

Aus der Klinik für Innere Medizin (Gastroenterologie)

Direktor: Prof. Dr. med. S. Liebe

Universitätsklinikum Rostock

**Statistische Auswertung einer Datenerhebung zum Krankheitsbild der
Chronischen Pankreatitis**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Peters, Aleen

geboren am 13.11.1987

in Buchholz i.d. Nordheide

aus Rostock

Rostock, 2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2013-0051-4

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter Prof. Dr. med. Stefan Liebe
Abteilung für Gastroenterologie, Universität Rostock

2. Gutachter Prof. Dr. med. Bettina Rau
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Rostock

3. Gutachter Prof. Dr. med. Dieter Nürnberg
Medizinische Klinik B, Ruppiner Kliniken, Neuruppin

Datum der Einreichung: 06.01.2012

Datum der Verteidigung: 24.04.2013

In memoriam Prof. Dr. med. J. Emmrich

Inhaltsverzeichnis

1.	Zielsetzung	7
2.	Allgemeines zur chronischen Pankreatitis	8
2.1.	Epidemiologie	8
2.2.	Klassifikation	8
2.3.	Ätiologie	11
2.4.	Pathogenese	14
2.5.	Klinik und Komplikation	15
2.6.	Therapie	16
2.6.1.	Diagnostik und konservative Therapie	16
2.6.2.	Chirurgische Therapie	19
3.	Material und Methodik der Datensammlung	20
3.1.	Erster Teil (Allgemeines)	22
3.2.	Zweiter Teil (Anamnese)	23
3.3.	Dritter Teil (Aktuelle Daten)	24
3.4.	Vierter Teil (Diagnostik)	25
3.5.	Fünfter Teil (Komplikationen)	25
3.6.	Sechster Teil (Genese)	26
3.7.	Siebter Teil (Verlauf)	27
3.8.	Achter Teil (Begleiterkrankungen)	27
4.	Statistische Datenauswertung und Ergebnisse	28
4.1.	Allgemeine Auswertung aller Patienten	28
4.1.1.	Altersverteilung	28
4.1.2.	Geschlechtsverteilung	28
4.1.3.	Erkrankungsbeginn	29
4.1.4.	Erkrankungsdauer	29
4.1.5.	Stationärer Aufenthalt der Patienten im Jahr	30
4.1.6.	Operative Eingriffe	30
Operationshäufigkeit	30	
Operationsverfahren	31	
4.1.7.	Diabetes mellitus	31
Verteilung der Diabetes Typen	32	
Insulinpflichtigkeit	32	
4.1.8.	Genussmittel	33
Nikotin- und Alkoholabusus	33	
Alkoholmengen in Gramm	33	
Menge des Nikotinkonsums	34	
Nikotin- und Alkoholkarenz	34	
4.1.9.	Aufnahmegrund des stationären Aufenthalts	35
4.1.10.	Schmerzcharakter	35
4.1.11.	Medikamente	36
4.1.12.	Diagnostik	36
Bildgebende Verfahren	36	
Laborparameter	37	
4.1.13.	Komplikationen	39
Pankreasvergrößerung	39	
Weitere Komplikationen im Überblick	40	
Lymphknotenvergrößerungen	41	
Lokalisation der Lymphknoten	41	
Pseudozysten	42	

	Gefäßverschlüsse	43
	Lokalisation der Gefäßverschlüsse	43
	Art der Gefäßverschlüsse	44
	Blutungen	44
4.1.14.	Die Genese	44
4.1.15.	Begleiterkrankungen	45
	Steatosis hepatis und Leberzirrhose	46
4.1.16.	Familienanamnese	46
4.2.	Vergleich der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis mit der idiopathischen chronischen Pankreatitis	47
4.2.1.	Geschlechtsverteilung	47
4.2.2.	Alter bei Erkrankungsbeginn	48
4.2.3.	Erkrankungsdauer	48
4.2.4.	Stationärer Aufenthalt	49
4.2.5.	Operationshäufigkeit	50
4.2.6.	Operationsverfahren	51
4.2.7.	Diabetes mellitus	52
4.2.8.	Nikotinabusus und Nikotinmenge	53
4.2.9.	Aufnahmegrund	54
4.2.10.	Schmerzgruppen	55
4.2.11.	Komplikationen	55
4.2.12.	Komplikationen in einer Übersicht	55
4.2.13.	Lymphknotenvergrößerung und -anzahl	56
4.2.14.	Pseudozysten	57
	Lokalisation und Größe der Pseudozysten	57
4.2.15.	Gefäßverschlüsse und -Einengungen	58
	Lokalisation der Gefäßverschlüsse und -einengungen	58
	Partielle und komplette Gefäßverschlüsse	59
4.2.16.	Blutungen	60
4.2.17.	Begleiterkrankungen	60
	Steatosis hepatis und Leberzirrhose	61
4.3.	Vergleich Gefäßkomplikationen bezogen auf die Alkoholmenge	62
4.3.1.	Gefäßverengungen nach Alkoholmenge	62
4.3.2.	Lokalisation der Gefäßkomplikationen nach Alkoholmenge	62
4.3.3.	Blutungen nach der Alkoholmenge	64
5.	Diskussion über die Erhebung der Datensammlung	65
5.1.	Anamnese	66
5.2.	Diagnostik	68
5.3.	Komplikationen	69
5.3.1.	Schmerzen	69
5.3.2.	Diabetes mellitus	69
5.4.	Operationen	70
5.5.	Gefäßkomplikationen	70
6.	Statistische Auswertung	71
6.1.	Genese und Alter bei Erkrankungsbeginn	71
6.2.	Art der Entzündungsschübe vor Chronifizierung/ Familienanamnese	72
6.3.	Aufnahmegrund- Stationäre Aufenthalte	73
6.4.	Nikotin- und Alkoholabusus/ Alkoholmenge	74
6.5.	Alkohol- und Nikotinabstinenz	75
6.6.	Geschlechtsverteilung	76
6.7.	Laborparameter	77

6.8.	Komplikationen.....	78
6.8.1.	Pankreaskalzifikationen	78
6.8.2.	Schmerzcharakter	78
6.8.3.	Pseudozysten /Pankreasvergrößerungen	79
6.8.4.	Lymphknoten.....	80
6.8.5.	Gefäßkomplikationen	80
6.8.6.	Diabetes Mellitus.....	82
6.9.	Begleiterkrankungen	83
6.10.	Operationen	83
6.11.	Operationstechniken	84
6.12.	Vergleich Gefäßkomplikationen bezogen auf die Alkoholmenge	85
7.	Vergleich mit vorangegangenen Studien.....	86
8.	Empfehlungen	88
9.	Zusammenfassung	89
10.	Thesen zur Dissertation.....	91
11.	Quellenangabe	93
12.	Abkürzungsverzeichnis.....	99
13.	Danksagung	1000
14.	Selbstständigkeitserklärung.....	101

1. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Daten von Patienten mit chronischer Pankreatitis prospektiv und zu einem kleinen Teil retrospektiv zu erheben. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Ätiologie, die sich vor allem auf die alkoholinduzierte (AICP) und die idiopathische (ICP) chronische Pankreatitis bezieht. Es werden allgemeine Aussagen über Häufigkeiten im Patientenkollektiv von 172 Patienten unabhängig von der Ätiologie gemacht, und in einem zweiten Schritt die AICP- und die ICP-Patienten miteinander verglichen. Da es sich bei der chronischen Pankreatitis um eine langjährige progrediente Krankheit handelt, ist es schwer, Prognosen zu dieser Erkrankung zu stellen. Hinzu kommt, dass wenige Studien vorhanden sind, die sich mit dem Langzeitverlauf dieser Krankheit befassen. Die vorliegende Arbeit hat weiterführenden Charakter und stellt eine statistische Datenerfassung von 54 Patienten dar, welche im Universitätsklinikum Rostock im Zeitraum von 2008 bis Anfang 2010 behandelt wurden. Der Datenbestand wurde anschließend mit vorhergehenden Erhebungen (20, 29) zusammengelegt, sodass er schließlich 172 unabhängige Probanden einschloss.

Die Ziele dieser Arbeit werden im Folgenden aufgelistet:

1. Welche Ätiologien sind am meisten vertreten?
2. Welche Komplikationen werden häufig beobachtet?
3. Sind der Alkohol- und der Nikotinabusus ausschlaggebend für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis?
4. Konnten signifikante Unterschiede zwischen der AICP und der ICP beobachtet werden?
5. Ist die Alkoholmenge ausschlaggebend für die Häufigkeit und Lokalisation von Gefäßkomplikationen?
6. Sind Unterschiede im Vergleich zu anderen Verlaufsstudien zu erkennen?
7. Ändern sich Aussagen durch eine Vergrößerung des Datenmaterials ?

2. Allgemeines zur chronischen Pankreatitis

2.1. Epidemiologie

Die chronische Pankreatitis ist eine Wohlstandskrankheit, die meist auf erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen ist. Die Prävalenz beträgt in etwa 10-15 pro 100.000 Einwohner im Jahr, während mit einer Inzidenz zwischen 3,5 und 4 pro 100.000 Einwohner im Jahr zu rechnen ist (21, 86). Diese Werte können geographisch variieren, sodass die Prävalenz in japanischen Studien bei Männern 45 pro 100.000 Einwohner im Jahr und bei Frauen etwa 12,4 pro 100.000 Einwohner im Jahr betrug. Die Prävalenz kann entweder von geographischen Faktoren abhängen oder auf gute Diagnostik zurückgeführt werden (21). Wie auch in Japan überwiegt in Deutschland die Anzahl der erkrankten Männer mit einem Verhältnis von 5:1 (24).

2.2. Klassifikation

Die Einordnung in Klassifikationen, sowie auch die Definition einiger Formen der chronischen Pankreatitis, gestaltet sich auch heute noch recht schwer (21). Viele dieser Einordnungssysteme sollen eine Grundlage für die Therapiebehandlung darstellen. Um ein geeignetes Klassifikationssystem der chronischen Pankreatitis aufzustellen, müssen zunächst folgende Kriterien beachtet werden (9):

- Das Klassifikations-System sollte einfach aufgebaut sein.
- Es sollte Krankheitsgrade kategorisieren, die klinisch eindeutig sind.
- Die Einordnung sollte reproduzierbar sein und
- perspektivisch rechtsgültig bestätigt worden sein.
- Es sollte Auswirkungen auf die Therapie des Patienten haben.
- Es sollte Objektivität haben. (21)
- Es sollte noninvasive Einteilungsmöglichkeiten geben. (21)

Das am meisten verwendete System stellt die *Merseille* Klassifikation dar, die das erste Mal 1963 und später in revidierter Fassung 1984 und 1988 beschrieben wurde. Sie unterscheidet zwischen einer akuten und einer chronischen Pankreatitis (9). Der *International Workshop* (Cambridge 1983) geht dabei weiter und unterteilt diese Klassifikation in vier Hauptgruppen (77):

- Akute Pankreatitis
- Chronische kalzifizierende Pankreatitis
- Chronische obstruktive Pankreatitis
- Chronische inflammatorische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis kann anhand der *Merseille-Rome-Klassifikation* in eine chronisch-kalzifizierende und eine chronisch-entzündliche eingeteilt werden.

Eine weitere und zugleich oft verwendete Einteilungsmöglichkeit stellt die *Cambridge-Klassifikation* dar, welche die Erkrankungsstadien anhand von Befunden bei bildgebenden Verfahren einteilt:

Tabelle 1: Stadieneinteilung mittels bildgebender Verfahren am Beispiel der ERCP und Sonographie (modifiziert nach 38 und 74):

Schweregrad	ERCP	Sonographie / CT
normal	gute Darstellung ohne pathologische Befunde	
fraglich / grenzwertig	< 3 pathologische Seitenäste	ein pathologischer Befund (Ductus Wirsungianus 2-4 mm, Drüsenvolumen mehr als verdoppelt)
I	>3 Seitenäste, Hauptgang normal	zwei pathologische Befunde (Zysten <10mm, Gangunregelmäßigkeiten, fokale akute Pankreatitis, parenchymale Heterogenität, erhöhte Echogenität der Gangwand, Konturunregelmäßigkeiten Caput/Corpus)
II	>3 Seitenäste + pathologischer Duct. pancreaticus	pathologische Befunde wie bei „I“
III	wie „II“ mit zusätzlich mind. einem der folgenden Befunde: Zyste >10mm, intraduktale Füllungsdefekte, Verkalkungen, Gangobstruktion, Strikturen, schwere Gangerweiterung oder – unregelmäßigkeiten, Einbeziehung von Nachbarorganen ERCP: Stenose/Dilatation des Hauptganges	

IV	zusätzlich Obstruktion, Zysten, Verkalkungen	
-----------	---	--

Die Einteilung basiert hierbei auf morphologischen Veränderungen, die anhand eines CT, eines Ultraschalls bzw. einer ERCP ermittelt werden. Die Befunde der bildgebenden Verfahren ermöglichen das Ermitteln des Schweregrades, wobei folgende fünf Grade vorliegen können (7):

- keine Veränderungen
- fragliche Veränderungen
- leichte Veränderungen
- mäßige Veränderungen
- schwere Veränderungen

Sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion werden bei der *Cambridge*-Klassifikation nicht thematisiert und berücksichtigt (9).

Um den weiteren Ablauf der chronischen Pankreatitis zu verstehen, wurde 1996 eine Konsensuskonferenz einberufen, deren Ergebnis die *Züricher Internationale Klassifikation* war (9, 7). Diese Klassifikation entstand auf der Grundlage von Datenerhebungen, die aus durchgeführten Kohortenstudien hervorgingen (78) und basiert auf einer Definition, welche sich auf histologisch-morphologische und klinisch-funktionelle Charakteristika stützt (61): Es wird unterschieden zwischen einer wahrscheinlichen chronischen Pankreatitis und einer gesicherten chronischen Pankreatitis.

2001 wurde die *Tigaro-Klassifikation* eingeführt, die sich auf prädisponierende Erkrankungsrisiken spezialisiert (71):

- **T**oxisch metabolisch
- **I**diopathisch
- **G**enetisch
- **A**utoimmun
- **R**ezidivierende und schwere akute Pankreatitiden
- **O**bstruktion

Eine weitere auf multiplen Risiken basierende Klassifikation ist die *Mannheim-Klassifikation*. Diese erlaubt es, Patienten anhand der Kriterien Ätiologie, Klinik und Schweregrad zu kategorisieren (79).

2.3. Ätiologie

In etwa 75-80% der Fälle spielt der Alkoholkonsum eine Rolle, während schätzungsweise 20-30% der Fälle idiopathisch sind, und somit keine Ursache festgestellt werden kann (66, 38, 21, 64). Neben dem Alkohol spielt auch der gleichzeitige Konsum von Zigaretten eine große Rolle. Treten beide Faktoren zusammen auf, erhöht sich die Krankheitswahrscheinlichkeit (38). Etwa 5-10% der Alkoholiker entwickeln eine chronische Pankreatitis (24). Weitere Risikofaktoren sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 2: TIGAR-O Klassifikationssystem der Ätiologie (modifiziert nach 84)

Toxisch	Alkohol Rauchen Hyperkalzämie Chronische renale Erkrankungen Drogen (37) Toxine (37) Hyperkalzämie/ Hyperparathyreodismus (21) Hyperlipidämie (21)
Idiopathisch	Early onset Late onset
Genetisch	Autosomal dominant Hereditäre Pankreatitis (Kationen trypsinogene Mutation) Autosomal rezessiv CFTR Mutation SPINK 1 Mutation Alpha-1 Antitrypsin Defizienz
Medikamente	Phenacetin-Abusus (21)

Obstruktiv	Pancreas divisum Intrapapillärer muköser Tumor Duktales Adenokarzinom Sphincter oddi Dysfunktion (37)
Autoimmun	Isolierte autoimmunische CP Syndromische autoimmunische CP (PSC, Sjögren assoziiert)
Rezidivierende akute Pankreatitis (37)	Postnekrotische Pankreatitis Vaskulitis Post-Irradition

Zu den seltenen Ursachen zählen (81):

- Gangobstruktion (Morbus Crohn) (22)
- Zystische Fibrose
- Autoimmunpankreatitis mit Immunoglobulin G4 (IgG4) (66)
- Metabolische Ursachen
(Hyperparathyreoidismus / Medikamente)
- Nekronisierende Fibrose (66)
- Toxische Einwirkung (66)
- Ischämie (verursacht durch eine Obstruktion oder eine Fibrose)
- Tropische Pankreatitis (12)
- Hyperlipidämie (möglich) (12)

Ca. 3-4% der Pankreatitisfälle treten gehäuft in Familien auf, wobei 1% dieser Fälle auf eine autosomal dominante Vererbung zurückgeführt werden kann. Handelt es sich um eine hereditäre chronische Pankreatitis, tritt diese meist vor dem 20. Lebensjahr in Erscheinung. Hierbei ist die gleiche Mutation der Trypsinogen-Erbanlage – sowohl bei der hereditären als auch bei der juvenilen idiopathischen chronischen Pankreatitis – durch mehrere Studien belegt worden. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass die juvenile idiopathische Form eine Unterform der klassischen idiopathischen CP darstellt (38, 31). Darüber hinaus können auch andere Mutationen zur CP führen. So haben weitere Studien belegt, dass ebenso

Mutationen im CFTR Gen zu einer Erkrankung führen (35). Dies zeigte eine Studie mit Patienten mit CP und einer Mutation im CFTR Rezeptor (58). Entscheidend ist weiterhin, um welche Mutation es sich handelt. So besteht für jede Mutation ein unterschiedliches relatives Risiko, an der CP zu erkranken (74):

Tabelle 3: (aus 74, 37) Mutationen und Risikofaktoren und deren relatives Risiko zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis

Mutation	Relatives Risiko
N29I/R122H und Rauchen N29I/R122H N34S homozygote	1000
N34S und Alkohol N34S/CFTR	100
Alkohol 80 g/d	10
ohne Risiko	1

Tabelle 4: Genetische Mutationen die zur CP führen (modifiziert von 38)

Genmutation	Mechanismus	Klinik
Mutation des Trypsinogen		
R122H	verhindert die Inaktivierung von intrazellulär aktiviertem Trypsin	bei hereditärer Pankreatitis
N291	wahrscheinlich Konformationsänderung mit Inaktivierung des Trypsinogen	bei hereditärer Pankreatitis
Alpha-1 Antitrypsinogen-Mangel, PiS (E264V) und PiZ (E342K) (93)	unklar	Assoziation mit CP in Studien belegt (14, 43, 27)
A16V	unklar; Funktionsänderung von Trypsinogen	in Studien bei idiopathischer CP gefunden (95)

Sekretorischer Proteaseninhibitor; SPINK-1		
Kazal-Typ1 (SPINK1) N34S, P55S	gestörtes Gleichgewicht zwischen Proteasen und ihren Inhibitoren (96)	Bei idiopathischer und tropischer CP (13) (mit alkoholisch induzierter CP (30))
CFTR Mutation auf 7q31 Mehr als 1000 Mutationen beschrieben	Einschränkung des Chlorid- Ionen transports	Studien mit starker Assoziation mit CP (83, 18) Studien mit wider- sprüchlichen Ergebnissen (65, 8)
Aldehyddehydrogenase, ALDH2*2	Gestörter Alkoholabbau aufgrund eines inaktiven Allels	unklar, inaktives Allel (häufig bei Asiaten) Erhöhung des Risikos für eine alkoholische Pankreatitis

In welchem Lebensalter die idiopathische chronische Pankreatitis auftritt, ist geschlechtsabhängig. Bei Frauen manifestiert sie sich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Männer hingegen erkranken meist erst nach dem vollendeten 50. Lebensjahr. Weiterhin kann die idiopathische CP in eine juvenile und eine Altersform unterteilt werden. Im Vergleich zur äthyltoxischen CP lassen sich beide im Verlauf und in der Klinik abgrenzen (12, 38). So führen Mutationen am MCP-1 zu einem größeren Schweregrad der Pankreatitis (82).

2.4. Pathogenese

Leitsymptom der chronischen Pankreatitis sind gürtelförmige Oberbauchschmerzen, die bis in den Rücken ausstrahlen können. Die medikamentöse Behandlung der Schmerzen kann nur schwer umgangen werden. Außerdem treten oftmals Komplikationen im Zusammenhang mit der Gewichtsreduktion, einer Steatorrhoe und einem Diabetes mellitus auf (90, 84). Auch heute noch ist der Pathomechanismus nicht eindeutig geklärt. Vermutungen über repetitive Nekrotisierungen und Fibrosierungen, die in Schüben auftreten und dadurch zu degenerativen

Veränderungen des Pankreasparenchym führen, sind noch nicht eindeutig erforscht (Nekrose-Fibrose-Hypothese). Dabei kommt es zu einem Umbau der Drüse. Dies bedingt wiederum einen exokrinen Pankreasfunktionsverlust und führt daraufhin zu einer Maldigestion (38, 90).

Die Nekrose-Fibrose-Hypothese ist nicht die einzige Erklärung für die alkoholisch induzierte chronische Pankreatitis. So lassen sich fünf Theorien für den Umbau des Pankreasgewebes aufzählen (84):

- Stein- und Duktale-Obstruktions-Theorie
- Oxidative-Stress-Theorie
- Toxisch-metabolische-Theorie
- Primäre-Kanal-Theorie
- Nekrose-Fibrose-Theorie

Auf diesen Theorien aufbauend, wurden kürzlich sowohl in der Genetik, der molekular mikrobiologischen Pathophysiologie, sowie auf der zellulären Ebene grundlegende Erkenntnisfortschritte gemacht, die sich zwar in belegbaren, aber dennoch widersprüchlichen Theorien niederschlugen. (84). Hierfür kann der Grund dafür gesehen werden, dass sich keine dieser Theorien eindeutig durchsetzen konnte.

