gastroenterology 1995; 20: 37-41.

119. Sutton PA, Humes DJ, Purcell G, Smith JK, Whiting F, Wright T, Morgan L, Lobo DN. The role of routine assays of serum amylase and lipase for the diagnosis of acute abdominal pain. Annals of The Royal College of Surgeons of England 2009; 91: 381-384.

120. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Vaona B, Bovo P, Benini L, Cavallini G, Pederzoli P, Vantini I. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. Pancreas 2007; 35: 320-326.

121. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Di-Francesco V, Frulloni L, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis. American Journal of Surgery 1996; 171: 565-569.
122. Tandon RK, Garg PK. Tropical pancreatitis. Digestive Diseases 2004; 22: 258-266.
123. Teich N, Keim V. Pathogenetische Konzepte der chronischen Pankreatitis. Zentralblatt für Chirurgie 2001; 126: 884-888.
124. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. Alcohol Research & Health 2007; 30: 48-54.
125. Weber SM, Rikkers LF. Splenic Vein Thrombosis and Gastrointestinal Bleeding in Chronic Pancreatitis. World Journal of Surgery 2003; 27: 1271–1274.
126. Whitcomb DC. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology 2004; 1: 46-52.
127. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. Gut 1999; 45: 317-22.
128. Worning H, Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. Chronic Pancreatitis. Springer, Berlin, 1990: 8-14.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der digitalen Version entfernt.

Postervorstellung

Apr. 2010	Posterpräsentation beim 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden Titel: Vergleich des Krankheitsverlaufes von alkoholinduzierter und idiopathischer chronischer Pankreatitis
Mai 2010	Posterpräsentation bei der 45. Jahrestagung der Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns e.V. 3. Posterpreis Titel: Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der alkoholinduzierten und der idiopathischen chronischen Pankreatitis

Danksagung

Für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für die fachliche Betreuung und die kritischen Diskussionen bin ich Herrn Prof. Dr. med. Emmrich sehr dankbar.

Ich danke Frau Schumacher für die unkomplizierte Terminabsprache und der Organisierung stationärer Krankenhausakten.
Ich danke Frau Krenz, Diplommathematikerin des Instituts für Medizinische Informatik und Biometrie. Sie unterstützte die statistische Auswertung und Bewertung der Ergebnisse.
Ich danke Herrn Dr. med. Ehler für die vielen Hinweise bei der Vorbereitung der Arbeit. Mein Dank gebührt nicht zuletzt allen beteiligten Mitarbeitern der gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin sowie dem Krankenhausarchiv der Universität Rostock, deren Hilfe die vorliegende Arbeit ermöglicht hat.

Besonderem Dank gilt meiner Schwester und Herrn Eberle, von denen ich unschätzbare Hilfe bei der Erstellung von Diagrammen und bei der Formatierung der Arbeit erhielt.

Selbständigkeitserklärung

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.

Saskia Härtwig