2.5. Klinik und Komplikation

Ca. 30–60% der Patienten entwickeln Komplikationen (90, 38, 51, 12):

- persistierende Schmerzen
- Strikturen des Ductus hepatocholedochus
- Pseudozysten und deren Infektion bzw. Einblutung
- Pankreasgangsteine
- Stenosen des Gefäßsystems
- Verkalkungen
- Röhrenstenose des Ductus choledochus
- Milzrupturen
- Abszesse
- Pseudoaneurysmen

- Milzvenenthrombose
- Chronisches Schmerzsyndrom

Schmerzen zählen zu den Frühsymptomen (>90%) und können typischerweise im Mittelbauch lokalisiert werden, wobei 58% der Patienten einen Diabetes mellitus durch Kalzifikationen entwickeln. Die Schmerzen können sich ebenso als leichte Oberbauchschmerzen äußern und treten meist 15-30 min nach Nahrungsaufnahme oder nach dem Genuss von alkoholischen Getränken auf (38). Wie bereits erwähnt äußert sich der Schmerz, der bis in den Rücken ausstrahlen kann, gürtelförmig. Es treten außerdem Fälle auf, in denen die Schmerzen in die Schulter oder die Arme ausstrahlen und demzufolge als „kolikartige Gallensteinschmerzen“ verkannt werden. Hierbei darf man von keiner zeitlichen Begrenzung ausgehen. So können diese Schmerzen tagelang anhalten und den Patienten in eine lang andauernde Sitzhaltung zwingen. Bei Patienten mit einer langjährigen äthyltoxischen chronischen Pankreatitis können sowohl die Intensität als auch der Schweregrad abnehmen. Nach einem Konsum von zehn und mehr Jahren ist bei der Hälfte der Patienten mit Verkalkungen zu rechnen. Die damit verbundenen Spätsymptome äußern sich durch exokrine und endokrine Funktionsstörungen. Die CP stellt in diesem Zusammenhang eine Präkanzerose des duktales Pankreaskarzinoms dar. Weitere Symptome und ihre prozentuale Häufigkeit sollen im Folgenden aufgelistet werden (66, 24, 38, 36):

-	Gewichtsabnahme	70%
-	Übelkeit/ Erbrechen	50%
-	Fettunverträglichkeit	30%
-	Steatorrhöen	40%
-	diabetische Beschwerden	25%
-	Ikterus	15%
-	Diabetes mellitus	20%
-	Kalzifizierung	15%

2.6. Therapie

2.6.1. Diagnostik und konservative Therapie

Um eine eindeutige Diagnose der chronischen Pankreatitis zu erhalten, müssen typische Symptome vorhanden sein (Gewichtsverlust, Stuhlverhalten, Maldigestion,

Durchfall, fettiger Stuhl usw.), und eine richtungsweisende Schmerzanamnese durchgeführt werden (81). Außerdem deuten morphologische Veränderungen auf eine Erkrankung hin, die jedoch meist nicht mit der Stärke des Funktionsverlustes korrelieren (74). Da diese Funktionsverluste in der Regel erst im Spätstadium zu erkennen sind, sollte die Pankreasfunktion anhand der spezifischen Enzyme, der Enzymsekretion und unter Berücksichtigung der luminalen Verdauungsleistung beurteilt werden (38, 49, 74, 12). Hierbei kommt es auch zu einer Erhöhung der Entzündungsparameter, wie zum Beispiel CRP und Leukozyten.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Pankreasfunktion und klinischer Manifestation, abhängig vom Krankheitsstadium (modifiziert nach 81)

Stadium Funktionseinschränkung		Symptome
exokrin	endokrin	
Frühstadium:		Flatulenz Stuhlveränderungen Dyspepsie Schmerz (mild bis mittelgradig) schwere Schmerzen
normal	normal	
Intermediäres Stadium:		
mild	latent	
Spätstadium:		
stark	klinisch	

Zurzeit fällt die Wahl der bildgebenden Verfahren auf die Computertomographie. MRT und ERCP finden außerdem Anwendung (21, 15). Studien wie die „Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments“ (21) gehen sogar einen Schritt weiter und kommen zum Schluss, dass die Pankreasbiopsie den Goldstandard darstellen sollte. Ein alternativer Diagnoseweg wird angestrebt, wenn auf die oben genannten Kriterien nicht zurückgegriffen werden kann. Als Diagnosekriterium gelten zwei typische Symptome sowie ein anamnestischer Hinweis. Dazu zählen: eine Gallengangserkrankung, übermäßiger Alkoholkonsum, Hypertriglyceridämie oder Hyperkalzämie (81). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die möglichen Diagnosetechniken:

Tabelle 6: Funktions- und morphologische Diagnostik der chronischen Pankreatitis (modifiziert nach 38)

Sekretin-Caerulintest	Bestimmung der Bicarbonatsekretion und Enzymmenge (32, 17)
------------------------------	--

Pankreaselastase im Stuhl	Elastase 1 Sekretion korreliert linear mit Elastase 1 Konzentration im Stuhl (32)
Stuhlelastase-Test	nur bei ausgeprägtem Funktionsverlust aussagekräftig (32)
Stuhlfettausscheidung	Es konnte kein Zusammenhang zum tatsächlichen Krankheitsfortschritt ermittelt werden (74)
13C-Triglycerid- oder 13C-Hiolein-Exhalationstest (Atemtest, spezifisch)	
Enzymsekretion (Duodenalsonde, „Goldstandard“) (38)	
Lundh-Test	Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion durch Testmahlzeiten (44)
endokrine Funktion: Glukosetoleranztest	
Abdomensonographie	Pankreasparenchym Pankreasgang Pseudozysten Nachbarorgane Pankreasverkalkungen (meist aus Klaziumcarbonat) Gallenwege (74) Organgröße (74) Pankreashauptgangerweiterung (74) Konkremente (74)
Endosonographie (gegebenfalls mit Punktion)	Pankreasparenchym Pankreas- und Gallengänge fokale Läsionen Kalk
Computertomographie	(wie Sonographie nur höhere Sensitivität) (74)
ERCP	Pankreas- und Gallengänge Stenosen (74) (Veränderungen lassen sich früher als beim CT und MRT nachweisen (12))
MRT/ MRCP	Pankreasparenchym Pankreas- und Gallengänge lokale Läsionen benachbarte Strukturen

Ösophagogastroduodenoskopie	Ulkus (74) Duodenalstenose Milzvenenthrombose
Fluorescein-Dilaurat Test (59)	Methoden zur Messung von Elastase und
[Pankreolauryl (Urintest, unspezifisch)]	Chymotrypsin im Stuhl
Intraduktales Sekretin-Stimulationstest (52, 25)	Messung der Gangerweiterung nach Sekretin Gabe (bei CP keine Gangerweiterung)

Sekretinstimulationstests spielen in der Diagnostik keine größere Rolle (12).

2.6.2. Chirurgische Therapie

Die Behandlung der chronischen Pankreatitis basiert vorwiegend auf einer konservativen Vorgehensweise und bedarf im eigentlichen Sinne keiner chirurgischen Therapie. Jedoch tritt die Indikation auf, wenn es zu Komplikationen (siehe 4.6 Klinik und Komplikationen) in Form einer Therapieresistenz bzw. rezidivierenden Schmerzen kommt, oder keine Schmerzfreiheit durch eine Drainage erzielt werden konnte. Außerdem besteht die Indikation bei Verdacht auf ein Karzinom. Eine schwierige Entscheidung besteht bei Patienten mit Alkoholabusus, da ein postoperativer Diabetes hier schwerer einzustellen ist (46, 69). Innerhalb von 2-4 Jahren müssen 3-17% der Patienten operativ behandelt werden (81). Dass eine frühe Operation eine Rezidivprophylaxe darstellt, konnte noch nicht bewiesen werden (63). Weitere Indikationen bestehen bei Fehlschlägen der Behandlung mittels eines eingebrachten Stents, Stenosen der Gänge, Stenosen des Colon, Pfortadereingengung mit portalem Hypertonus, Pseudozystenbildungen oder Stenosen des Duodenum (72, 97, 81, 80). Wie bereits erwähnt, ist es dabei wichtig, dass spätestens nach einem Jahr ein Wechsel von einer konservativen zur chirurgischen Therapie vollzogen wird, wenn die konservative Therapie nicht anschlagen sollte (74). Zu den chirurgischen Standard-Operationen (seit 1998) gehören die in Tabelle 7 aufgelisteten Operationen (aus 80):

Tabelle 7: Operationsverfahren der chronischen Pankreatitis

Gangdrainierende Verfahren	Partington-Rochelle / Pankreatikojejunostomie / Frey-Operation
----------------------------	--

Lokale Resektion	Partington-Rochelle / Pankreatikojejunostomie / Frey-Operation
Mehrorganresektion	Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion / Totale Pankreatektomie
OP- Verfahren mit historischem Wert	Whipple-OP / Subtotale Linksresektion (Child-OP) / Puestow-Drainage / Denervierung-OP

3. Material und Methodik der Datensammlung

Seit 2004 wurden Daten von Patienten mit chronischer Pankreatitis an der Universität Rostock auf der gastroenterologischen Station gesammelt. Die Datenerhebung reicht bis zum Jahresanfang 2010. Da es sich bei dieser Arbeit um eine weiterführende Arbeit handelt, wurde das Patientengut mit vorigen Datenerhebungen zusammengelegt, sodass der Gesamtumfang der Stichprobe schlussendlich n=172 Patienten betrug. 118 Patienten aus den Jahren 2004-2007 wurden bereits in zwei vorigen Doktorarbeiten erarbeitet (20, 29) und von mir mit 54 neuen Patienten aus den Jahren 2008-2010 zusammengelegt. Die Daten wurden anhand einer Excel-Tabelle übermittelt und durch neue erhobene Daten ergänzt. Datensätze von Patienten, die bereits in den vorangegangenen Arbeiten (20, 29) ermittelt wurden, sind aktualisiert worden, wenn die Patienten stationär wieder angetroffen wurden. Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit also um eine zusammengelegte Analyse von CP-Patientendaten mit drei längeren Beobachtungszeiträumen: 2004 bis Anfang 2007 (20), 2007 bis Anfang 2008 (29) und 2008 bis Anfang 2010 (die eigene Arbeit).

Alle Daten wurden mit einem speziellen Fragebogen ermittelt, der aus der Doktorarbeit „Analyse des Krankheitsverlaufes von Patienten mit chronischer Pankreatitis“ von *Ehlers* (20) entnommen wurde. Damit in allen drei Arbeiten der gleiche Datenumfang besteht, wurde dieser Fragebogen auch bei jeder der nachfolgenden Arbeiten unmodifiziert übernommen, um ein Zusammenlegen erst zu ermöglichen. Ziel der beiden weiterführenden Arbeiten ist es, mit einem größeren

Patientenpool eine genauere Aussage über statistische Häufigkeiten bei der CP zu machen.

Um in dieser Studie als CP-Patient aufgenommen zu werden, musste im Arztbrief die Bezeichnung „chronische Pankreatitis“ in den Diagnosen vermerkt worden sein. Patienten mit mehreren akuten Schüben, aber keiner dokumentierten Chronifizierung der Pankreatitis durften nicht verwendet werden. Die Patienten wurden auf der Station zu ihrer Krankheit befragt und alle Informationen dokumentiert. Später wurde die Krankenakte aus dem Archiv entnommen und die Epikrisen mit dem vorher Dokumentierten verglichen. Bei Differenzen zwischen den eigenen ermittelten Daten und der Epikrise wurde der Kontext betrachtet. Ein Teil der Patienten musste jedoch retrospektiv erarbeitet werden, weil es nicht immer möglich war, einen Patienten zu befragen. Bei auftretenden Unklarheiten bestand zum Schluss die Möglichkeit, über den Hausarzt – das Einverständnis des Arztes und des Patienten vorausgesetzt - Informationen einzuholen.

Tabelle 8 :Graphische Darstellung des Fragebogens

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

3.1. Erster Teil (Allgemeines)

Der erste Teil des Fragebogens befasst sich mit der allgemeinen Personendatenerhebung. Hierbei werden das Geschlecht, Alter, Geburtsdag und Hausarzt dokumentiert. Insgesamt waren 22 Probanden weiblich und 158 der 180 Probanden männlich. Das Alter wurde in drei Altersbereiche unterteilt. Der erste Altersbereich umfasst alle Patienten unter 30 Jahren, der zweite alle zwischen 30 und 50 und der dritte alle Patienten, die älter als 50 Jahre sind. Diese Altersgrenzen wurden von der ersten Arbeit (20) übernommen und dient später u.a. der Unterscheidung zwischen den beiden ICP Formen: juvenile ICP mit einem Krankheitsbeginn unter 35 Jahren und eine senile ICP mit einem Krankheitsbeginn über 35 Jahren (50).

3.2. Zweiter Teil (Anamnese)

Dieser Teil bezieht sich auf die Krankheit. Ein wichtiger Punkt ist der Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Krankheitsbeginn wurde entweder auf Grundlage der Patientenbeschreibung, der Epikrise, entnommen oder ab dem Zeitpunkt der ersten Symptome datiert. Selten gab es auch den Fall, dass die Diagnose „chronische Pankreatitis“ erst im späten Verlauf des Krankenhausaufenthaltes bzw. nach mehreren Krankenhausaufenthalten gestellt wurde.

Des Weiteren wurde die Anzahl der Krankheitsschübe pro Jahr ermittelt. Die Schubanzahl wurde entweder anhand der Aussagen des Patienten dokumentiert oder - sofern eine derartige Auskunft nicht eingeholt werden konnte - aus den Epikrisen entnommen. Anhand der Anzahl der Schübe ist es möglich, Zusammenhänge zwischen der Pathogenese, der Genese, dem jeweiligen Krankheitsstadium und den Komplikationen herzustellen. Hierzu zählen nekrotisierende Pankreatitiden, die anhand von bildgebenden Verfahren ermittelt werden konnten.

Zu den akuten Schüben wurde der Aufenthalt des Patienten ermittelt. So war es möglich, Rückfragen, in der Regel Epikrisenanfragen, an das jeweilige Krankenhaus zu stellen. Weiterhin konnte der Verlauf des Patienten besser beobachtet werden, sollte dieser im Verlauf seiner langjährigen Behandlung auf unterschiedlichen Stationen betreut worden sein.

Als nächster Punkt wurden die Operationen dokumentiert. Hierbei ist es wichtig, die genaue Operationsart zu erfahren. Sollte der Patient keine genauen Angaben machen können, konnten die Epikrisen verwendet werden.

Beim Diabetes musste erfragt werden, um welchen Typ es sich handelt. Sollte eine Assoziation zur chronischen Pankreatitis bestehen, handelt es sich um den Typ 3c. Dieser kann nach Beginn der Krankheit oder nach Resektionen von Pankreasparenchym auftreten. Ebenso wurden der Typ I und der Typ II Diabetes dokumentiert, um Rückschlüsse ziehen zu können, ob ein eventuell später nach Pankreasteilresektionen auftretender Diabetes auftritt.

Die nächsten beiden Punkte beziehen sich auf den Nikotin- und Alkoholkonsum. Der Konsum von Nikotin wird mit Pack Years quantifiziert. Um die Pack Years zu errechnen, benötigt man die Dauer des bisherigen Zigarettenkonsums und die Höhe des täglichen Konsums. Letzterer wird mit der Anzahl der Zigarettenpackungen angegeben, wobei für eine Zigarettenpackung 22 Zigaretten gerechnet werden.

Pack- Years = Zeitraum des Konsums (in Jahren) X Zigarettenpackungsanzahl (pro Tag)

Beim Alkoholkonsum musste die Menge und die Alkoholart erfragt werden. Anschließend fand ein Vergleich der Angaben mit den Epikrisen aus dem Archiv statt. Anhand einer Formel konnte die Alkoholmenge eines Konsumgetränkes in Gramm berechnet werden.

Alkoholmenge [g] = Alkoholmenge [ml] x Volumen% [/100] x 0,79 [g/ml]

Tabelle 9: Beispiele für Alkoholmenge in alkoholischen Getränken

Beispiele:	Bier 0,5 l	20g Alkohol
	Wein 0,7l	69g Alkohol
	Likör 0,7l	166g Alkohol
	Schnaps 0,7l	221g Alkohol

Nachdem eine Aufklärung über den Zusammenhang von Genussmitteln und der Erkrankung stattfand, wurden die Patienten zur Abstinenz aufgefordert. Dabei werden die Patienten nach einem halben Jahr kompletten Verzichts auf Alkohol in der Studie als abstinent bewertet.

3.3. Dritter Teil (Aktuelle Daten)

Der dritte Teil befasst sich mit der Schmerzanamnese. Bei der Schmerzanamnese können drei verschiedene Schmerzarten unterschieden werden: rezidivierender Schmerzcharakter, schmerzloser Charakter und Dauerschmerz. Bei Patienten mit schmerzlosem Charakter handelt es sich entweder um einen primären Charakter, der von Anfang an besteht oder einen sekundären Charakter, der durch langjährige Krankheit entstanden ist. Neben der Schmerzmittelanamnese wird auch die

Einnahme von Schmerzmitteln, Protonenpumpenhemmern und Enzympräparaten dokumentiert.

3.4. Vierter Teil (Diagnostik)

In diesem Abschnitt wird ermittelt, welche bildgebenden Verfahren eingesetzt wurden, und welche Komplikationen durch jeweils welche Verfahren sichtbar wurden. Das am häufigsten eingesetzte Verfahren war und ist der Ultraschall. Dagegen stellt das am wenigsten verwendete Verfahren die Angiographie dar. Weitere Möglichkeiten zur Komplikationendarstellung sind CT, MRT, ERCP und MRCP.

Neben den bildgebenden Verfahren werden auch Laborparameter zur Diagnostik eingesetzt. Die Parameter zeigen, ob es sich um einen akuten Schub handelt oder um entstandene Komplikationen, die zu einer klinischen Symptomatik führten. Typisch erhöhte Laborwerte bei einem akuten Schub stellen Amylase und Lipase dar. Normal galten Werte von 0 bis 180 U/l für Amylase und von 0 bis 57 U/l für Lipase. Werte zwischen 180 und 800 U/l für Amylase und zwischen 57 und 200 U/l für Lipase galten als mäßig erhöht. Amylasewerte über 800 U/l bzw. Lipasewerte über 200 U/l zählten als stark erhöhte Messwerte. Weitere ermittelte Laborparameter waren: Alkalische Phosphatase (AP), Gesamtbilirubin, Gammaglutamyltransferase (γ -GT), Aspartataminotransferase (ASAT) und Alaninaminotransferase (ALAT). Die beiden zuletzt genannten Laborwerte und die AP gaben Aufschluss über die Leberfunktion.

3.5. Fünfter Teil (Komplikationen)

Treten Komplikationen auf, können diese einen akuten Schub klinisch vortäuschen. Diagnostisch wird aus diesem Grund neben den Laborparametern meist eine Sonographie oder ein CT veranlasst. Bei speziellen Fragenstellungen werden die anderen Verfahren wahlweise eingesetzt (vergleiche Kapitel 5.4 „Vierter Teil (Diagnostik)“). Nicht nur direkte Veränderungen am Pankreas, sondern auch indirekte Komplikationen, die durch die anatomische Nähe anliegender Organe verursacht werden, können anhand der bildgebenden Verfahren identifiziert werden. Die Komplikationen entstehen hauptsächlich durch übergreifende Entzündungen. Im Fragebogen werden die verschiedenen Komplikationen dokumentiert und ihre Lage in Bezug auf das Pankreas bestimmt: Kopf, Rumpf oder Schwanzregion. Auch das

Lymphsystem wird betrachtet, und die Anzahl vergrößerter Lymphknoten dokumentiert und lokalisiert. Ein besonderes Augenmerk liegt auf den Komplikationen, die das Gefäßsystem betreffen.

3.6. Sechster Teil (Genese)

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Genese, in der alle Patienten zugeordnet wurden. Die Tabelle 11 erläutert die verschiedenen Genesen.

Tabelle 10: Genesen der chronischen Pankreatitis (modifiziert nach 29)

CP	„ <i>Chronische Pankreatitis</i> “: Eine gesicherte CP zeigte sich anhand der klinischen Symptome, sowie durch bildgebende Verfahren mit typischen Komplikationen. Konnten keine klinischen Symptome, wie zum Beispiel der Schmerz, ermittelt werden, so konnte anhand von bildgebenden Verfahren und einer Verlaufsbeobachtung eine chronische Pankreatitis diagnostiziert werden.
AICP	„ <i>Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis</i> “: Patienten mit einem anamnestischen Alkoholabusus wurden in dieser Gruppe eingeordnet, wenn der Konsum mehr als 80g Alkohol pro Tag betrug und es sich um einen langjährigen Verlauf handelte. Einen Hinweis auf den hohen Konsum erhielt man ebenso anhand einiger Laborwerte. Hierbei waren die leberspezifischen Transaminasen, Gamma-Gluamyltransferase und das korpuskuläre Erythrozytenvolumen erhöht.
HCP	„ <i>Hereditäre chronische Pankreatitis</i> “: Patienten, bei denen sowohl laborparametrisch als auch anamnestisch keine AICP nachgewiesen werden konnte, wurden genetisch untersucht. Einige genetische Mutationen wurden oben bereits in Tabelle 5 aufgelistet.
AuPa	„ <i>Autoimmunologische Pankreatitis</i> “: Bei schmerzlosem Verlauf, immunologischen Hinweisen und keinem Alkoholkonsum kann es sich um eine AuPa handeln. Nur bei zwei Patienten, die sich in der vorigen Studie befanden, konnte dies beobachtet werden. Es handelte sich um zwei Morbus Crohn Patienten mit typischen morphologischen Veränderungen, welche im CT nachgewiesen werden konnten.
Biliäre Genese	Bei Nachweis von Gallensteinen und Ausschluss anderer Ursachen wie Alkoholkonsum, hereditäre und immunologische Entstehung, sowie

	bei Fehlen einer Anlagestörung, wurde die CP als biliäre Pankreatitis klassifiziert.
Anatomische Anomalien	Patienten, die eine Anlagestörung wie Pankreas divisum oder Pankreas anulare aufwiesen und keinen der anderen beschriebenen Ätiologien zugeordnet werden konnten, wurden dieser Gruppe zugeordnet.
ICP	Ohne erkennbare Ursachen wurden die Patienten in die Gruppe mit idiopathischer Genese eingeordnet.

3.7. Siebter Teil (Verlauf)

Hier wurden Daten erhoben, die sich mit Operationen befassen. Tabelle 7 (siehe oben) gibt an, welche Operationsverfahren existieren. Diese wurden den Patienten mit Datum des Operationszeitpunktes und Operationsverfahren zugeordnet und dokumentiert.

3.8. Achter Teil (Begleiterkrankungen)

Durch routinemäßig durchgeführte Diagnosemaßnahmen wie Abdomensonographie und Laboruntersuchung konnten Begleiterkrankungen wie Steatosis hepatis oder Leberzirrhose bereits erfasst und in einen Zusammenhang zur CP gebracht werden. Hierzu gehört auch der Diabetes mellitus, der schon in vorherigen Paragraphen besprochen wurde.

4. Statistische Datenauswertung und Ergebnisse

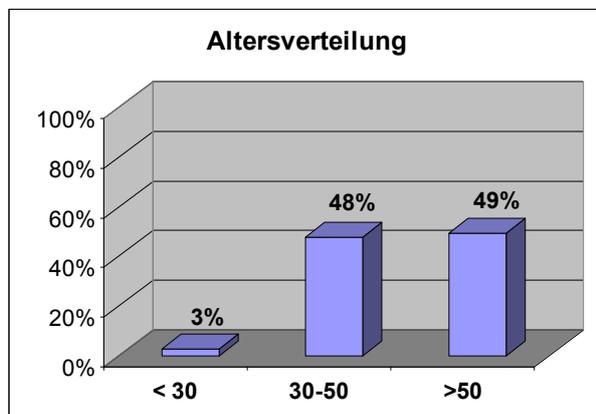
Zur Datensammlung und Informationsübertragung des Fragebogens wurde das Computerprogramm Microsoft Excel ebenso verwendet wie zur Erstellung der Diagramme.

In der gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin der Universität Rostock konnten vom 01.01.2004 bis 01.01.2010 Daten von insgesamt 172 Patienten mit chronischer Pankreatitis gesammelt werden. Im nächsten Abschnitt werden die gesammelten Daten in ihren prozentualen Anteilen angegeben und anhand des Excel-Programms diagraphisch dargestellt. Die Reihenfolge der Diagramme leitet sich vom Fragebogen ab. Im Fragebogen nicht aufgeführte Daten, wie Familienanamnese und Letalität, werden zum Schluss aufgeführt.

4.1. Allgemeine Auswertung aller Patienten

4.1.1. Altersverteilung

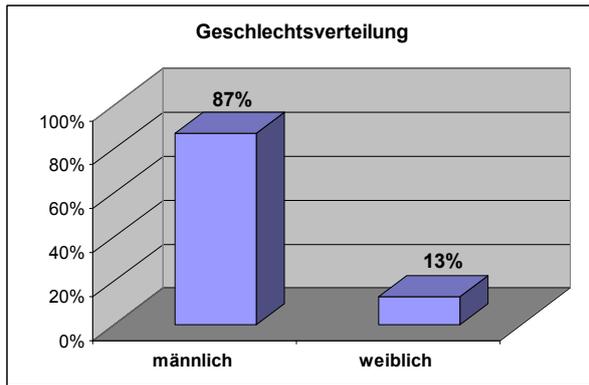
Die Altersverteilung wurde in drei Kategorien eingeteilt. Die erste Kategorie beinhaltet alle Patienten unter 30 Jahren. In der gesamten Studie konnten nur vier Patienten in diese Kategorie eingeteilt werden. Die übrigen Patienten wurden fast gleichermaßen auf die beiden anderen Kategorien aufgeteilt.



1. Diagramm : Prozentuale Verteilung des Alters in drei Kategorien von Patienten mit CP; n = 172

4.1.2. Geschlechtsverteilung

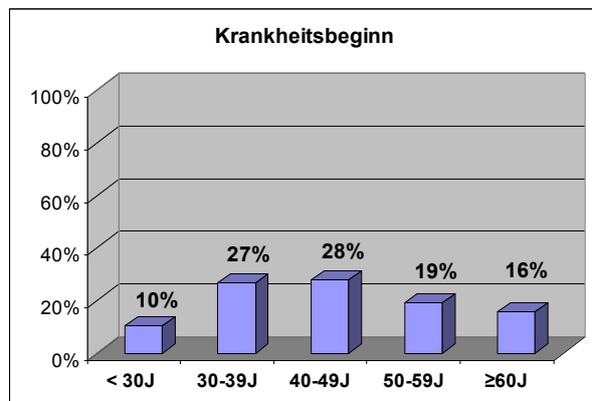
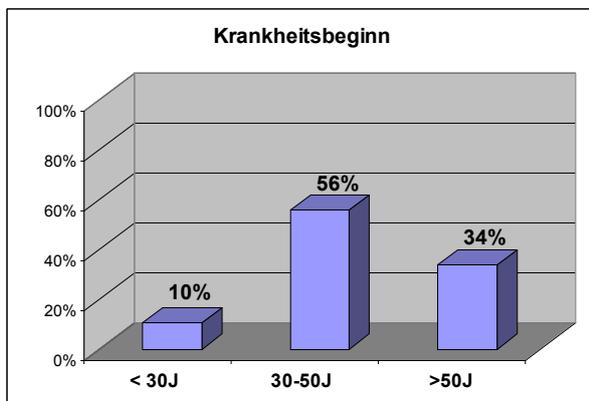
Die Geschlechtsverteilung ergab eine überwiegende Mehrheit für die Männer mit 87%, während der Anteil der Frauen mit CP bei 13% lag. Dies ergab sich aus einer absoluten Anzahl von 22 Frauen.



2. Diagramm : Prozentuale Verteilung des Geschlechts von Patienten mit CP; n = 172

4.1.3. Erkrankungsbeginn

Der Krankheitsbeginn wurde in zwei Diagrammen dargestellt. Im ersten Diagramm wird die bereits oben angewendete Klassierung des Alters in drei Gruppen (unter 30 Jahre; 30 bis 50 Jahre; über 50 Jahre) übernommen. Hier ist der Großteil des Patientenkollektivs (56%) im Alter zwischen 30-50 Jahren. Ein weiterer Teil (34%) war über 50 Jahre alt und ein dritter Teil mit 10% unter 30 Jahren. Wird der Bereich zwischen 30 und 60 Jahren weiter unterteilt, so teilt sich der Hauptteil der Patienten auf die beiden Altersklassen 30-39 Jahre (27%) und 40-49 Jahre (28%) auf.



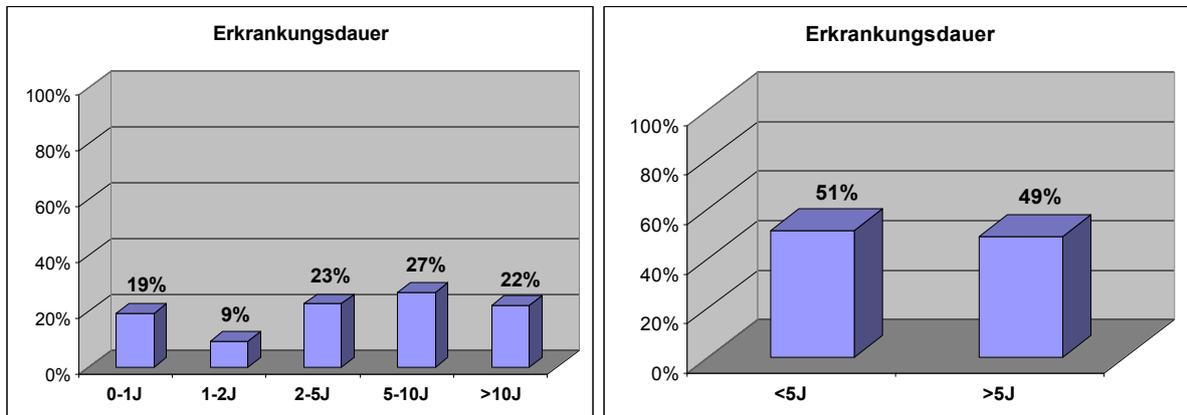
3. Diagramm : Krankheitsbeginn bei Patienten mit CP in 3 Gruppen unterteilt, n = 172

4. Diagramm : Krankheitsbeginn bei Patienten mit CP in 5 Gruppen unterteilt, n = 172

4.1.4. Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer bezieht sich auf den Zeitraum der ersten klinischen Symptome oder der ersten dokumentierten chronischen Pankreatitis in den Arztbriefen. Die längste Erkrankungsdauer, die dokumentiert wurde, betrug 34 Jahre. Damit kann der Patient der fünften Gruppe (> 10 Jahre) zugeordnet werden, die insgesamt 22% ausmacht. Den größten Anteil machen die Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen fünf und zehn Jahren aus. Beim zweiten Diagramm Nr.6 werden die Patienten in zwei Gruppen bezüglich ihrer Erkrankungsdauer über, oder

unter fünf Jahren eingeteilt. In beiden Gruppen sind die Patienten nahezu gleich verteilt.

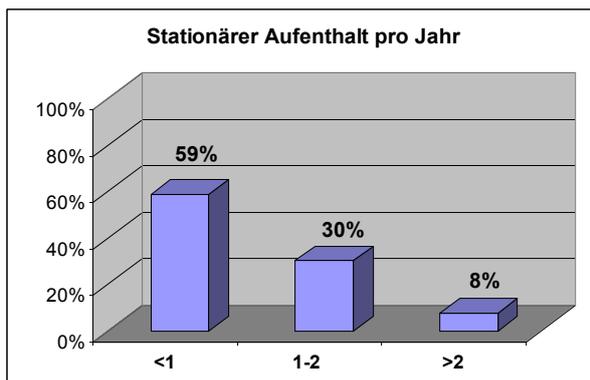


5. Diagramm : Erkrankungsdauer von Patienten mit CP in 5 Gruppen unterteilt, n= 172

6. Diagramm : Erkrankungsdauer von Patienten mit CP in 2 Gruppen unterteilt, n= 172

4.1.5. Stationärer Aufenthalt der Patienten im Jahr

Um den durchschnittlichen stationären Aufenthalt jedes Patienten pro Jahr zu errechnen, wurde die Gesamtzahl der Aufenthalte durch die Erkrankungsdauer dividiert. 59% des Patientenkollektivs sind pro Jahr durchschnittlich weniger als einmal stationär im Krankenhaus. Ein bis zwei Aufenthalte sind bei 30% der Patienten der Fall. Eine Minderheit mit 8% ist mehr als zweimal stationär im Krankenhaus. Die Gründe können ein erneuter akuter Schub, diagnostische Maßnahmen oder andere Erkrankungen sein.



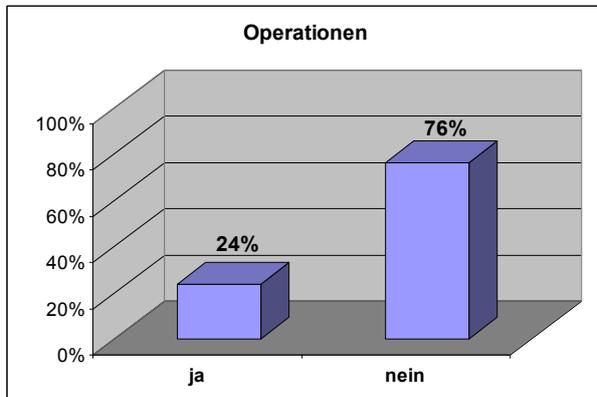
7. Diagramm : Stationäre Aufenthalte von CP Patienten im Jahr, n = 172

4.1.6. Operative Eingriffe

Operationshäufigkeit

Die Indikation für eine Operation können Komplikationen oder therapierefraktäre Schmerzen sein.

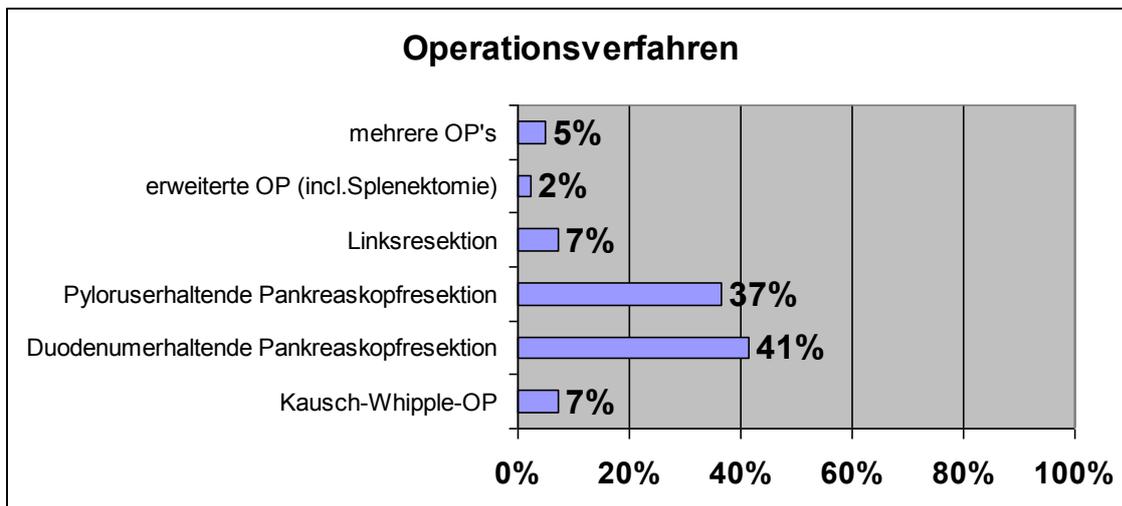
Alle Patienten, welche sich im Beobachtungszeitraum der Studie von 2004 bis Anfang 2010 in Behandlung auf der gastroenterologischen Station befanden, wurden daraufhin überprüft, ob sie sich im Gesamtzeitraum ihrer individuellen Erkrankung einer Operation unterziehen mussten. Insgesamt wurden 41 von 172 Patienten operiert.



8. Diagramm : Operation bei Patienten mit CP; n = 172

Operationsverfahren

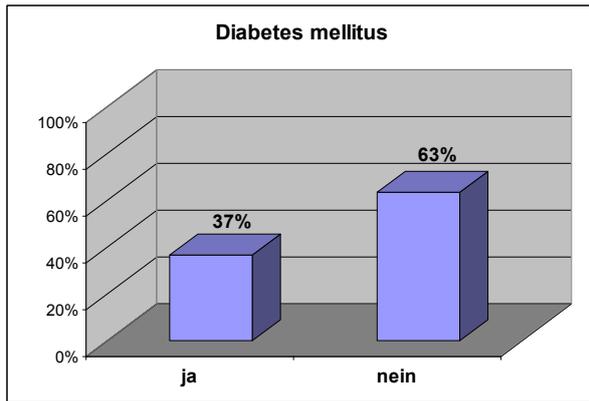
Mit 41% ist die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion das am meisten verwendete Operationsverfahren, gefolgt von der pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion mit 37%. Die Linksresektion und die Kausch-Whipple-OP werden gleichermaßen mit 7% verwendet.



9. Diagramm : Operationsverfahren bei Patienten mit CP, n = 41

4.1.7. Diabetes mellitus

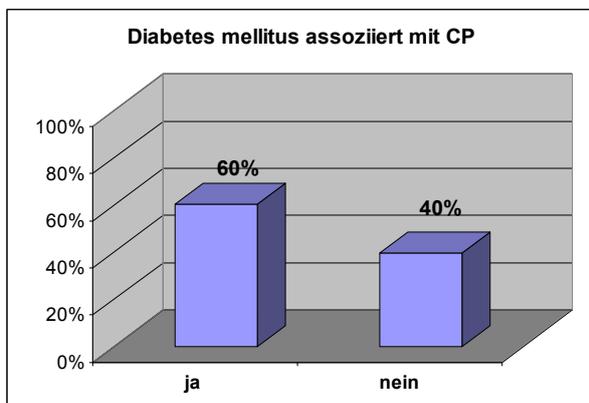
37% des Patientenkollektivs wiesen einen Diabetes mellitus auf. Hierunter sind alle Diabetestypen unabhängig von ihrer Ursache gleichermaßen zusammengefasst. Da der Auftrittszeitpunkt des Diabetes mellitus selten genau ermittelt werden konnte, wurde auf eine Darstellung der Zeitpunkte und ein weiteres Eingehen verzichtet.



10. Diagramm : Diabetes mellitus Häufigkeit bei Patienten mit CP; n = 172

Verteilung der Diabetes Typen

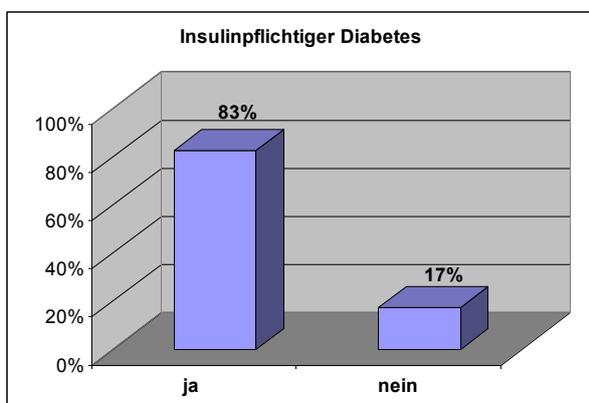
Von 63 Patienten bei denen ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde wiesen 60% einen assoziierten Diabetes mellitus als Folge der chronischen Pankreatitis auf.



11. Diagramm : Diabetes mellitus assoziiert mit CP, n=63

Insulinpflichtigkeit

Aus dem unten aufgeführten Diagramm geht hervor, dass von 59 Patienten mit Diabetes mellitus 52 insulinpflichtig sind, was einem Prozentsatz von 83% entspricht.

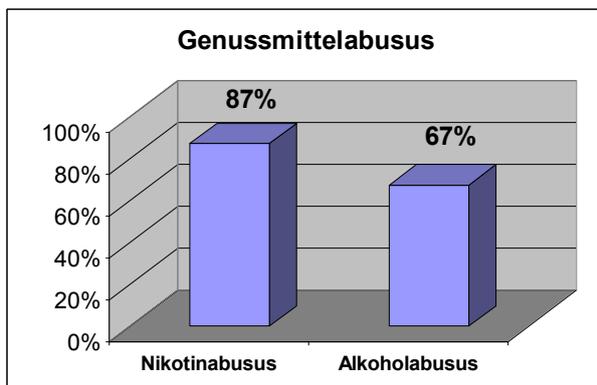


12. Diagramm : Insulinpflichtiger Diabetes mellitus bei Patienten mit CP, n = 63

4.1.8. Genussmittel

Nikotin- und Alkoholabusus

Da die alkohol-induzierte Pankreatitis (AICP) den Hauptteil aller Ätiologien darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass 67% aller Patienten anamnestisch einen erhöhten Alkoholkonsum angeben. Jedoch bildet der Alkoholabusus mit über oder gleich 80g Alkohol pro Tag nicht das am häufigsten auftretende Konsummittel. 150 Patienten gaben an zu rauchen. Mit 87% kann der Nikotinabusus eine wesentliche pathogenetische Ursache darstellen, was in einigen Artikeln bereits Diskussionsgegenstand ist.

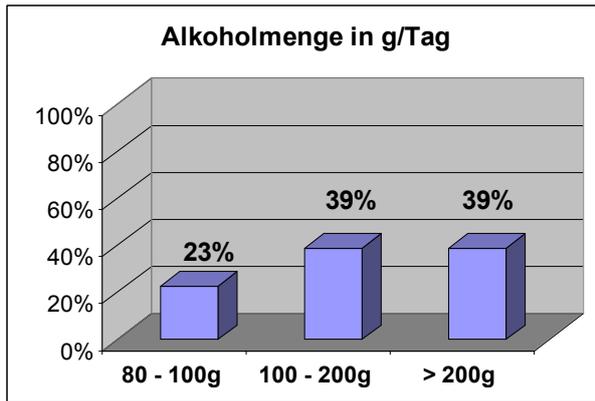


13. Diagramm : Alkohol- und Nikotinabusus von Patienten mit CP; n = 172

Alkoholmengen in Gramm

Wie im allgemeinen Teil der Arbeit bereits erläutert, spielt der Konsum von Alkohol bei AICP-Patienten ätiologisch eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund wird ihr Konsumverhalten im folgenden Diagramm genauer analysiert.

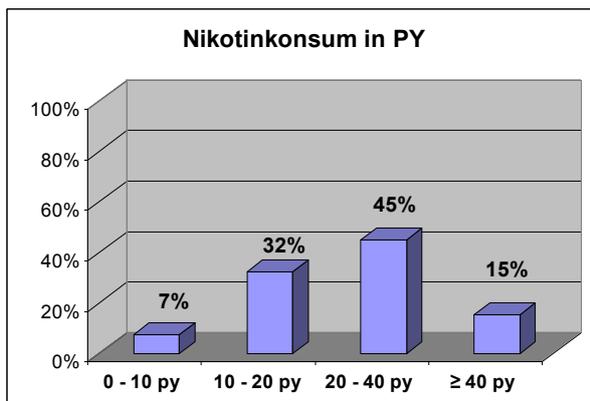
Die Trinkmenge wird in Gramm pro Tag angegeben. Wie weiter oben bereits erwähnt, wurde für AICP-Patienten (n=105) eine Mindesttrinkmenge von 80g Alkohol pro Tag festgelegt. Der darüber hinaus gehende Konsum wurde in drei Gruppen aufgeteilt (Grenzen: 80g, 100g, 200g). Es zeigte sich, dass die Trinkmenge von 100g bis 200g mit 39% genauso häufig vertreten ist, wie der Anteil der Patienten mit einer Trinkmenge über 200g. Im Durchschnitt wurden 183 g pro Tag konsumiert. Das entspricht mehr als einer Likörflasche von 0,7l pro Tag bzw. drei Flaschen Bier von 0,5l. Der höchste Konsum wurde mit 620g/d ermittelt. Bei 13 Patienten war die Alkoholmenge pro Tag zu gering (< 80g pro Tag) um im Diagramm Nr. 14 aufgeführt zu werden. Daher wurden diese Patienten der Genese nach nicht der AICP zugeordnet sondern der ICP.



14. Diagramm : Alkoholmenge in Gramm pro Tag [g/d] bei Patienten mit Alkoholabusus und CP; n = 105

Menge des Nikotinkonsums

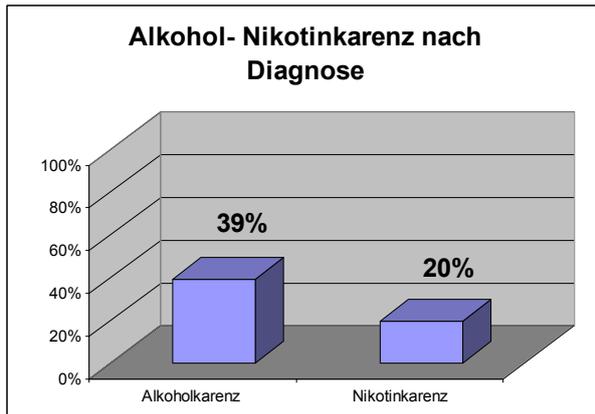
Der Nikotinkonsum wird in Pack-Years [PY] angegeben. Die Patienten mussten mindestens rechnerisch einen Nikotinkonsum von einem PY aufweisen um als Nikotinabhängig zu gelten. Diese Grenze wurde subjektiv festgelegt. Fast die Hälfte der Patienten (45%) befindet sich in der dritten Gruppe, die durch einen langjährigen bzw. ausgiebigen Konsum von 20 bis 40 PY gekennzeichnet ist. Nur etwa 7% der Patienten weisen weniger als zehn PY auf.



15. Diagramm : Nikotinkonsum der Patienten mit CP; n = 160

Nikotin- und Alkoholkarenz

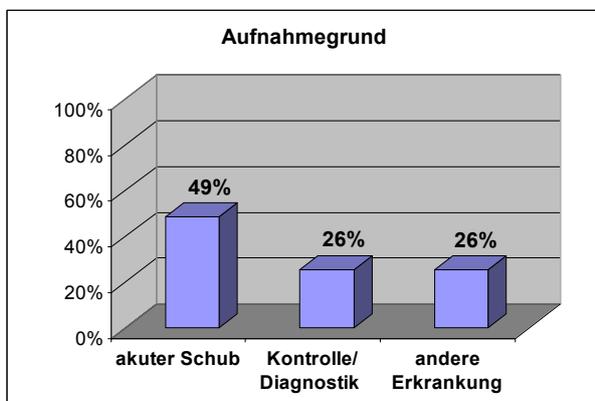
Nach Aufklärung des Patienten über den Zusammenhang von Genussmitteln und der CP konnten 44 Patienten, die anamnestisch einen Alkoholabusus angaben, zur Alkoholkarenz motiviert werden. Von 160 Rauchern konnten nur 22 zum Nikotinverzicht animiert werden. Bei 6 Patienten war die Alkoholkarenz fraglich.



16. Diagramm : Alkoholkarenz bei Patienten mit CP und anamnestischem Alkoholabusus; n = 116 , Nikotinkarenz bei Patienten mit CP und anamnestischem Nikotinabusus; n = 160

4.1.9. Aufnahmegrund des stationären Aufenthalts

Bei der prospektiven Datenerfassung wurde der Aufnahmegrund zum Zeitpunkt der Datenerfassung dokumentiert. Grund für eine stationäre Aufnahme waren entweder ein akuter Schub, weitere Diagnostik bzw. Kontrolle der Erkrankung – zum Beispiel wegen Komplikationen – oder eine andere Erkrankung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte. Mit 49% ist der akute Schub der prozentual häufigste Hauptgrund. Kontrollen bzw. Diagnostik und andere Erkrankungen ergaben den gleichen Prozentsatz von 26%.

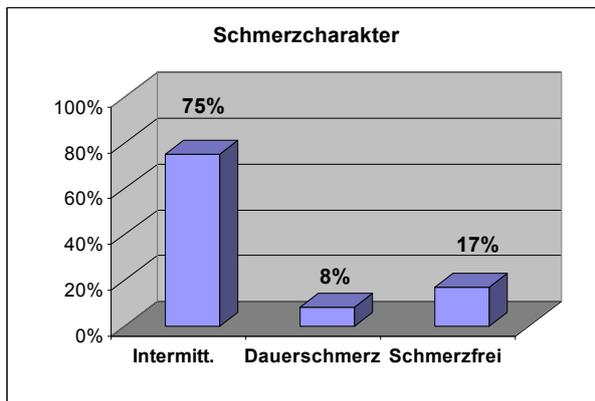


17. Diagramm: Prozentuale Verteilung des Aufnahmegrundes für einen Klinikaufenthalt; n = 172

4.1.10. Schmerzcharakter

Der Schmerzcharakter kann in drei Gruppen eingeteilt werden. Mit 75% ist der intermittierende Schmerz der am häufigsten auftretende. 8% der Patienten gaben

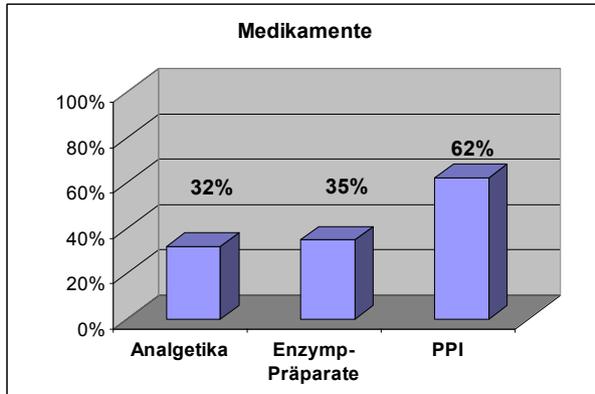
Dauerschmerzen an, während 17% schmerzfrei waren.



18. Diagramm : Schmerzcharakter in drei Gruppen unterteilt bei Patienten mit CP; n = 172

4.1.11. Medikamente

Patienten mit CP erhalten zur Schmerzstillung entweder Analgetika oder - bei exokriner Pankreasinsuffizienz – Enzympräparate und/oder Protonenpumpenhemmer (PPI) zur Vermeidung von Stressulzera bzw. zur Ruhigstellung des Pankreas. PPI sind mit 62% die am häufigsten verordneten Medikamente. Enzympräparate stellen die zweitgrößte und Analgetika die drittgrößte Gruppe an verschriebenen Medikamenten dar.



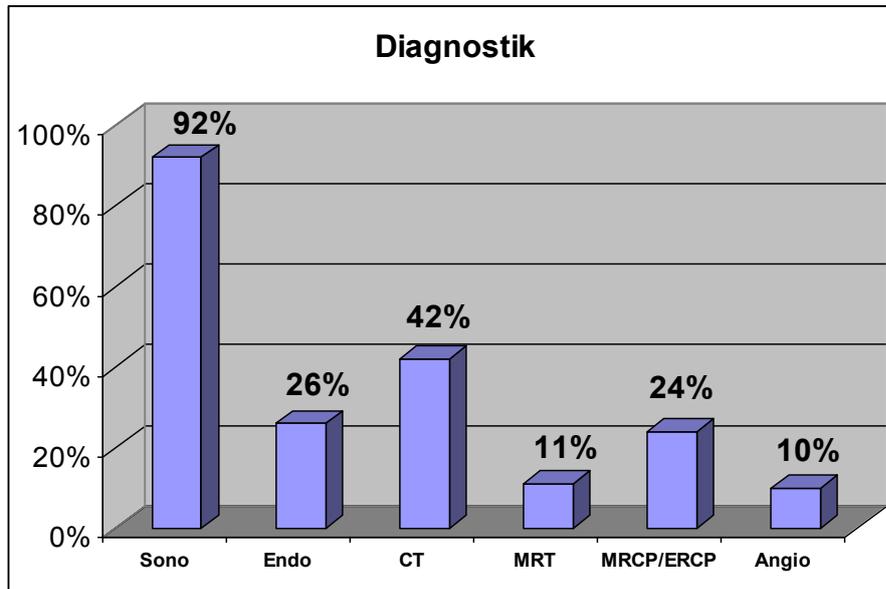
19. Diagramm : Prozentuale Verteilung der Medikamentenverschreibung von Analgetika, Enzympräparaten und PPI bei chronischer Pankreatitis; n = 172

4.1.12. Diagnostik

Bildgebende Verfahren

Zur Diagnostik kommen sowohl die perkutane Sonographie (Sono), das CT, die Endosonographie (Endo), das MRT, die MRCP/ERCP als auch die Angiographie (Angio) in Frage. Mit 92% ist die Sonographie das meist verwendete Verfahren, vermutlich weil es nicht invasiv und schnell ist. Für Komplikationsdiagnostik wird mit einem Anteil von 42% weiterhin das CT verwendet. Die Verwendung der

bildgebenden Verfahren bezieht sich dabei auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

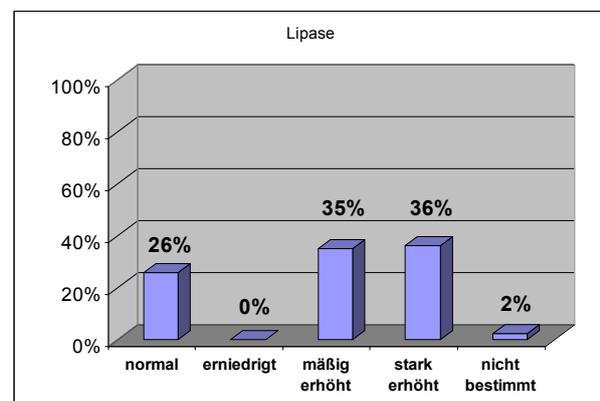
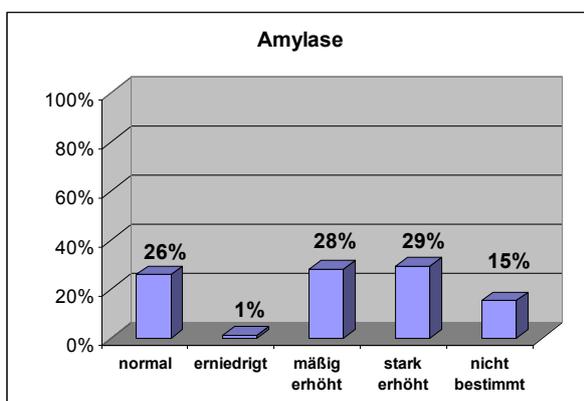


20. Diagramm : Diagnostik von Patienten mit CP; n = 172

Laborparameter

Die Laborparameter wurden bei allen Patienten ermittelt. Bei anderen Ursachen der stationären Aufnahme, sowohl zur Diagnostik als auch bei anderen Erkrankungen, sind die Laborparameter in Bezug auf einen akuten Schub nicht aussagekräftig und wurden nicht in die graphische Darstellung übernommen. Die Laborparameter gaben dabei einen Hinweis, ob ein akuter Schub vorliegt. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 85 Patienten, für die Laborparameter ausgewertet wurden.

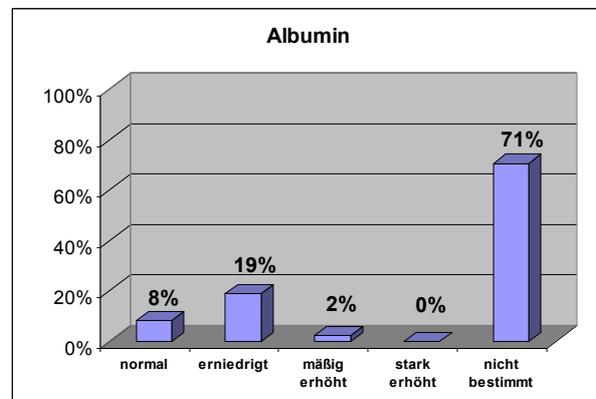
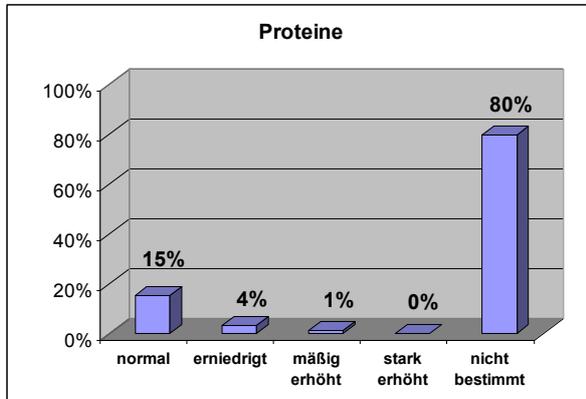
Bei 58% der Patienten zeigte sich eine Änderung des Enzyms Amylase. Dabei handelt es sich fast ausschließlich um mäßige bis starke Erhöhung, während nur 1% eine Erniedrigung zeigte. Bei 71% der Patienten zeigte sich eine Erhöhung der pankreasspezifischen Lipase.



21. Diagramm : Amylasenbestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

22. Diagramm : Lipasebestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

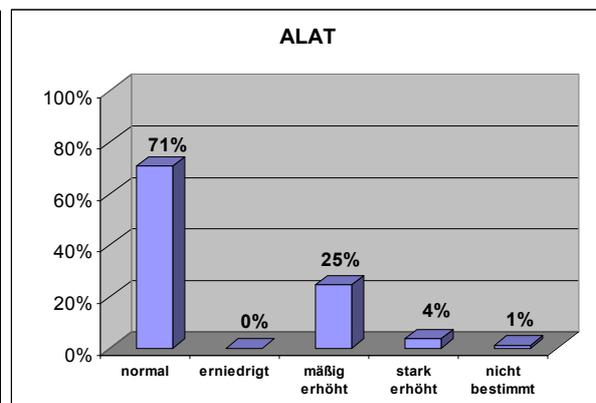
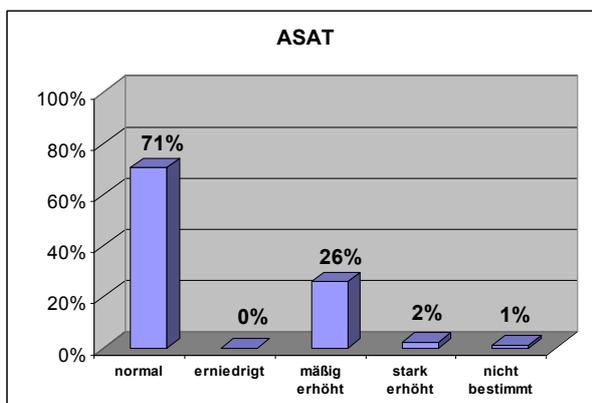
Als nächstes betrachten wir Proteine und das Albumin. Proteine wurden zum größten Teil nicht bestimmt. Sie zeigten ebenso zu 4% entweder eine Erniedrigung oder mit nur 1% eine mäßige Erhöhung. Albumin wurde ebenso mit 71% nicht bestimmt und zeigte hauptsächlich in 19% der Fälle eine Erniedrigung.



23. Diagramm : Proteinbestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

24. Diagramm : Albuminbestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

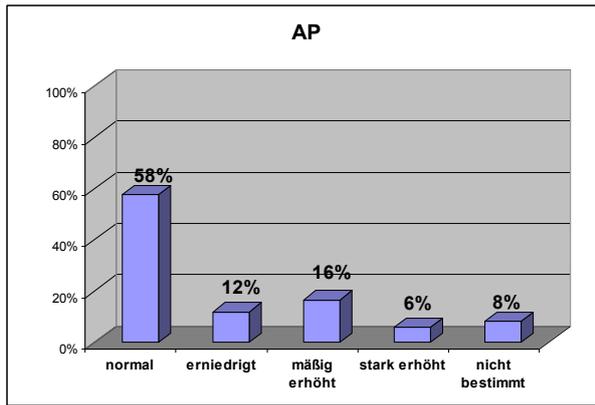
Als nächstes werden die Leberenzyme betrachtet. Das Enzym ASAT befand sich mit 71% während des akuten Schubes im Normbereich und zeigte nur zu 28% eine Erhöhung. Weiterhin zeigte das Enzym ALAT in 71% der Fälle das gleiche Bild und in 0% der Fälle eine Erniedrigung. Eine Erhöhung war mit 29% der Fälle zu beobachten. Davon waren lediglich 4% stark erhöht.



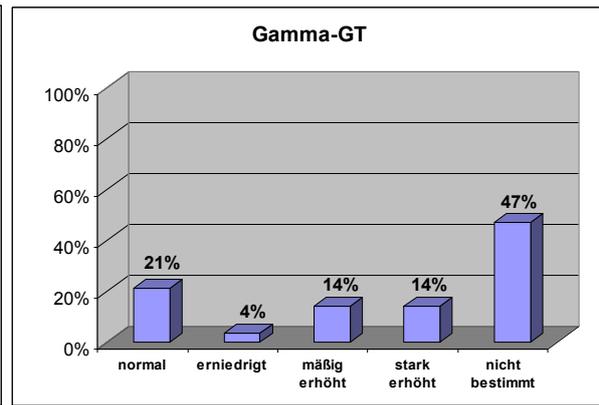
25. Diagramm : ASAT-Bestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

26. Diagramm : ALAT-Bestimmung während eines akuten Schubes, n = 85

58% der AP-Werte waren im normalen Bereich und 12% der Fälle wiesen erniedrigt Werte auf. Eine mäßige Erhöhung wurde in 16% der Fälle beobachtet. Geringer fielen die stark erhöhten Werte aus mit 6%. 21% der Gamma-GT-Werte lagen im Normbereich. 4% waren erniedrigt und 28% erhöht. Von den Letzteren war die Hälfte mäßig erhöht.



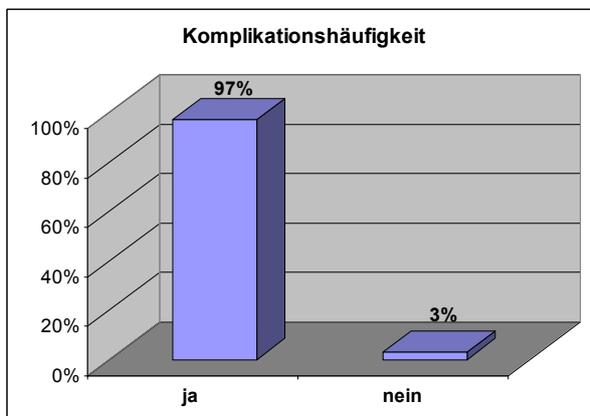
27. Diagramm : AP-Bestimmung während eines akuten Schubes, n=85



28. Diagramm : Gamma-GT-Bestimmung während eines akuten Schubes, n=85

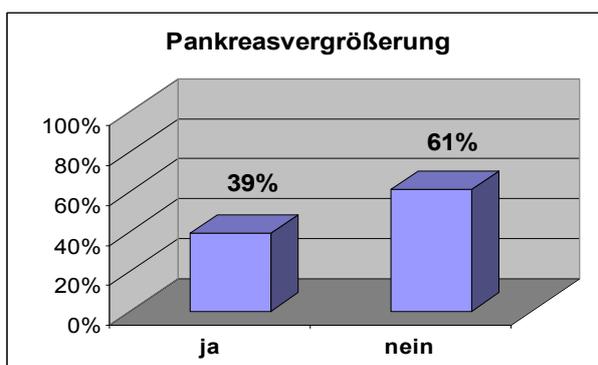
4.1.13. Komplikationen

Komplikationen können sowohl das Gefäßsystem, das Pankreas selbst, als auch die Lymphknoten betreffen. Aus diesen können außerdem Schmerzen entstehen. Im Diagramm ist dargestellt, dass bei fast allen Patienten im Laufe der Erkrankung ein Zwischenfall auftrat. Als Erfassungsgrundlage wurde der gesamte Krankheitsverlauf des individuellen CP-Patienten angesetzt: Während des Verlaufs auftretende morphologische Veränderungen sind dokumentiert worden.

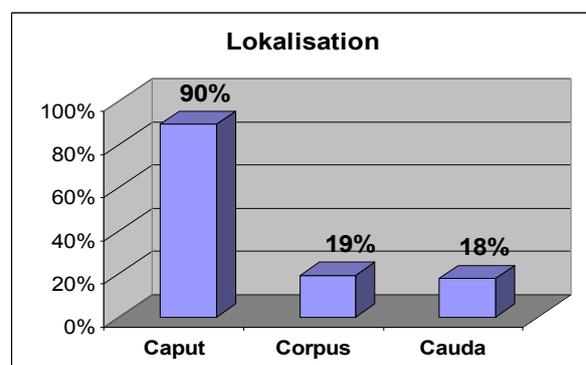


29. Diagramm : Komplikationshäufigkeit bei CP-Patienten, n = 172

Pankreasvergrößerung



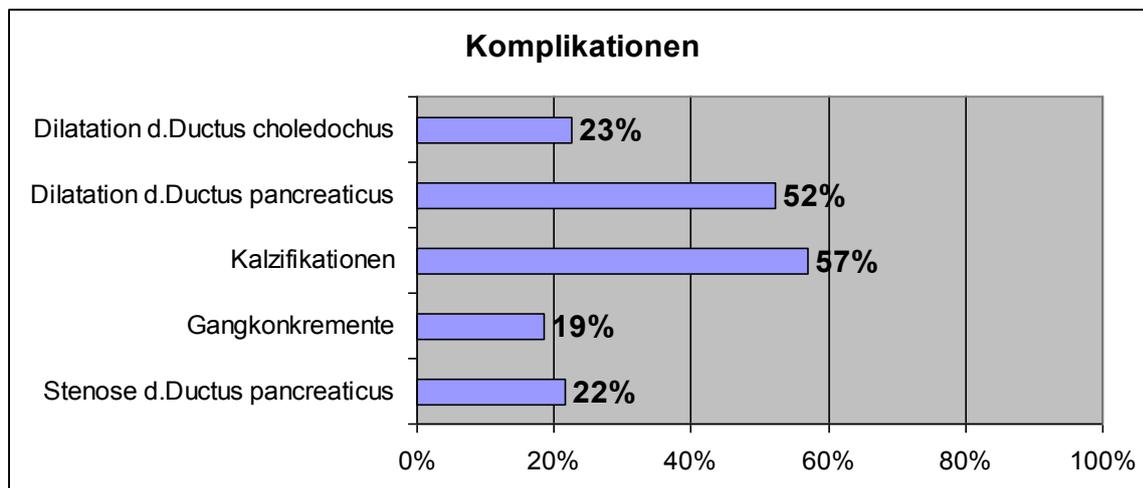
30. Diagramm : Pankreasvergrößerung bei Patienten mit CP; n = 172



31. Diagramm : Lokalisation der Vergrößerung bei Patienten mit CP; n = 67

Im linken Diagramm (Nr. 30) wird gezeigt, dass bei 39% der Patienten eine Pankreasvergrößerung festgestellt wurde. Die Darstellung dieser Vergrößerungen erfolgte anhand einer Sonographie, einer MRT oder einer CT. Die dokumentierten Pankreasvergrößerungen wurden den Epikrisen entnommen. Der Ort der Organvergrößerung wird im rechten Diagramm (Nr. 31) genauer differenziert. Dabei beinhaltete dieses Diagramm nur Patienten mit einer Pankreasvergrößerung. Die Hauptlokalisation befand sich mit einem Anteil von 35% hierbei im Caput. Der Corpus ist mit 8% und die Cauda mit 7% vertreten, wodurch beide fast den gleichen Anteil haben. Bei einem Patienten wurde eine Pankreasvergrößerung diagnostiziert, ohne dass die Lokalisation genauer spezifiziert wurde. Bei drei Patienten war eine Atrophie des Pankreas zu beobachten.

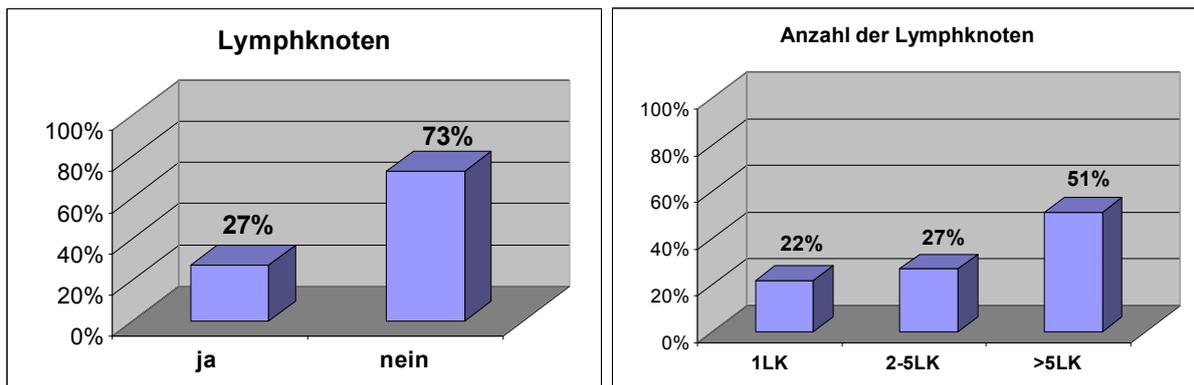
Weitere Komplikationen im Überblick



32. Diagramm : Komplikationen im Überblick bei Patienten mit CP; n = 172

Im folgenden Diagramm Nr. 32 wurden sechs Komplikationen dargestellt. Kalzifikationen sind mit 57% die am häufigsten auftretende Komplikation und stellen zusammen mit den Gangkonkrementen (19%) eine typische Komplikation der CP dar. Dilatationen des Ductus Choledochus traten in 23% der Fälle auf, wobei bei vier Patienten auch eine Stenose zu erkennen war. Dilatationen des Ductus pancreaticus traten zu 52 % auf und sind damit die zweithäufigste Komplikation. Bei 22% der Patienten trat eine Stenose des Ductus pancreaticus auf.

Lymphknotenvergrößerungen



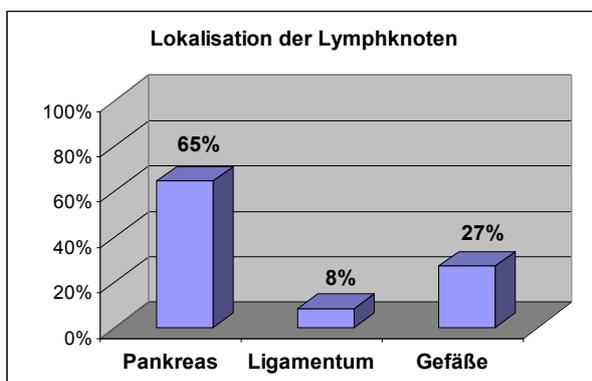
33. Diagramm : Lymphknotenvergrößerung bei Patienten mit CP; n = 172

34. Diagramm : Anzahl vergrößerter Lymphknoten im Untersuchungsgebiet bei Patienten mit CP; n = 47

Als eine weitere Komplikation können vergrößerte Lymphknoten auftreten. Zur Erfassung der Lymphknoten wurden abdominale Sonographien und schnittbildende Verfahren wie MRT und CT verwendet. Wie im linken Diagramm (Nr. 33) zu sehen ist, wurden bei 27% der Patienten Vergrößerungen der Lymphknoten diagnostiziert. Dem zweiten Diagramm (Nr. 34) kann entnommen werden, dass die Mehrheit der Patienten mehr als fünf vergrößerte Lymphknoten im Untersuchungsgebiet aufwies. Zwei bis fünf vergrößerte Lymphknoten traten bei 27% des Patientenkollektivs auf und 22% der untersuchten Patienten hatten einen vergrößerten Lymphknoten.

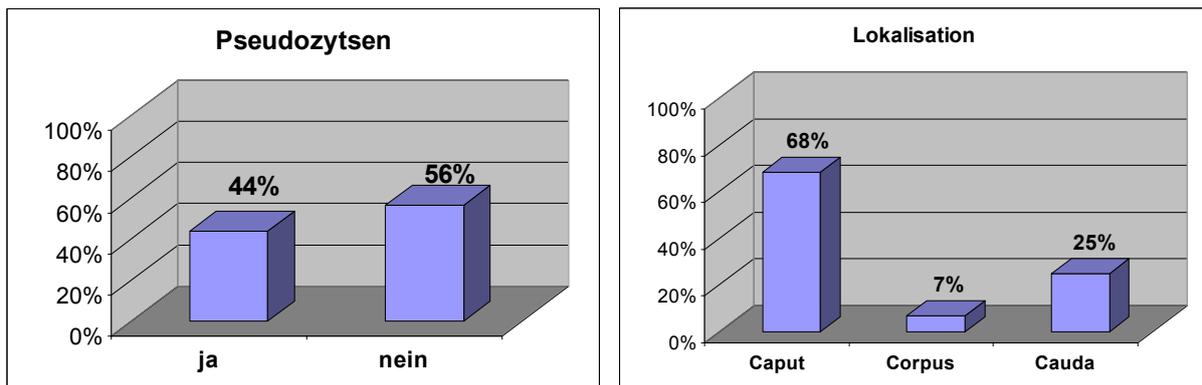
Lokalisation der Lymphknoten

Bei der sonographischen Lokalisation und bei der Auswertung bildgebender Untersuchungen können vergrößerte Lymphknoten an den Ligamenta des Pankreas, im Pankreasbereich oder an den Gefäßen identifiziert werden. Die meisten Vergrößerungen befinden sich mit 65% im Pankreasbereich. Im Bereich der Gefäße treten sie hauptsächlich im Aortenbereich (prä- und paraaortal), am Truncus coeliacus, an der Mesenterialgabel und am Milzhilus auf.



35. Diagramm : Lokalisation der Lymphknoten bei Patienten mit CP; n = 75

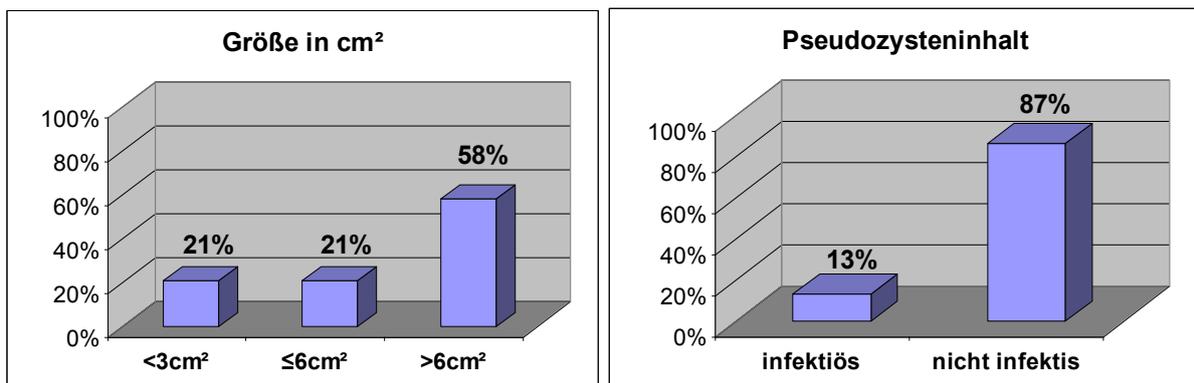
Pseudozysten



36. Diagramm : Pseudozysten bei Patienten mit CP; n = 172

37. Diagramm : Lokalisation der Pseudozysten: Caput, Corpus und Cauda; n = 172

Fast die Hälfte aller Patienten (44%) haben Pseudozysten entwickelt. Das Auftreten von Pseudozysten wurde während der gesamten Erkrankungsdauer dokumentiert. Die hauptsächliche Lokalisation befindet sich mit 68% im Caput. 25% der Patienten entwickelten Pseudozysten in der Cauda und in 7% im Corpus Bereich.



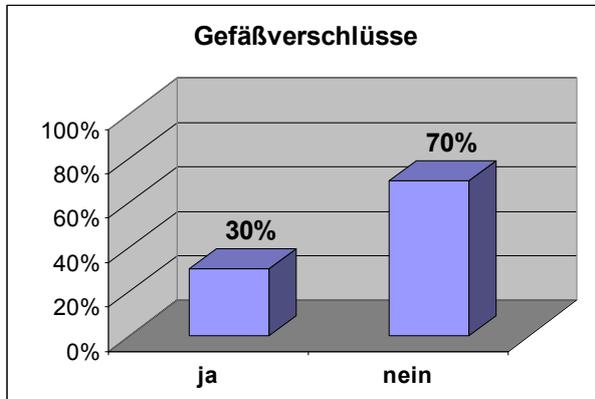
38. Diagramm : Größe der Pseudozysten in cm² bei Patienten mit CP; n = 75

39. Diagramm : Pseudozysteninhalt bei Patienten mit CP; n = 75

Die Pseudozysten wurden im Ultraschall, CT oder MRT in der Ebene ihrer größten Quer- und Langsausdehnung vermessen. Es ergab sich entsprechend die maximale Flächenausdehnung in cm². 58% der Pseudozysten waren größer als 6cm². Im zweiten Diagramm (Nr. 39) wurde der Pseudozysteninhalt dokumentiert. In 13% der Fälle konnte durch Bakterienbesiedlung ein infektiöser Pseudozysteninhalt nachgewiesen werden.

Gefäßverschlüsse

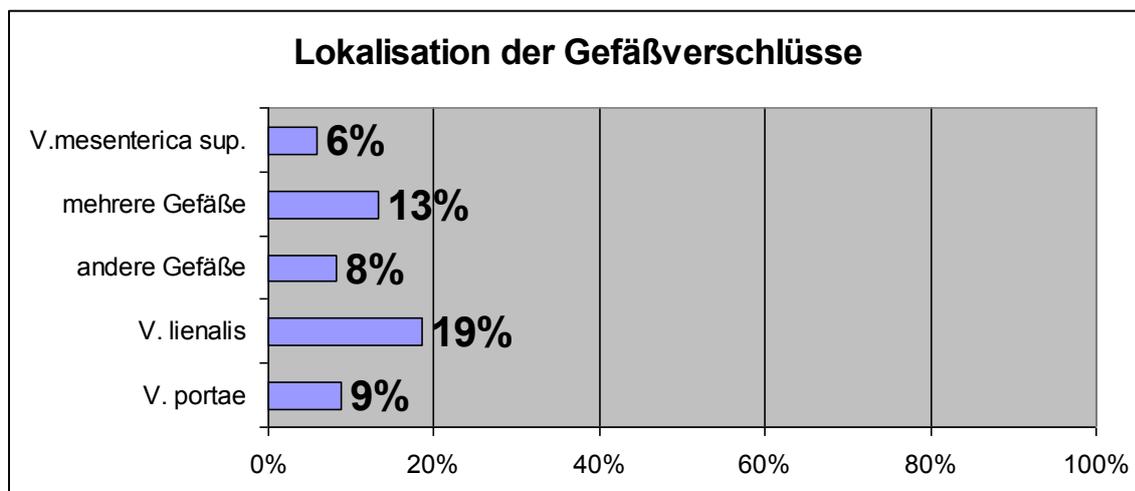
Als eine weitere Komplikation können Gefäßkomplikationen auftreten. Insgesamt traten bei 52 Patienten Gefäßverschlüsse auf. Später wird zwischen kompletten und partiellen Verschlüssen differenziert.



40. Diagramm : Gefäßverschlüsse bei Patienten mit CP; n = 172

Lokalisation der Gefäßverschlüsse

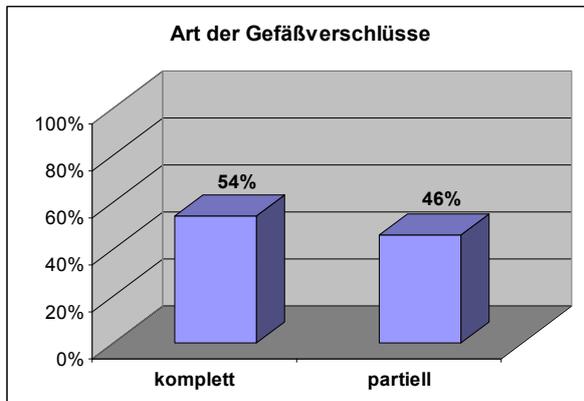
Das am stärksten betroffene Gefäß ist mit 19% die V. lienalis, was auf die anatomischen Verhältnisse zurückzuführen ist. Die V. portae ist mit 9% das zweithäufigste und die V. mesenterica superior mit 6% das am dritthäufigsten betroffene Gefäß. Unter der Gruppe „mehrere Gefäße“ sind Patienten aufgeführt, die mehr als einen Gefäßverschluss aufwiesen und konnten damit ein weiteres Mal im Diagramm aufgelistet werden. Mit der Unterteilung „andere Gefäße“ wurden Gefäße im abdominalen Bereich dokumentiert, die nicht explizit genannt wurden. 13% der Patienten wiesen mehrere Gefäßkomplikationen auf.



41. Diagramm : Lokalisation der Gefäßverschlüsse bei Patienten mit CP; n = 172

Art der Gefäßverschlüsse

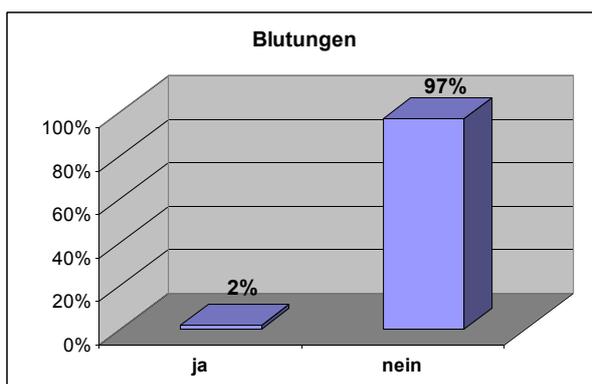
Die Gefäße konnten entweder einen Kompletverschluss oder einen partiellen Verschluss aufweisen. 28 Patienten hatten einen Kompletverschluss, während 24 von 52 Patienten einen partiellen Verschluss hatten. Beide Gruppen sind in etwa gleich häufig vertreten.



42. Diagramm : Art der Gefäßverschlüsse von Patienten mit CP, aufgeteilt in kompletten und partiellen Verschluss; n = 52

Blutungen

Blutungen sind eine seltene Komplikation, die während einer langjährigen CP auftreten kann. Durch Bildung von Kollateralgefäßen zum Beispiel im Ösophagus- oder Magenfundusbereich, können Varizen entstehen und durch Rupturierung zu heftigen Blutungen führen. Von 172 Patienten konnten Letztere bei nur vier Patienten beobachtet werden.



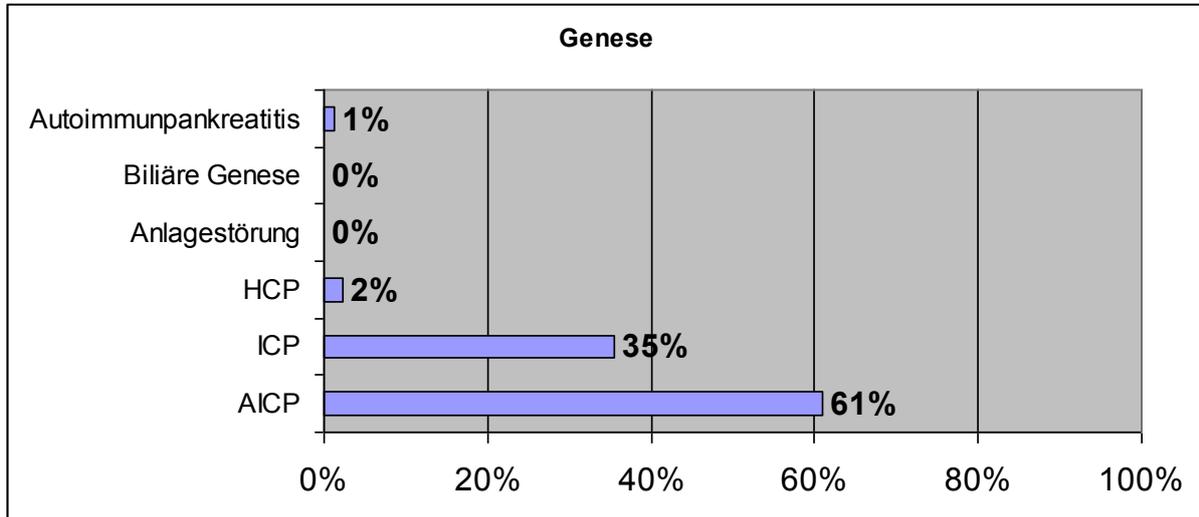
43. Diagramm : Blutungen bei Patienten mit CP; n = 172

4.1.14. Die Genese

Die Genese wurde anhand der Epikrisen bzw. einer Befragung der Patienten oder des Stationspersonals ermittelt. Patienten, die einen Tageskonsum von 80 g pro Tag und mehr aufwiesen, wurden der AICP zugeordnet. Dies war bei 61% der Patienten der Fall (n=105). 35% der Patienten haben eine ICP (n=61). Diese wurde angenommen, wenn biliäre, hereditäre oder autoimmune Ursachen sowie

Anlagestörungen ausgeschlossen wurden, und der Alkoholkonsum für die Aufnahme in die AICP-Gruppe nicht hoch genug war (unter 80g/d lag).

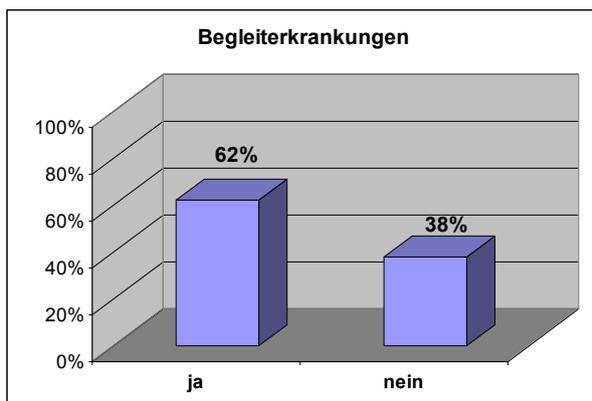
Die Erkrankung von 2% der Patienten ist durch eine HCP, die von 1% der Patienten durch eine AuPa bedingt. Biliäre Genesen und Anlagestörungen wurden nicht beobachtet.



44. Diagramm : Genese von Patienten mit CP, n = 172

4.1.15. Begleiterkrankungen

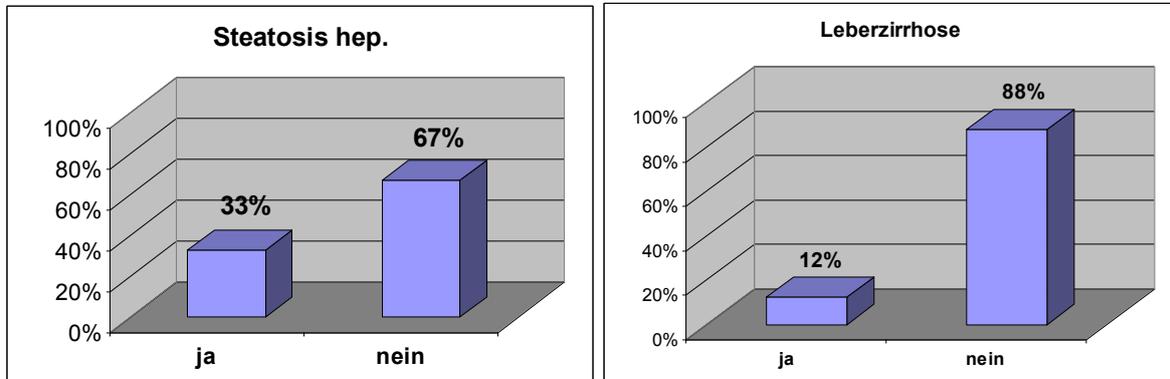
Zu den Begleiterkrankungen gehören Diabetes mellitus, Leberzirrhose und Steatosis hepatis. Jeweils mindestens eines dieser drei Komplikationen konnten bei 62% der Patienten beobachtet werden. Die nachfolgenden Diagramme zeigen die einzelnen Häufigkeiten. Beide Begleiterkrankungen werden nachfolgend anschließend detailliert dargestellt. Diabetes mellitus wurde unten weiter analysiert.



45. Diagramm : Häufigkeiten des Auftretens von Begleiterkrankungen bei Patienten mit CP; n = 172

Steatosis hepatis und Leberzirrhose

Leberzirrhose ist mit 12% eine seltene auftretende Begleiterkrankung. Die Steatosis hepatis stellt den Vorboten für die Leberzirrhose dar und ist deswegen mit 33% eine häufigere Begleiterkrankung.

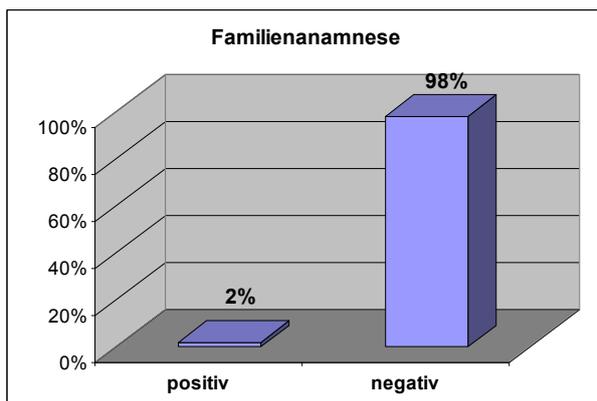


46. Diagramm : Steatosis hepatis bei Patienten mit CP; n = 172

47. Diagramm : Leberzirrhose bei Patienten mit CP; n = 172

4.1.16. Familienanamnese

Die Patienten wurden über das Auftreten der chronischen Pankreatitis innerhalb der Familie befragt. Während der Studie wurden zwei Patienten ermittelt, bei denen die Familienanamnese bezüglich einer chronischen Pankreatitis positiv ist. Die beiden betroffenen Patienten waren jeweils Familienväter, die älter als 50 Jahre waren. Bei 61 Patienten wurden in den vorherigen Arbeiten keine Angaben über die Familienanamnese gemacht, sodass diese im folgenden Diagramm nicht miteinbezogen werden konnten.



48. Diagramm : Familienanamnese von Patienten mit CP; n = 109

4.2. Vergleich der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis mit der idiopathischen chronischen Pankreatitis

Im weiteren Verlauf der Auswertung werden unterschiedliche Patienten-Subgruppen miteinander verglichen. Dabei wurden Subgruppen wie Autoimmunpankreatitis und Hereditäre Pankreatitis nicht berücksichtigt und nicht weiter aufgeführt, sodass nur noch ein Patientenkollektiv von 166 Probanden entsteht.

Hierzu wurde das Programm SPSS verwendet. Bei der Analyse von Variablen auf Nominal- und Ordinalskalenniveau wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson geprüft, ob erkennbare Unterschiede statistisch signifikant sind. Bei kleineren Fallzahlen und bei zu geringen erwarteten Häufigkeiten (weniger als fünf) war es nicht sinnvoll den Chi-Quadrat-Test zu verwenden. Hier konnte mittels Yates-Korrektur die Signifikanz berechnet werden.

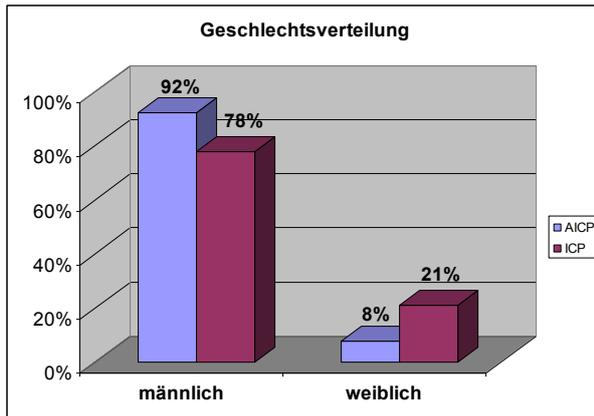
Beim Vergleich metrischer Variablen (wie der Alkoholmenge in Gramm) wurde zunächst bestimmt, ob für die Prüfvariable eine Normalverteilung vorausgesetzt werden kann. Sowohl optisch anhand eines Q-Q-Diagramms, als auch mathematisch mittels Kolmogorov-Smirnov-Test konnte in allen Fällen eine unbekannte – von der Normalverteilung abweichende – Streuung der Werte gezeigt werden. Dies führte dazu, dass bei Gruppenvergleichen metrischer Variablen lediglich mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verglichen werden konnte, da dieser auf Rangfolgen basiert und keine direkten Werte in die Berechnung mit einfließen lässt.

Im nun folgenden Abschnitt werden einzelne oben schon aufgeführte Bereiche abhängig von der Ätiologie verglichen. Das Ziel ist es, einen Zusammenhang festzustellen, ob die Ätiologie eine Auswirkung auf bestimmte Komplikationen oder den Verlauf hatte. Es werden hierzu zwei Patientengruppen gebildet. Eine AICP- und eine ICP-Gruppe.

Die Reihenfolge wird wieder vom Anamnesebogen bestimmt.

4.2.1. Geschlechtsverteilung

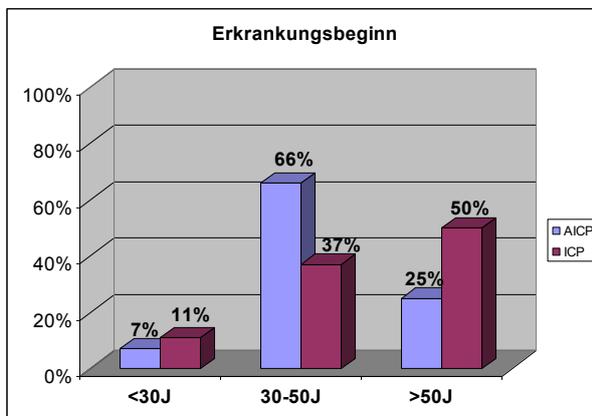
Das männliche Geschlecht stellt den hauptsächlichen Anteil – sowohl bei der AICP, als auch bei der ICP – dar. In 92% der Fälle waren die Patienten bei der AICP männlich und in 78% der Fälle bei der ICP. Frauen stellten nur einen geringen Teil mit 8% bei der AICP und mit 21% bei ICP dar. Damit sind deutlich mehr Frauen (über 2,5-mal so viele) im ICP Bereich zu finden. Mathematisch konnten signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt werden mit $p=0,011$.



49. Diagramm : Geschlechtsverteilung bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP(n = 61), $\chi^2 = 6,546$ (p = 0,011)

4.2.2. Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Diagramm Nr. 50 veranschaulicht die Verteilung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Deutlich zu erkennen ist im Diagramm, dass der Anteil der ICP-Patienten mit dem Alter steigt. Die AICP hingegen manifestiert sich hauptsächlich und in 66% der Fälle im Alter zwischen 30 und 50 Jahren und fällt dann auf 25% in der Altersgruppe über 50 Jahre ab. Es konnte ein hochsignifikanter Unterschied errechnet werden mit $p=0,001$.

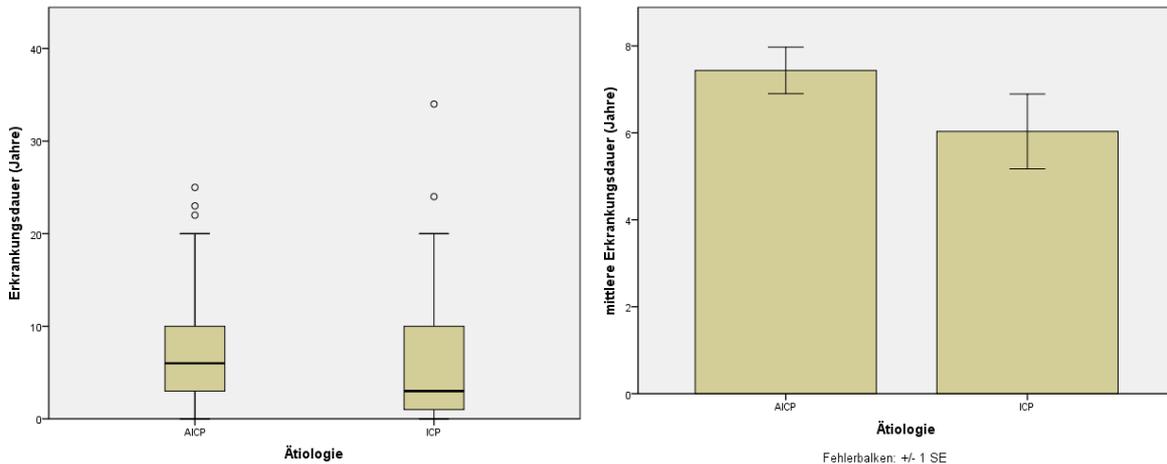


50. Diagramm : Erkrankungsbeginn von Patienten mit AICP in Jahren (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 20,406$ (p=0,001)

4.2.3. Erkrankungsdauer

Da es sich bei der Erkrankungsdauer um eine Variable auf Verhältnisskalenniveau handelt, konnte anhand des Boxplot-Diagramms Nr. 51 die Erkrankungsdauer von AICP- und ICP-Patienten dargestellt werden. Deutlich zu erkennen ist ein breiter gestreuter Erkrankungsdauerbereich bei ICP-Patienten zwischen dem Median und der 75. Perzentile. Es sind sowohl bei der AICP als auch bei der ICP Ausreißer zu erkennen. Die Mediane sind geringfügig versetzt, wobei der AICP-Median höher liegt. Analog dazu verhalten sich die Mittelwerte im Diagramm Nr. 52. Es zeigt, dass AICP-

Patienten durchschnittlich eine längere Erkrankungsdauer als ICP aufwiesen. Anhand des ebenfalls eingezeichneten Standardfehlers zeigt sich eine größere Streuung der Mittelwerte bei ICP-Patienten zu erkennen. Um eine Signifikanz zu errechnen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede mit $U=2379,000$ und $p=0,006$.

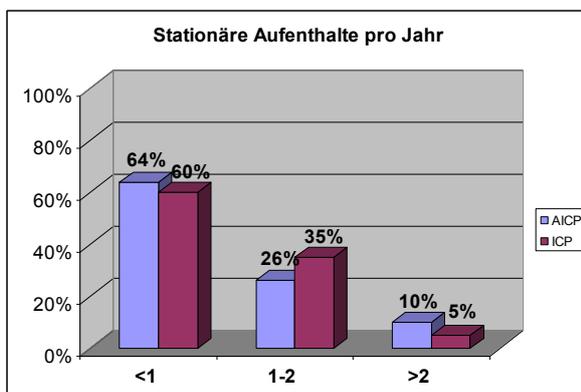


51. Boxplot-Diagramm : Erkrankungsdauer von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61)

52. Diagramm : Mittelwerte der Erkrankungsdauer von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61)

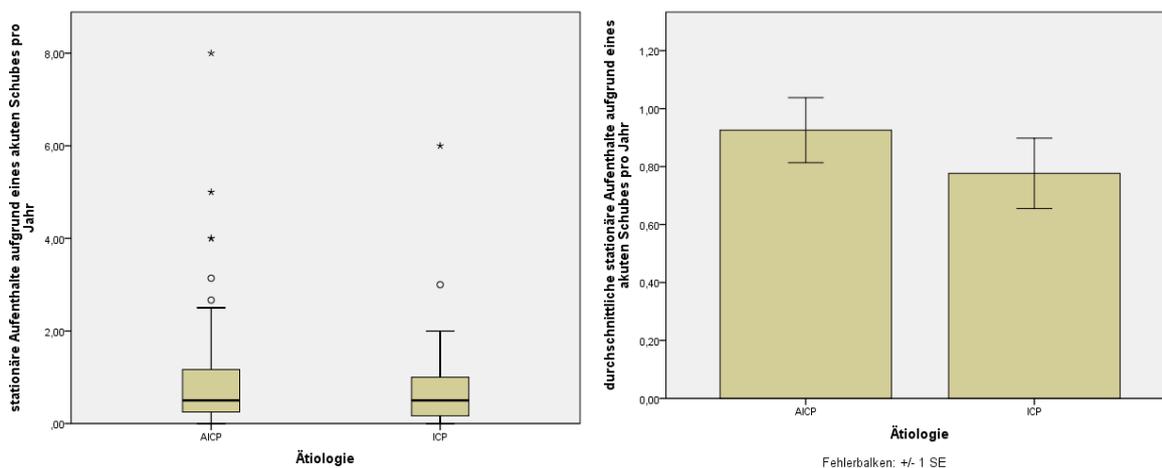
4.2.4. Stationärer Aufenthalt

Im Diagramm Nr. 53 sind AICP- und ICP-Patienten bezüglich ihrer Häufigkeit von stationären Aufenthalten den drei unten aufgeführten Gruppen zugeordnet worden. Die Werte beziehen sich hierbei auf Aufenthalte auf Grund eines erneuten akuten Schubes. Es wird der gesamte Erkrankungszeitraum eines jeden einzelnen Patienten betrachtet, der bei jedem Patienten unterschiedlich lang ausfällt. Der stationäre Aufenthalt pro Jahr ergibt sich aus der Division der Gesamtanzahl der stationären Aufenthalte durch die Erkrankungsdauer in Jahren. Der Hauptanteil sowohl bei AICP als auch bei ICP lag im unteren Bereich bei „unter einem Aufenthalt pro Jahr“ (AICP=64% und ICP=60%). Visuell zeigten sich bei beiden Ätiologien keine deutlichen diagraphischen Unterschiede.



53. Diagramm : Stationärer Aufenthalt von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61)

Da auch hier eine Verwendung des Chi-Quadrat-Test nicht möglich war, wurden die Aufenthalte mittels des U-Tests errechnet und mit einem Boxplot-Diagramm dargestellt. In Bezug auf die Verteilung, zeigten sich im Boxplot Nr. 61 keine deutlichen Unterschiede zwischen AICP- und ICP-Patienten. Die Mediane sind annähernd auf gleicher Höhe, es gibt lediglich höhere und zahlenreichere Extremwerte in der AICP-Gruppe. Das unten aufgeführte Diagramm Nr. 64 verdeutlicht einen geringfügigen Unterschied zwischen den Mittelwerten der Aufenthalte von AICP- und ICP-Erkrankten. So zeigten AICP-Patienten mehr stationäre Aufenthalte im Durchschnitt pro Jahr als ICP-Patienten. Neben den Mittelwertbalken ist der Standardfehler des Mittelwertes mit angegeben. Die Streuung des Mittelwertes ist in beiden Gruppen etwa identisch. Mittels des Mann-Whitney-U-Test konnten mit $p=0,365$ und $U=2933,000$ keine signifikanten Unterschiede errechnet werden.

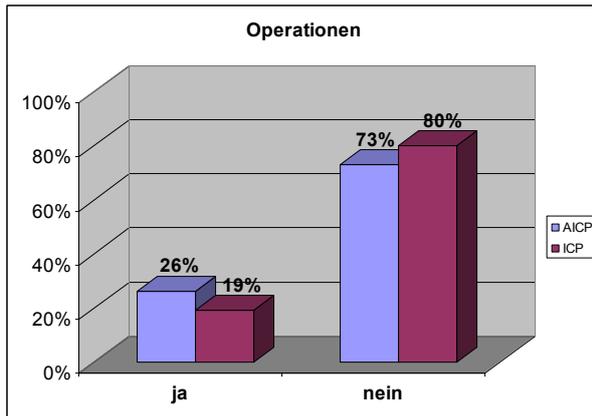


54. Boxplot-Diagramm: Stationäre Aufenthalte pro Jahr von AICP- (n = 105) und ICP- (n = 61) Patienten
 55. Diagramm: Mittelwerte von stationären Aufenthalten pro Jahr von AICP- (n = 105) und ICP- (n = 61) Patienten
 Die eingezeichneten Intervalle entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes.

4.2.5. Operationshäufigkeit

Das Diagramm Nr. 56 verdeutlicht die Häufigkeit von Operationen von AICP- und ICP-Patienten. Es wurden alle Eingriffe während des gesamten Krankheitsverlaufs eines jeden individuellen Patienten erfasst.

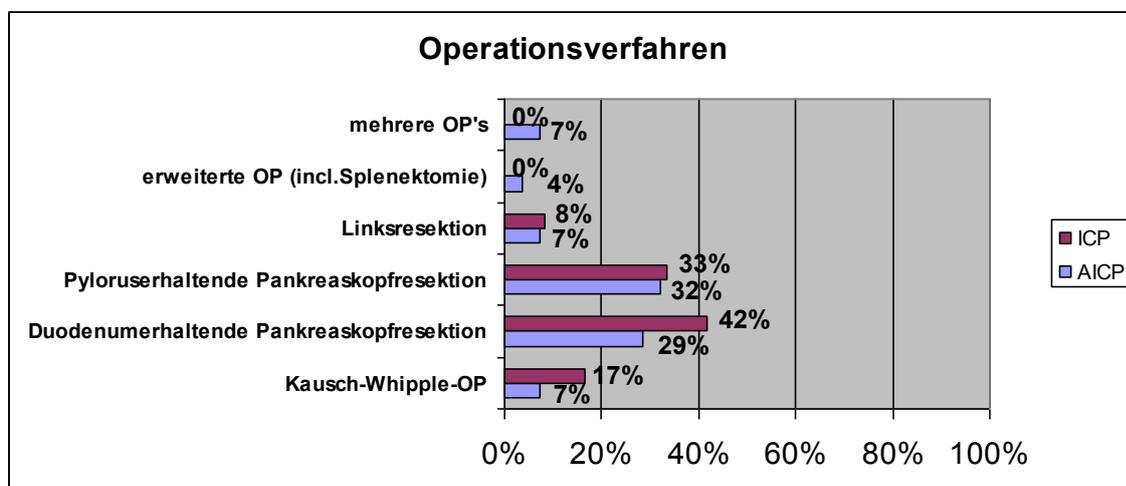
Die meisten Operationen werden bei der AICP mit einem Anteil von 26% verzeichnet. Die Operationsquote ist bei beiden Gruppen annähernd gleich. Insgesamt wurden 12 ICP-Patienten operiert und machen damit 19% aus. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden ($p=0,31$).



56. Diagramm : Operationshäufigkeit von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 1,032$ (p = 0,31)

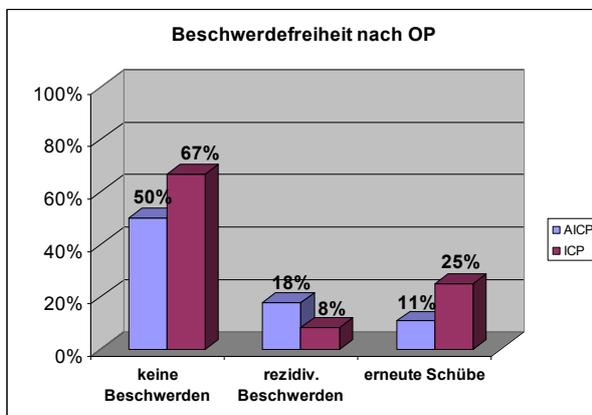
4.2.6. Operationsverfahren

Fünf Operationen werden aufgelistet. Sollten sich die Patienten mehreren Operationen unterzogen haben, so wurde sie der Gruppe „mehrere OPs“ zugeordnet. Dies war nur bei 7% der AICP-Patienten und bei keinem ICP-Patient der Fall. Ebenso zeigten die erweiterten Operationen (4%) und die Linksresektionen (7%) einen geringen Anteil bei AICP-Patienten. Eine erweiterte Operation wurde bei keinem ICP-Patienten dokumentiert. Die häufigste OP bei ICP-Patienten war die Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion mit 42%, gefolgt von der Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (33%) und der Kausch-Whipple-OP (17%). Auf Grund zu geringer Einzelfälle bei den Operationsverfahren konnte der Chi-Quadrat-Test nicht verwendet werden. Ebenso andere Verfahren wie zum Beispiel die Yates-Korrektur konnten durch die vielen Gruppierungen nicht verwendet werden. Weitere Tests, wie der U-Test schließt sich dem an, sodass hier kein Verfahren zu Berechnung einer Signifikanz angewendet werden konnten.



57. Diagramm : Operationsverfahren von Patienten mit AICP (n = 28) und ICP (n = 12),

Als nächstes wurden die Patienten nach vollzogener Operation befragt, ob ihre Beschwerden anhalten, oder ob eine Besserung eingetreten ist. 14 Patienten bei der AICP gaben keine Beschwerden an. Bei der ICP waren es acht Patient. Von 28 operierten AICP-Patienten wurden bei fünf Patienten rezidivierende Beschwerden beobachtet. Bei drei AICP- und drei ICP-Patienten traten erneute Schübe auf. Bei sechs AICP-Patienten konnten keine Angaben dokumentiert werden. Auch hier zeigten sich Probleme bei der Berechnung von signifikanten Unterschieden, da aufgrund von geringen Fallzahlen die erwartete Häufigkeit für eine Patientenuntergruppe bei nur 2,12 lag. Um den Chi-Quadrat-Test anwenden zu können, musste die erwartete Häufigkeit bei mindestens fünf liegen. Andere Testverfahren wie die Yates-Korrektur konnten ebenfalls nicht angewendet werden.

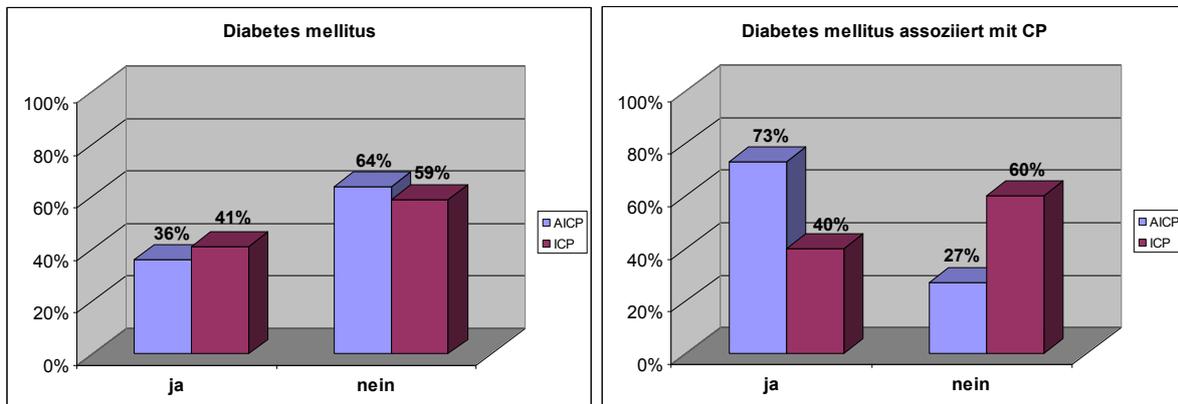


58. Diagramm : Beschwerdefreiheit nach Operation bei Patienten mit AICP (n = 28) und ICP (n = 12)

4.2.7. Diabetes mellitus

Das Diagramm Nr. 59 zeigt die Auftrittshäufigkeit von Diabetes mellitus bei AICP- und ICP-Patienten. Zu erkennen ist, dass bei beiden Ätiologien eine annähernd gleiche Häufigkeit zu verzeichnen ist. Diese Ähnlichkeit zeigt sich jedoch nicht im zweiten Diagramm Nr. 62, in welchem Patienten mit einem Diabetes mellitus dokumentiert wurden, der auf Grund der chronischen Pankreatitis entstanden ist. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde für beide Untersuchungsfälle eine Signifikanz errechnet, die keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigt ($p=0,461$ und $p=0,077$). Allerdings liegt die Signifikanz für den CP-assoziierten Diabetes nahe am geforderten 5%-Signifikanz-Niveau. Da die Unterschiede zwischen den Gruppen visuell sehr deutlich sind, fällt das Ergebnis nur aufgrund der geringen Fallzahlen (AICP $n=37$ und ICP $n=25$) der Untersuchung derartig aus. In zukünftigen Untersuchungen mit einer abermals erhöhten Patientenzahl oder mit Untersuchungsmaterial, welches die CP-assoziation des Diabetes akribischer

erfasst, könnte sich hier also noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigen.

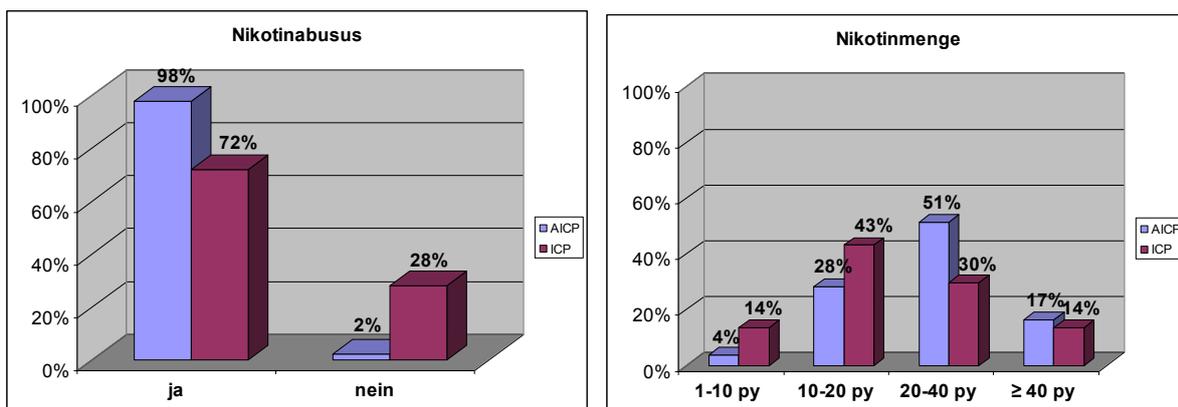


59. Diagramm : Diabetes mellitus bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 0,544$ ($p = 0,461$)

60. Diagramm : Diabetes mellitus assoziiert bei Patienten mit AICP (n = 37) und ICP (n = 25), $\chi^2 = 3,133$ ($p = 0,077$)

4.2.8. Nikotinabusus und Nikotinmenge

Die nächsten beiden Diagramme Nr. 61 und Nr.62 beschäftigen sich mit der Häufigkeit des Nikotinkonsums sowie der Menge des Konsums. Der Nikotinabusus zeigte sich mit einer deutlichen Mehrheit im Bereich der AICP mit 98%. Hingegen gaben 72% der ICP-Patienten einen Nikotinkonsum an. Bei der Nikotinmenge konnte ebenso eine größere Konsummenge der AICP-Patienten mit einem Maximum von 47% bei 20 bis 40 py beobachtet werden. Bei der ICP lag der meiste Konsum bei 10 bis 20 py und 20 bis 40 py mit einem Anteil von 38%. Mit einem Wert von $p=0,001$ konnte von einem hochsignifikanten Unterschied zwischen AICP und ICP bezüglich des Nikotinabusus gesprochen werden.

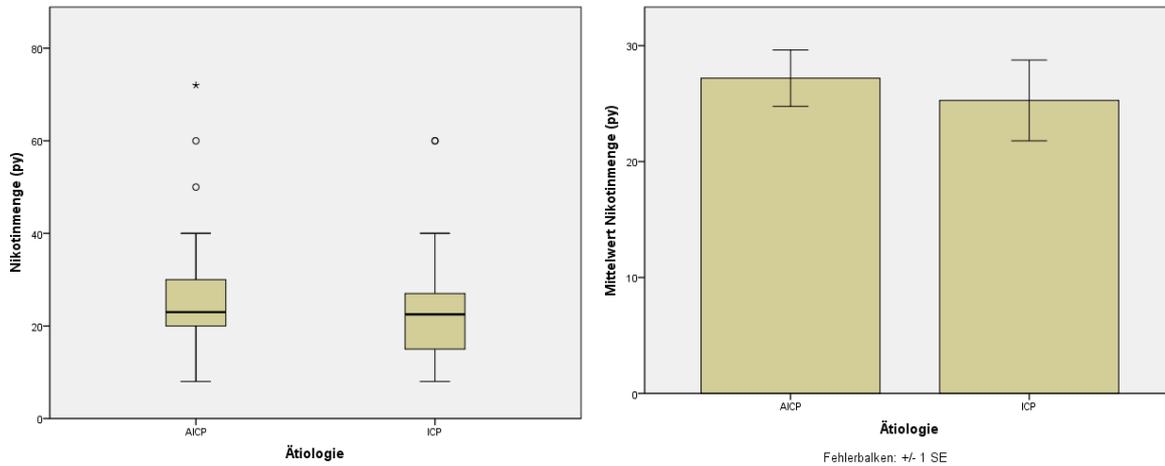


61. Diagramm : Nikotinabusus von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 24,167$ ($p = 0,001$)

62. Diagramm : Nikotinmenge von Patienten mit AICP (n = 103) und ICP (n = 44), $\chi^2 = 9,901$ ($p = 0,019$)

Im Boxplot-Diagramm Nr. 63 ist zu erkennen, dass die AICP-Patienten einen höheren Maximalwert, sowie Ausreißer und einen Extremwerte haben. Ebenso sind die Werte in der AICP-Gruppe zwischen dem Median und der 75. Perzentile breiter

gestreut sind, während bei den ICP-Patienten zwischen der 25. Perzentile und dem Median eine größere Streuung zu finden ist. Die Mittelwerte des Nikotinkonsums sowie ihre Standardfehler werden im Diagramm Nr. 64 dargestellt. Bei der AICP konnte ein größerer Mittelwert und eine geringere Streuung eruiert werden. Letzteres ist sicherlich auch durch eine größere Patientenzahl begründet. Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied mit $p=,293$ gezeigt werden ($U=228,500$).

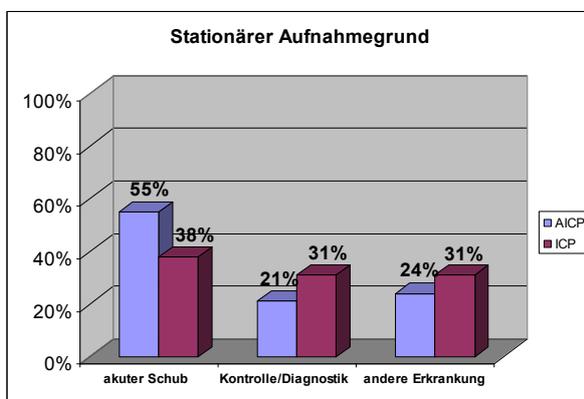


63. Boxplot-Diagramm : Nikotinmenge in py von Patienten mit AICP (n = 103) und ICP (n = 61)

64. Diagramm : Mittelwerte der Nikotinmenge in py von Patienten mit AICP (n = 103) und ICP (n = 61)

4.2.9. Aufnahmegrund

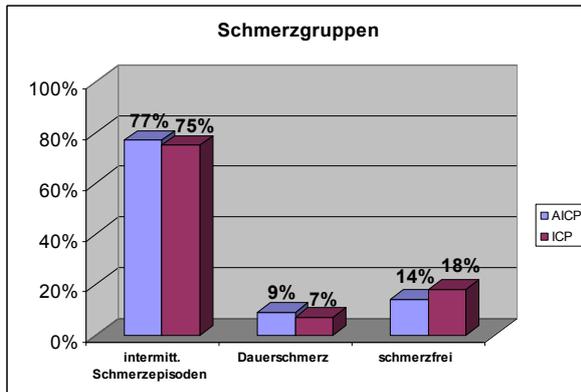
Sowohl bei der AICP wie auch bei der ICP stellen akute Schübe den hauptsächlichen Aufnahmegrund dar (AICP 55%, ICP 38%). An zweiter Stelle steht bei der AICP eine andere Erkrankung mit 24%, und bei der ICP eine Kontrolle oder Diagnostik mit 31%. Mit einem Wert von $p=0,066$ konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.



65. Diagramm : Aufnahmegrund von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2= 4,838$ ($p = 0,066$)

4.2.10. Schmerzgruppen

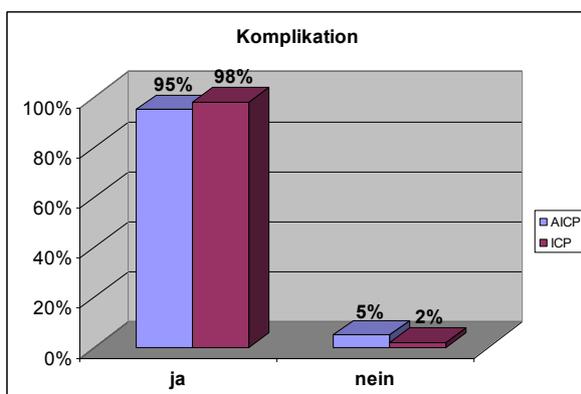
Der überwiegende Anteil der AICP- und ICP-Patienten zeigen eine intermittierende Schmerzepisode (77% vs. 75%). Damit zeigte sich bei der intermittierenden Schmerzgruppe aber auch in den anderen beiden Gruppen „Dauerschmerz“ und „Schmerzfreiheit“ keine größeren Unterschiede. Eine signifikanter Unterschied konnte mit dem Chi-Quadrat-Test nicht errechnet werden ($p=0,742$).



66. Diagramm : Schmerzgruppen von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61) , $\chi^2=4,838$ (p = 0,742)

4.2.11. Komplikationen

Beide Ätiologien – sowohl die AICP (mit 95%) als auch die ICP (mit 98%) - sind mit zahlreichen Komplikationen verbunden, wie es deutlich im Diagramm dargestellt wird. Bei diesen Komplikationen handelt es sich um Beobachtungen während des gesamten Krankheitsverlaufes des individuellen Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen der AICP und der ICP sind nicht auszumachen, was auch mathematisch durch eine Signifikanz von $p=0,543$ nach Anwendung der Yates-Korrektur gezeigt wird.

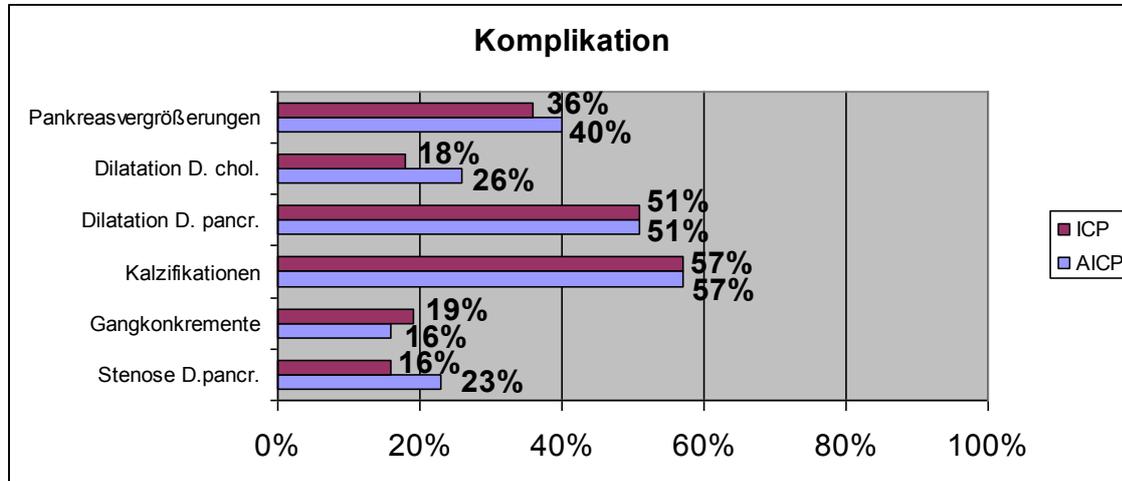


67. Diagramm : Komplikationshäufigkeit bei Patienten mit AICP (n =105) und ICP (n = 61), $y = 0,370$ (p = 0,543)

4.2.12. Komplikationen in einer Übersicht

Die aufgeführten Komplikationen im Diagramm zeigen, dass AICP und ICP sich nur geringfügig in den Häufigkeiten unterscheiden. Die häufigsten Komplikationen stellen

mit 57% in beiden Gruppen die Kalzifikationen dar. Bei der Berechnung der Signifikanz konnte keine der Komplikationen einen Wert unter $p=0,05$ erreichen. Den niedrigste Wert erreichte die Dilatation des Ductus choledochus mit $p=0,256$. Damit ist kein Unterschied bei den Komplikationen zwischen AICP und ICP gezeigt worden.



68. Diagramm : Komplikationsübersicht von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61)

Dilatation des Ductus choledochus $\chi^2 = 1,29$ ($p=0,256$)

Dilatation des Ductus pancreaticus $\chi^2 = 0,002$ ($p=0,966$)

Kalzifikationen $\chi^2 = 0,001$ ($p= 0,977$)

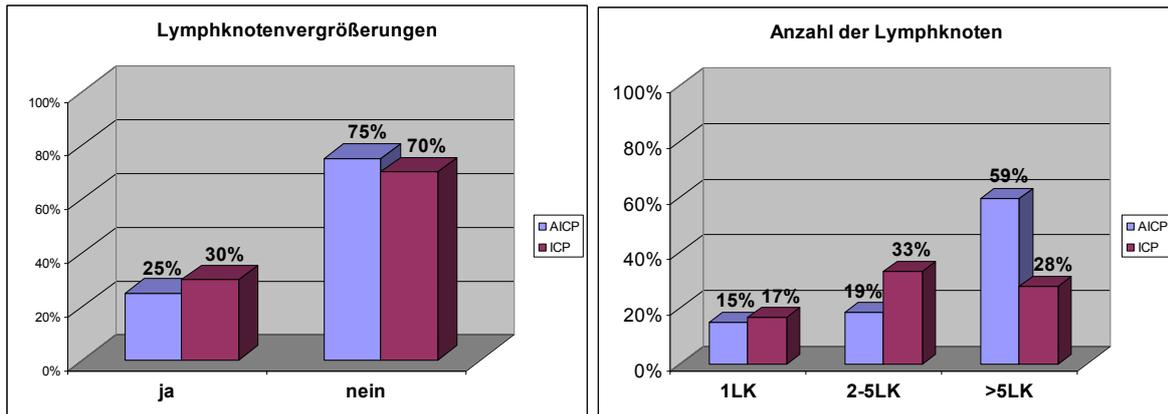
Gangkonkremente $\chi^2 = 0,324$ ($p=0,569$)

Stenose des Ductus pancreaticus $\chi^2 = 1,275$ ($p=0,259$)

Pankreasvergrößerungen $\chi^2 = 0,252$ ($p=0,616$)

4.2.13. Lymphknotenvergrößerung und -anzahl

Im nächsten Diagramm Nr. 69 werden die Häufigkeiten der Lymphknotenvergrößerungen thematisiert. Der Erfassungszeitraum wird auch hier durch die Erkrankungsdauer des jeweiligen Patienten determiniert. Visuell konnten nur geringfügige Abweichungen zwischen AICP (25%) und ICP (30%) dokumentiert werden. Das zweite Diagramm Nr. 70 zeigt die Anzahl der vergrößerten Lymphknoten im Untersuchungsgebiet bezogen auf die Ätiologie an. Bei der Anzahl der Lymphknoten wiesen mit 17% mehr ICP-Patienten einen vergrößerten Lymphknoten auf als AICP-Patienten mit 15%. In der zweiten Gruppe von zwei bis fünf Lymphknoten konnten 33% der ICP-Patienten mit vergrößerten Lymphknoten beobachtet werden. 19% waren es bei den AICP-Erkrankten. In der Gruppe „über fünf betroffenen Lymphknoten“ waren die AICP-Patienten mit 59% häufiger vertreten als die ICP-Patienten mit 28%. Bei zwei AICP- und vier ICP-Patienten konnte die Anzahl nicht ermittelt werden, da dies weder in den Epikrisen noch in den Untersuchungsberichten dokumentiert wurde. Bei der Häufigkeit der Lymphknotenvergrößerungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen AICP und ICP errechnet werden ($p=0,596$).

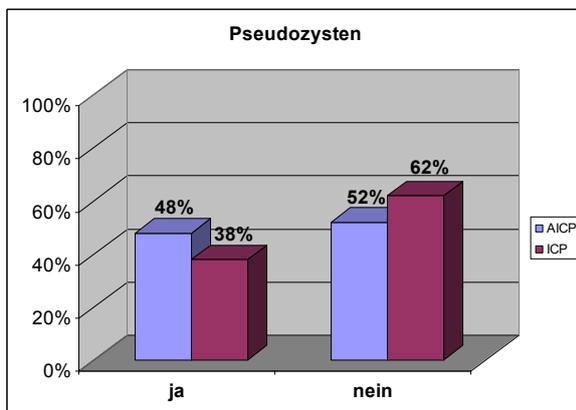


69. Diagramm : Lymphknotenvergrößerung von Patienten mit AICP(n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 0,281$ (p=0,596)

70. Diagramm : Anzahl der vergrößerten Lymphknoten im Untersuchungsgebiet von Patienten mit AICP (n = 27) und ICP (n = 18)

4.2.14. Pseudozysten

Deutlich zu erkennen ist, dass AICP-Patienten mit 48% etwas mehr Pseudozysten aufwiesen als ICP-Patienten mit 38%. Hier konnte kein eindeutiger signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Pseudozysten zwischen AICP und ICP gezeigt werden (p=0,215).

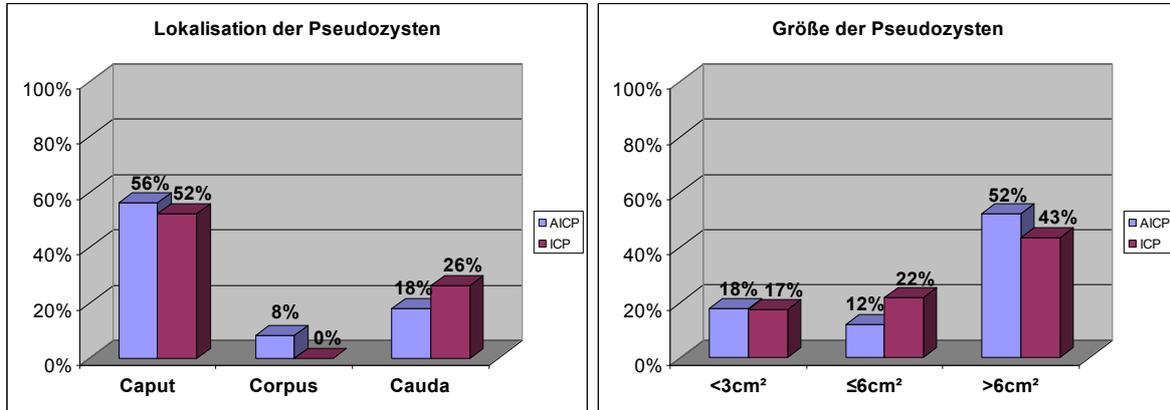


71. Diagramm : Pseudozysten bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 1,539$ (p = 0,215)

Lokalisation und Größe der Pseudozysten

Das nächste Diagramm Nr. 72 befasst sich mit der Lokalisation der ermittelten Pseudozysten. Das Maximum der AICP-Erkrankten lag im Caput mit 56%. Ein kleinerer Teil befand sich im Cauda mit 18% und in der Caput mit 8%. Bei den ICP-Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild. Nach der Lokalisation folgt nun ein Diagramm Nr. 73 mit der Pseudozystengröße. Hier konnten keine großen Unterschiede visuell zwischen AICP und ICP beobachtet werden. Die meisten vergrößerten Lymphknoten haben in beiden Gruppen eine Größe von über 6cm².

Durch zu geringe Fallzahlen konnte der Chi-Quadrat-Test und die Yates-Korrektur nicht verwendet werden.

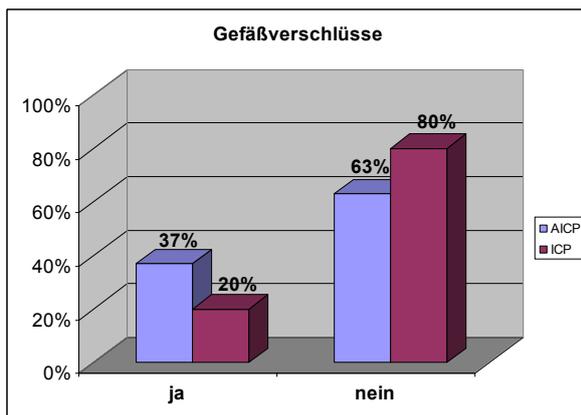


72. Diagramm : Lokalisation der Pseudozysten von Patienten mit AICP (n = 50) und ICP (n = 23)

73. Diagramm : Größe der Pseudozysten von Patienten mit AICP (n = 50) und ICP (n = 23)

4.2.15. Gefäßverschlüsse und -Einengungen

Das folgende Diagramm Nr. 74 zeigt den prozentualen Anteil von Patienten mit Gefäßverschlüssen oder Stenosierungen und beinhaltet alle venösen Gefäße. Bei 39 AICP-Patienten (37%) wurde ein Gefäßverschluss bzw. eine Stenosierung beobachtet, während es bei den ICP-Patienten nur 12 Fälle (20%) waren. Es konnte mit dem Chi-Quadrat-Test ein eindeutiger signifikanter Unterschied zwischen AICP- und ICP-Patienten im Zusammenhang mit dem Auftreten von Gefäßkomplikationen mit $p=0,019$ errechnet werden: Verschlüsse treten in der AICP-Gruppe prozentual fast doppelt so häufig auf.

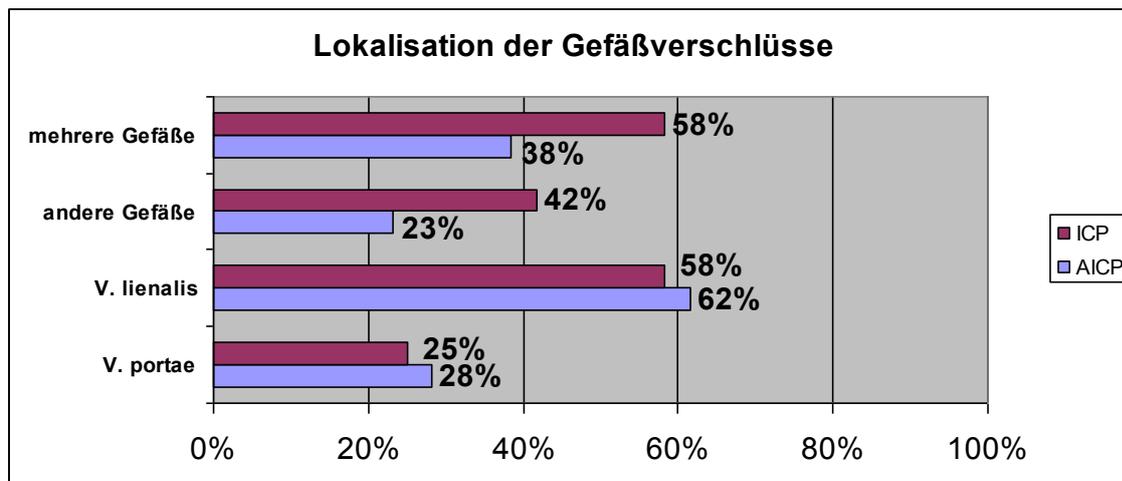


74. Diagramm : Gefäßverschlüsse von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2 = 5,533$ ($p = 0,019$)

Lokalisation der Gefäßverschlüsse und -einengungen

Im nächsten Übersichtsdiagramm Nr. 75 werden die einzelnen Gefäße bei denen eine Komplikation auftreten kann, aufgelistet. Mit 62% ist die V. lienalis die am meisten betroffenen Vene bei AICP-Patienten. Auch die ICP-Patienten wiesen die häufigsten Komplikationen bei der V. lienalis mit 58% auf. Deutlich zu erkennen ist,

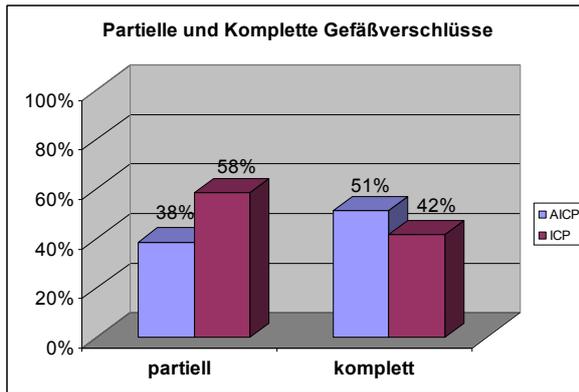
dass bei ICP-Patienten darüber hinaus mit gleicher Häufigkeit mehrere Gefäße in Mitleidenschaft gezogen sind. Bei der AICP ist dies nur bei 38% der Patienten der Fall. Die restlichen Komplikationen bei AICP- und ICP-Patienten treten bei anderen Gefäßen auf (AICP 42%, ICP 23%), oder konnten aus Epikrisen nicht entnommen werden. Die Werte für die Signifikanz wurden mit: V. portae $p=0,214$, V. lienalis $p=0,07$, mehrere Gefäße $p=0,607$ und andere Gefäße mit $p=0,933$ berechnet. Obwohl die V. lienalis in beiden Gruppen die meisten Gefäßverschlüsse zeigte, konnte auch hier der größte Unterschied festgestellt werden, jedoch nicht auf 5% Signifikanzniveau.



75. Diagramm : Lokalisation von Gefäßverschlüssen von Patienten mit AICP (n = 45) und ICP (n = 12)
 mehrere Gefäße $\chi^2 = 0,265$ ($p = 0,607$)
 andere Gefäße $\chi^2 = 0,007$ ($p = 0,933$)
 V. lienalis $\chi^2 = 3,291$ ($p = 0,07$)
 V. portae $\chi^2 = 1,544$ ($p = 0,214$)

Partielle und komplette Gefäßverschlüsse

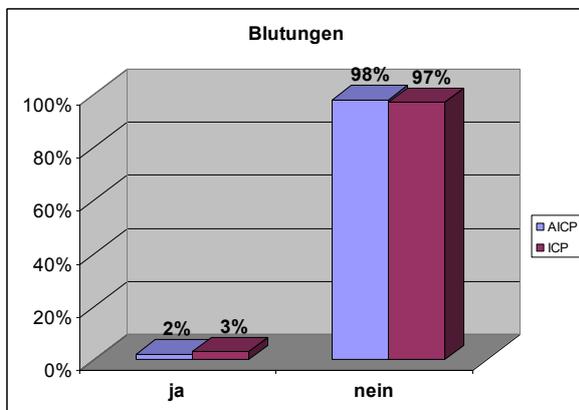
Im nächsten Diagramm wird zwischen einem inkompletten (partiellen) und kompletten Gefäßverschluss unterschieden. Ausgewertet wird lediglich eine geringe Anzahl an Patienten in beiden Gruppen (AICP n=40, ICP n=14), da der genaue Verschlussgrad der Gefäße nicht immer herauszufinden war. 38% der AICP-Patienten mit Gefäßkomplikation zeigten einen partiellen und 51% einen kompletten. Bei ICP-Patienten traten mehr partielle als komplette Gefäßverschlüsse (58% vs. 42%) auf. Zwanzig Patienten konnten nicht zugeordnet werden. Bei vier AICP-Patienten war es nicht ersichtlich um welche Art der Gefäßverschlüsse es sich handelt. Die visuell sichtbaren Unterschiede konnten aufgrund der geringen Anzahl der für diese Betrachtung auswertbaren Patienten nicht auf mathematisch signifikantem Niveau gefestigt werden. ($p=0,354$).



76. Diagramm : Partielle und komplette Gefäßverschlüsse von Patienten mit AICP (n = 39) und ICP (n = 12) $\chi^2=0,86$ (p = 0,354)

4.2.16. Blutungen

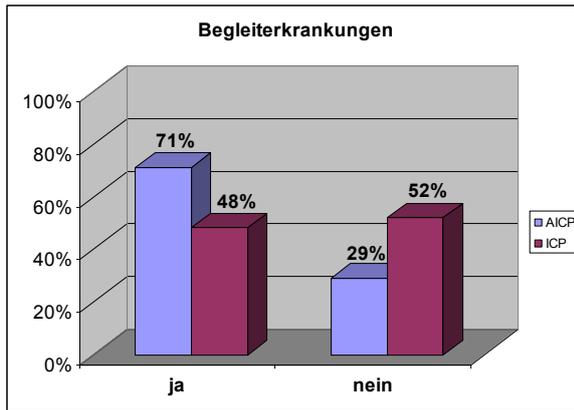
Insgesamt konnten fünf Blutungen beobachtet werden. Von diesen insgesamt vier Blutungen traten zwei bei AICP-Patienten auf und ebenso zwei Informationen bezüglich abgelaufener Blutungen in den Epikrisen vermerkt, sodass hier davon ausgegangen wurde, dass es keine Blutungen gab. Diagrammisch ist zu erkennen, dass die AICP und ICP in etwa die gleichen Häufigkeiten aufwiesen. Auch die Yates-Korrektur zeigte mit $p=0,975$ keinen signifikanten Unterschied zwischen der AICP und der ICP.



77. Diagramm : Blutungshäufigkeit von Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $y = 0,001$ (p = 0,975)

4.2.17. Begleiterkrankungen

Das Diagramm Nr. 78 befasst sich mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen bei AICP und ICP. Der Begriff „Begleiterkrankungen“ beinhaltet: die Steatosis hepatis und die Leberzirrhose, die nach der Gesamtbetrachtung einzeln besprochen werden. Insgesamt waren bei 71% der AICP-Patienten eine Begleiterkrankung beobachtet worden und bei 48% der ICP-Patienten. Visuell als auch rechnerisch ($p=0,002$) konnte ein deutlicher Unterschied zwischen AICP und ICP beobachtet werden.

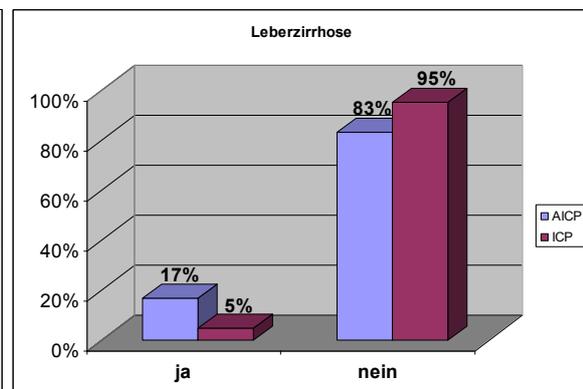
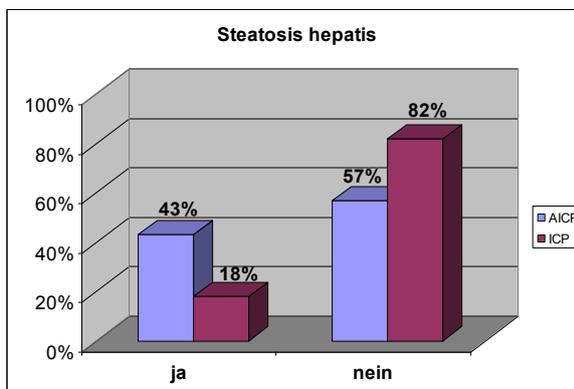


78. Diagramm : Begleiterkrankungen bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2= 9,409$ (p = 0,002)

Steatosis hepatis und Leberzirrhose

Zu den Begleiterkrankungen gehören die Leberzirrhose und die Steatosis hepatis.

Die erste Erkrankung tritt hauptsächlich bei der AICP auf (43%). Bei der Leberzirrhose konnten prozentuale Werte von 17% bei AICP und 5% bei ICP eruiert werden. Dies spiegelte sich in der Berechnung mit dem Chi-Quadrat-Test wieder mit $p=0,022$. Bei beiden Begleiterkrankungen konnte damit ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Steatosis hepatis $p=0,001$, Leberzirrhose $p=0,022$).



79. Diagramm : Steatosis hepatis-Häufigkeit bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2= 10,637$ (p = 0,001)

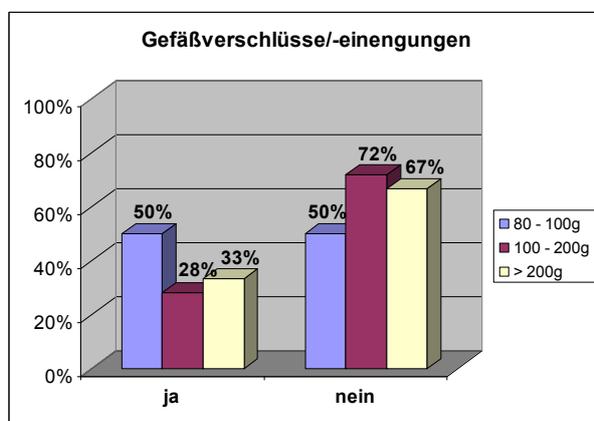
80. Diagramm : Leberzirrhosehäufigkeit bei Patienten mit AICP (n = 105) und ICP (n = 61), $\chi^2= 5,218$ (p = 0,022)

4.3. Vergleich Gefäßkomplikationen bezogen auf die Alkoholmenge

In dem nächsten Abschnitt werden Patienten anhand ihrer täglichen konsumierten Alkoholmenge aufgeteilt und mit den auftretenden Gefäßkomplikationen verglichen. Wie schon im Diagramm Nr. 76 visuell und rechnerisch gezeigt wurde, konnte eine Signifikanz mit $p=0,019$ signifikante Differenzen zwischen AICP- und ICP-Patienten bezüglich der Häufigkeit von Gefäßkomplikationen festgestellt werden. Es wird nun innerhalb des AICP-Patientenkollektivs versucht den Zusammenhang zwischen konsumierter Alkoholmenge und den Gefäßverschlüssen genauer zu analysieren. Dabei werden drei Gruppen gebildet. Die erste beinhaltet den Tagesalkoholkonsum von 80g bis 100g, die zweite 100 bis 200g und die dritte über 200g. Ziel ist es einen Zusammenhang zwischen der steigenden Alkoholmenge und den Gefäßkomplikationen zu finden.

4.3.1. Gefäßverengungen nach Alkoholmenge

Die meisten Gefäßkomplikationen traten bei einer Trinkmenge von 80 bis 100g pro Tag auf. Zwischen der zweiten und dritten Gruppe konnte kein großer Unterschied dokumentiert werden. Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konsumgruppen ($p=0,185$).

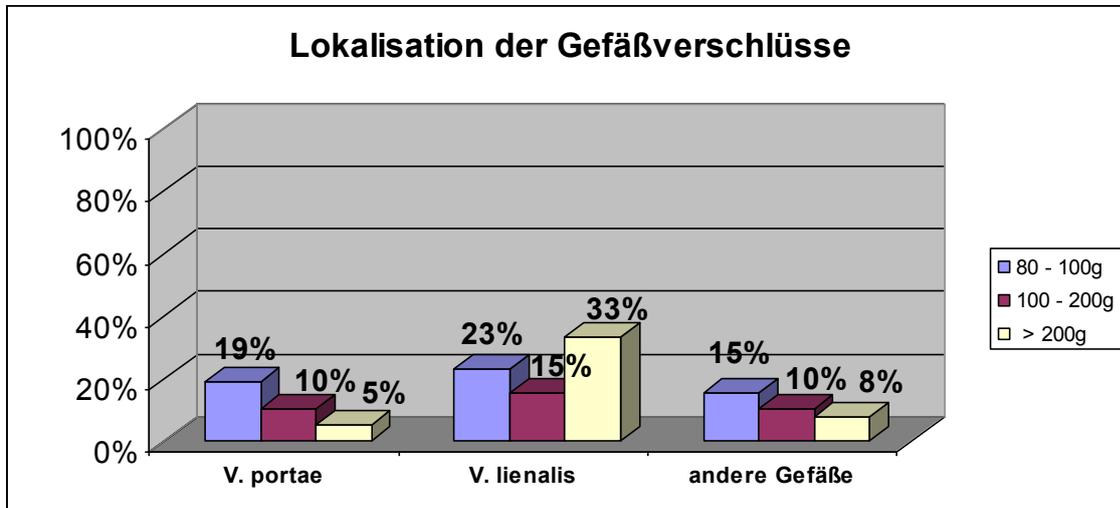


81. Diagramm : Gefäßverschlüsse/-einengung von Patienten mit AICP (mit Alkoholmenge 80-100g n = 11, 100-200g n = 13, >200g n = 13) $\chi^2=3,37$ ($p = 0,185$)

4.3.2. Lokalisation der Gefäßkomplikationen nach Alkoholmenge

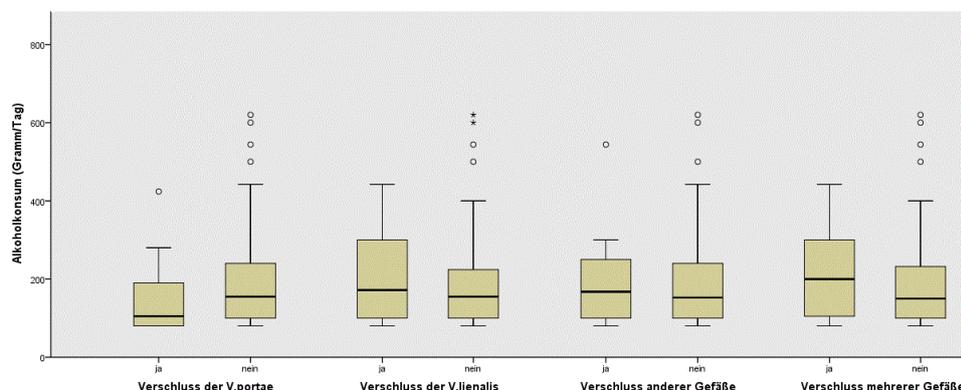
Im nächsten Diagramm Nr. 82 wird der Zusammenhang zwischen der Alkoholmenge und der Lokalisation der Gefäßkomplikationen untersucht. Alle drei Gruppen haben die meisten Komplikationen bei der V. lienalis (23%, 15%, 33%). Die V. portae war in der Gruppe zwischen 80g bis 100g mit 19% und andere Gefäße mit 15% betroffen. In der Gruppe mit dem höchsten Alkoholkonsum liegt die häufigste Komplikation in der V. lienalis mit 33%. Andere Gefäße sind mit 8% behaftet und die V. portae mit

5%. Da aufgrund zu geringen Fallzahlen der Chi-Quadrat-Test nicht verwendet werden konnte, wurde anhand des U-Tests eine Signifikanz errechnet und anhand eines Boxplot-Diagramm dargestellt.



82. Diagramm : Lokalisation der Gefäßverschlüsse von Patienten mit AICP (mit Alkoholmenge 80-100g n = 11, 100-200g n = 13, >200g n = 13)

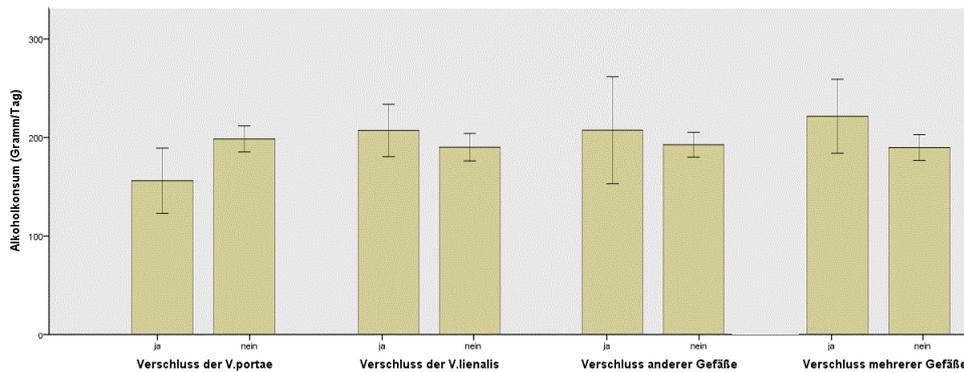
Beim unten aufgeführten Diagramm Nr. 83 (Boxplot-Diagramm) werden die Verschlusshäufigkeiten der Gefäße in Abhängigkeit der Alkoholmenge dargestellt. Es kann entnommen werden, dass die Mediane der Untersuchungsgruppen auf ähnlichem Niveau liegen. Lediglich bei der V. portae unterscheiden sich die Mediane leichtgradig. In den Gruppen „V. lienalis“ und „mehrere Gefäße“ ist auffällig, dass die 75. Perzentile in der Verschlussgruppe höher liegt, während es in der Gruppe ohne Verschlüsse mehr Ausreißer in höhere Konsumbereiche gibt. In der Gruppe „andere Gefäße“ zeigen sich nahezu keine Unterschiede.



83. Boxplot-Diagramm : Lokalisation der Gefäßverschlüsse von Patienten mit AICP (n = 37)

Nachfolgend Diagramm Nr. 84 ist die durchschnittliche Konsummenge pro Tag für die verschiedenen Gefäßverschlussgruppen aufgezeigt. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Der Durchschnittskonsum liegt für alle Gruppen auf etwa dem gleichen Niveau. Ein geringgradig abweichender Mittelwert konnte lediglich für die V. portae gezeigt werden. Dieser ist allerdings nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests als statistisch nicht signifikant zu bezeichnen ($p=0,149$). Weitere Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für V. lienalis, mehrere und andere Gefäße befinden sich in der Diagrammunterschrift.

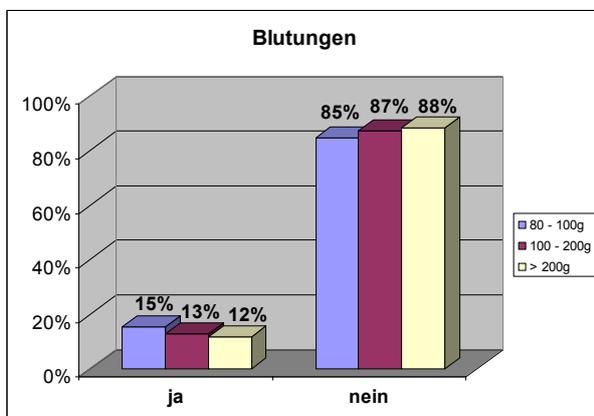


84. Diagramm : Mittelwerte der Alkoholmenge von Patienten mit AICP und Gefäßverschlüssen (n = 37)

V. portae U=359,000 p=0,149
 V. lienalis U=797,000 p=0,610
 andere Gefäße U=359,500 p=0,914
 mehrere Gefäße U=500,500 p=0,503

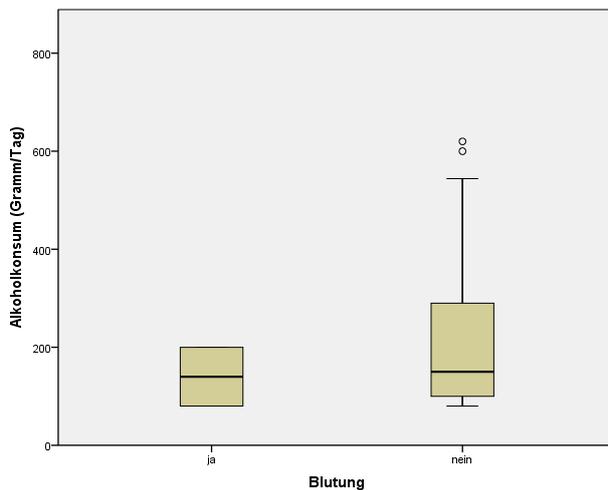
4.3.3. Blutungen nach der Alkoholmenge

Im nächsten Diagramm Nr. 85 werden die Blutungen in Abhängigkeit der Alkoholmenge dargestellt. Die Ursache der Blutungen wurde schon auf Seite 42 beschrieben. Blutungen treten in allen Gruppen auf. 15% stellt das Maximum dar und wird in der ersten Gruppe beobachtet (80-100g/Tag). Es folgt die zweite Gruppe (100-200g/Tag) mit 13% und die dritte Gruppe (>200g) mit 12%.



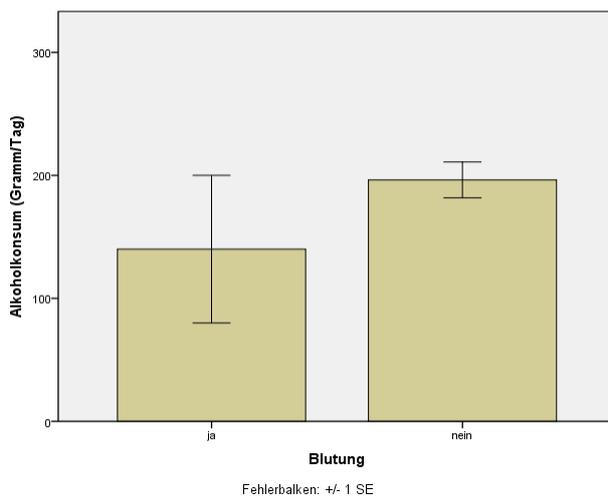
85. Diagramm : Blutungshäufigkeit bei Patienten mit AICP(mit Alkoholmenge 80-100g n= 11, 100-200g n= 13, >200g n= 13)

Das Diagramm Nr. 86 zeigt die Häufigkeit der Blutungen bezogen auf die Alkoholmenge. Es wurden keine Unterschiede in der Medianebene beobachtet. Auffällig ist, dass nur Blutungen im unteren Konsumbereich (bis etwa 200 Gramm pro Tag) beobachtet wurden. Auf der anderen Seite gibt es bei Patienten ohne Blutungen eine höhere 75. Perzentile und mehr Ausreißer in den Höchstkonsumbereich.



86. Boxplot-Diagramm : Blutungshäufigkeit bei Patienten mit AICP und Gefäßverschlüssen (n = 37)

Im Diagramm Nr. 87 können geringfügige Unterschiede im Mittelwert beobachtet werden. Jedoch können diese nicht verwendet werden, da eine zu große Streuung der Werte bei Blutungen vorliegt.



87. Diagramm: Mittelwerte der Alkoholmenge (n = 37) bei Patienten mit AICP mit oder ohne Blutungen

5. Diskussion über die Erhebung der Datensammlung

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Auswertung von Daten, die von Patienten mit chronischer Pankreatitis erhoben wurden. Das Patientenkollektiv wurde auf der gastroenterologischen Station der Universität Rostock rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte zwischen 2004 bis Anfang 2010. Die eigenen Daten wurden mit zwei vorangegangenen Erhebungsperioden zusammengeführt (20, 29). Um ein signifikantes Niveau zu erhalten, wurden die erhobenen Daten mit vorigen Arbeiten zusammengelegt. Ein Ziel war es, durch eine größere Anzahl von Patienten mit chronischer Pankreatitis genauere signifikante Unterschiede zu ermitteln, um bessere Aussagen bezüglich Häufigkeiten zu machen. Die Erhebung der Daten wurde mittels eines Fragebogens gemacht, der für die erste Arbeit entwickelt wurde (20). Ein Teil der Patienten musste retrospektiv erarbeitet werden, da einige Patienten keine Auskunft über bestimmte Informationen geben konnten.

5.1. Anamnese

Die Patienten wurden nach der gesicherten Diagnose einer chronischen Pankreatitis in sechs Gruppen je nach Ätiologie eingeteilt. Die größte Gruppe stellt in anderen Erhebungen die AICP (alkoholindizierte chronische Pankreatitis) dar (38, 21). Auch in dieser Arbeit wird der größte Anteil von 105 AICP-Patienten gestellt. Damit ist der Alkohol der wichtigste Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Die Wahrscheinlichkeit einer Entstehung einer chronischen Pankreatitis durch andauernden Alkoholkonsum wird in der Literatur mit 5 bis 10% angegeben (12). Eine Erhöhung der Sterblichkeit um 36% gegenüber der Normalbevölkerung wird beschrieben (62). Ein erhöhtes Auftreten von Leberzirrhose ist ebenso mit chronischer Pankreatitis belasteten Patienten zu erkennen. In dieser Studie – wie auch in den beiden vorausgegangenen Studien (20, 29) – wurde an der Uni Rostock eine Schwellendosis zur Klassifikation einer AICP von 80g pro Tag Alkohol festgelegt. Eine geringere Anzahl von Patienten wurde der Autoimmunpankreatitis und der hereditären chronischen Pankreatitis zugeordnet. Biliäre und anatomische Ursachen wurden in keiner dieser Studien beobachtet und konnten speziell durch bildgebende Verfahren ausgeschlossen werden. Nach Ausschluss aller vorher genannten Ätiologien wurde eine ICP angenommen. Damit stellt diese Ätiologie eine Ausschlussdiagnose dar. Die ICP kann wiederum in einen early onset – Typ und einen late onset unterteilt werden (12, 38, 50, 39). Eine weitere mögliche Einteilung

besteht darin, zwischen juveniler und seniler idiopathischer chronischer Pankreatitis zu differenzieren (6).

Um eine genaue Einteilung von AICP-Patienten zu ermöglichen, wurden direkte Befragungen bezüglich des Alkoholkonsums des Patienten vorgenommen. Hierbei musste Verlass auf die Aussagen des Patienten genommen werden, diese könnten aber ebenso berechtigterweise angezweifelt werden. So wurden unterstützend Blutabnahmen zur Bestimmung der Transaminasen ASAT und ALAT gemacht, um einen Hinweis auf eine AICP zu erhalten. Ein weiterer wichtiger Laborparameter zum Ausschluss stellte die Gamma-GT dar. Bei Verdacht auf eine hereditäre Ursache wurden genetische Untersuchungen eingeleitet. Anatomische und biliäre Ursachen konnten anhand bildgebender Verfahren bestimmt werden. Als weitere Hilfestellung konnten Epikrisen herangezogen werden. Dabei kam es vereinzelt zu Differenzen zwischen den von mir selbst ausgeführten Anamnesen (bzw. den Patientenangaben) und früheren dokumentierten Angaben. Auffällig war, dass diese Unterschiede hauptsächlich im Alkoholkonsum zu erkennen waren, da es wohl vielen Patienten unangenehm war, diese Frage zu beantworten, trotz vorheriger Aufklärung über die Anonymität der Datenerhebung. Der Nikotinkonsum wich vereinzelt beim Vergleichen beider Anamnesen geringfügig ab. Hierbei sind die Gesamtdauer des Rauchens und der Tageskonsum gemeint.

Die Krankheitsdauer konnte in einigen Fällen nicht genau bestimmt werden. Hier wurde auch auf verlässliche Angaben des Patienten gehofft. Es wurde nach den ersten Symptomen oder der ersten stationären Einweisung gefragt. Sollte der Patient keine Angaben machen können, konnte anhand der Epikrisen eine retrospektive Auskunft eingeholt werden. Bei keinen eindeutigen Angaben musste in seltenen Fällen eine Schätzung verwendet werden.

Die Krankheitsdauer wurde aus den vorhandenen Werten berechnet und verlief vom Krankheitsbeginn bis zum Beenden der hier stattgefundenen Beobachtungen.

Zusammenfassend lässt sich also folgendes festhalten: Viele Fehlerquellen in der Anamnese stellen eine nicht vermeidbare Komponente in dieser Studie dar. So konnte manchmal nicht unterschieden werden, ob Befragungen des Patienten oder

frühere Epikrisen der Wahrheit entsprechen. Deutlich zu erkennen war, dass Angaben über den Nikotinkonsum häufiger übereinstimmten als Angaben zur Trinkmenge, da das Rauchen einen höheren gesellschaftlichen Wert genießt.

5.2. Diagnostik

Zur Diagnostik steht ein breites Feld zu Verfügung. Eines sind die bildgebenden Verfahren, die Hinweise auf strukturelle Veränderungen geben. Besonders häufig verwendet wird die Sonographie; und in nur 14 Fällen wurde sie nicht benötigt. Sie ist sowohl für eine akkurate Diagnose als auch für den Ausschluss einer chronischen Pankreatitis bestens geeignet und kostengünstig (75). Da sie eine geringere Sensitivität als das CT besitzt, wird zusätzlich gerne das CT für eine dreidimensionale Darstellung des Pankreas verwendet. Weitere Verfahren zur Komplikationsdarstellung und Differenzierung sind das MRT, die Endosonographie, das ERCP/MRCP und die Angiographie. Die Angiographie wurde bei 14 Patienten vergleichsweise selten eingesetzt.

Ebenso stellt die chronische Pankreatitis eine klinische Diagnose dar. Bei Untersuchungen und Anamnese des Patienten sollte auf Gewichtsreduktion, Meteorismus, Abdominalschmerzen, fettige Stühle und Durchfälle geachtet werden (80).

Des Weiteren sind Blutabnahmen zur Diagnosesicherung bei jedem Patienten veranlasst worden. Es wurden Amylase, Lipase, Proteine, ASAT, ALAT, AP, Gamma-GT und Gesamtbilirubin bestimmt. Während eines akuten Schubes können sich pankreasspezifische Enzyme auch im Normalbereich befinden, da untergegangenes Gewebe nicht fähig ist mit einem Enzymanstieg zu reagieren (56). Bei einer Enzymerniedrigung kommt es zu einem funktionellen Verlust.

Bei ausgeprägten Funktionsverlusten wird der Elastase-Test in der Literatur beschrieben (74), jedoch wurde bei keinem Patienten in dieser Studie dieser Test durchgeführt. Studien beschreiben ihn als einen Test mit hoher Sensitivität und Spezifität in der early onset Diagnostik (54). Ein weiterer Funktionstest, der Sekretin-Caerulintest, gilt neben der Sonographie und dem CT ebenso als ein Verfahren der early onset Diagnostik (15). Auch hier fanden diese Tests keine Anwendung und wurden nicht dokumentiert.

5.3. Komplikationen

5.3.1. Schmerzen

Typisch sind abdominale Schmerzen, die meist im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme oder dem Genuss von Alkohol auftreten. Der Schmerz gilt dabei als ein Frühsymptom. In dieser Studie wurden Patienten mit rezidivierenden Schmerzen, Dauerschmerzen und Schmerzlosigkeit dokumentiert. Anhand von Epikrisen und Erfragungen wurden die Informationen eingeholt. Daher handelt es sich um eine rein subjektiv wahrgenommene Empfindung des Patienten, die nicht überprüft werden konnte und damit eine weitere Fehlerquelle darstellen kann. Es wurde kein Unterschied zwischen Patienten mit langjährigem Schmerzcharakter und Patienten, die eine neue diagnostizierte CP erlitten, gemacht.

Der überwiegende Teil der Patienten zeigte einen intermittierenden Schmerzcharakter. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um einen gürtelförmigen Schmerz. Patienten, die einen schmerzlosen Charakter angeben, mussten mindestens ein Jahr als schmerzfrei gelten. Ebenso wurden Patienten, die durch eine Operation Schmerzfreiheit erlangten, zu dieser Gruppe gezählt.

Es konnte ebenso zu einem Wechsel von intermittierendem Schmerz und Schmerzfreiheit kommen. Keiner dieser Patienten zeigte einen solchen Wechsel.

5.3.2. Diabetes mellitus

Nach der Klassifikation der *American Diabetes Association 2004* handelt es sich um den Typ 3c Diabetes. Dieser Typ 3c Diabetes beinhaltet neben dem Verlust der Insulinproduktion auch eine verminderte Produktion von Glucagon (74, 63). Patienten mit einem langjährigen Krankheitsverlauf oder nach Operationen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Ein Diabetes konnte anhand eines Glucosetoleranztestes und anhand von Laborwerten, wie dem Nüchternblutzucker und dem HbA1c, nachgewiesen werden. Eine Schwierigkeit stellte sich bei der genauen Datierung des Diabetesbeginns. Viele Patienten konnten diesen nicht genau benennen, sodass auch hier Epikrisen als Hilfestellung dienten. Da auch meistens keine Datierung erfolgte, konnten oft keine Aussagen über den Beginn gemacht werden.

5.4. Operationen

Nach einem langen Krankheitsverlauf trat bei fast allen Patienten eine Komplikation auf. Eine Operation war bei einigen Patienten daraufhin unumgänglich. Die Patienten der Universität Rostock wurden auf den gastroenterologischen Stationen sowohl präoperativ als auch postoperativ versorgt. Beim Gespräch mit dem Patienten wurde eine Operation sowohl vor als auch nach Erstkontakt dokumentiert. Wenn möglich, wurde auch gleichzeitig der Grund des operativen Eingriffes sowie nach einer postoperativen Besserung des Schmerzbefindens erfragt.

Das Operationsverfahren konnte leider in vielen Fällen nicht direkt vom Patienten erfragt werden. Um genügend Informationen einzuholen, wurden Operationsberichte sowohl von chirurgischen als auch von internistischen Fachkräften verwendet. Leider waren diese nicht immer vollständig, was sich zum Teil in fehlenden Angaben bei Operationsindikationen und -verfahren niederschlug. Insgesamt wurden fünf Operationsmethoden im Datenbestand verschlüsselt. Musste sich ein Patient mehreren Operationen unterziehen, wurden diese auch dokumentiert und gingen als eigene Kategorie in die Datenauswertung ein.

5.5. Gefäßkomplikationen

Gefäßkomplikationen traten hauptsächlich bei der V. lienalis und der V. portae auf. Ein geeignetes Diagnoseverfahren stellte die Sonographie dar. So konnten komplette Verschlüsse und Gefäßkompressionen von umliegenden Strukturen und Gefäßeinengungen differenziert werden. Eine genauere Darstellung erzielte das CT vor allem bei nicht eindeutigen sonographischen Ergebnissen. Wenn es bei der Sonographie zu vermehrten Luftüberlagerungen kam, war gelegentlich eine Angiographie indiziert. Die Gefäßkomplikationen wurden aus den Epikrisen entnommen. Zum Teil konnte nicht ermittelt werden, ob es zu einer Rekanalisation gekommen ist. Weiterhin konnten die Patienten oft keine genauen Angaben über die Methode der vermuteten Rekanalisation oder einer spontanen Wiedereröffnung der Gefäße geben.

6. Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurde zur graphischen Darstellung das Programm Excel verwendet. Um die signifikanten Unterschiede zwischen AICP und ICP zu erhalten, wurden Daten mit dem Programm SPSS unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests berechnet. Die Grenzen der Signifikanz wurden wie folgt gelegt: Eine Signifikanz liegt vor ab einem Wert von $p < 0,05$, eine sehr große Signifikanz ab $p < 0,01$ und eine Hochsignifikanz ab $p < 0,001$ vor. Bei einer kleinen Fallanzahl konnte der Chi-Quadrat-Test nicht verwendet werden. So geschieht dies, wenn die erwartete Häufigkeit in einer Zelle der Kreuztabelle weniger als Fünf betrug. Sollte dies der Fall sein, wurde die Yates-Korrektur verwendet. Je nach Datenlage konnte damit entschieden werden, welcher Test angewendet wird. In dieser Studie wurden 105 AICP- und 61 ICP-Patienten verglichen. Etwas weniger fielen die folgenden Ätiologien aus: die HCP mit vier Patienten und die AuPa mit nur zwei Patienten. Nicht vertreten waren die biliäre CP und die CP mit Anlagestörung. Man nimmt an, dass nach einem Weiterführen der Arbeit, und damit einem größeren Patientenkollektiv, eine noch genauere Aussagekraft entsteht. Als Folge würden eine größere Signifikanz und ein größeres Verständnis für die CP entwickelt. Ebenso lassen sich Tendenzen aus den graphischen Darstellungen ableiten, die für das Verstehen dieser Krankheit von Vorteil wären.

Als Diskussionsgrundlage werden die ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit mit weiteren Studien verglichen, die ein hohes Patientenkollektiv besitzen. Zum einen wäre dies die Studie von *Layer et al.* (50), zum anderen die von *Lankisch et al.* (47, 45) und *Cavallini* (16). Schließlich wird auch noch die Studie von *Ammann et al.* mit einbezogen. (1, 3, 2). Ebenso wurden andere Studien zum Vergleich herangezogen (68, 12).

6.1. Genese und Alter bei Erkrankungsbeginn

Man geht davon aus, dass 75-80% der CP Patienten auf einem Alkoholabusus basieren. Die ICP wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 20-30% angegeben (66, 38, 21, 64). Diese Angaben kommen den selbst ermittelten Daten mit 35% ICP und 61% AICP-Patienten recht nahe. Vergleicht man diese Daten wiederum mit *Lankisch et al.* (47, 45) und *Ammann et al.* (1, 3, 2), so geben diese die AICP mit 70% und die ICP mit 25% an. Auch hier weichen die Fallzahlen der ICP- und AICP-Patienten ab. Eine weitere Ätiologie stellt die AuPa dar, eine T-Zell vermittelte,

fibrotische und durch lymphatischer Infiltration charakterisierte Erkrankung (66). Der Prävalenz für AuPa Patienten wird mit 5-6% angegeben (53), während es in dieser Arbeit lediglich 1% waren. In dieser Arbeit betrug die HCP ebenso einen kleinen prozentualen Anteil von 2%. Deutlich zu erkennen sind weiterhin regionale Unterschiede, sodass die äthyltoxische Pankreatitis in Australien 95% und in Japan 54% in Studien beträgt, und die ICP mit 70% hauptsächlich in Indien und China beobachtet wurde (68).

Insgesamt lag der Mittelwert des Erkrankungsbeginns in dieser Studie bei $45,2 \pm 2,0$ Jahren (95% Konfidenzintervall). Differenziert man nun zwischen AICP- und ICP-Patienten, so ergeben sich folgende durchschnittliche Erkrankungsbeginne: AICP $43,03 \pm 1,98$ Jahre und ICP $50,2 \pm 4,04$ Jahre. Bei vier Patienten musste der Krankheitsbeginn vermutet werden. *Layer et al.* (50) gaben ein Durchschnittsalter aller Patienten von 43,9 Jahren an, der dem oberen selbst ermittelten Durchschnittswert recht nahe kommt. Hingegen zeigte sich bei *Amman et al.* (1, 3, 2) mit 36,2 Jahren ein niedrigerer Wert für AICP-Patienten. Damit zeigte sich ein deutlicherer Unterschied zu *Amman et al.* als zu *Layer et al.*, der vom gesamten Durchschnitt meines Patientenkollektivs nur mit 2,5 Jahren abwich. *Cavallini* (16) hingegen gab seinen Bereich in Konfidenzintervallen an (AICP-Patienten $40,2 \pm 10,1$ Jahren, ICP-Patienten von $44,6 \pm 14$ Jahren). Der Altersdurchschnitt bei Beginn der Krankheit bei AuPa Patienten war 40 Jahre, wobei dieser sich auf nur zwei Patienten stützt. HCP Patienten erreichten einen Mittelwert von 52,7 Jahren.

6.2. Art der Entzündungsschübe vor Chronifizierung/ Familienanamnese

Man geht davon aus, dass die chronische Pankreatitis sich aus rezidivierenden Attacken von akuten Pankreatitiden entwickelt (88). Ein Erklärungsmodell liefert die "Nekrose-Fibrose-Theorie" von *Klöppel* und *Maillet* (5, 28). Pathogenetisch kommt es in dieser Theorie zu toxisch metabolischen Funktionsstörungen der Azinusstellen, Permeabilitätsstörungen im Duktalbereich und oxidativem Stress (23). In 12 % der Fälle zeigen sich in dieser Studie nekrotische Schübe und in 8% eine ödematöse Pankreatitis. Damit kann nur ein kleiner Teil der Daten diese Theorie unterstützen, während die meisten Patienten ohne nekrotische, ödematöse und akute Schübe eine CP direkt entwickelten. Diese nicht vorhandene Organkomplikation bestätigt ebenso *Cavallini* (16) in seiner Studie.

Lediglich bei vier Patienten in meiner Studie wurde eine HCP diagnostiziert. Zwei Patienten gaben eine positive Familienanamnese an. Dies waren ein Patient mit AICP und einer mit ICP. Ein Grund für die positive Anamnese beim ICP-Patienten liefert eine Studie, die eine weitervererbte Genmutation im Kationen Trypsingen bei ICP-Erkrankten lokalisierte und damit eine größere Wahrscheinlichkeit an CP zu erkranken vermutet (95).

6.3. Aufnahmegrund- Stationäre Aufenthalte

Der Aufnahmegrund von Patienten konnte in drei Bereiche eingeteilt werden. Die stationäre Aufnahme erfolgte auf Grund eines akuten Schubes oder wegen diagnostischer Maßnahmen bezüglich der CP. Ebenso konnten auch andere Erkrankungen im Vordergrund stehen und zu einer stationären Aufnahme auf der Gastroenterologie führen. Etwa die Hälfte (49%) des Patientenkollektivs wurde stationär auf Grund eines erneuten Schubes aufgenommen. 26% der Patienten wurden wegen diagnostischen Gründen bezüglich der CP und 26% der Patienten durch andere behandlungsbedürftige Erkrankungen stationär aufgenommen. Die stationären Aufenthalte wurden anhand von Befragungen und Zählung von Epikrisen dokumentiert. Patienten mit einer langjährigen CP konnten durch häufige Aufenthalte nur noch die Gesamtzahl der Aufenthalte schätzen. Es wurden zur Ermittlung der Aufenthalte der Patienten die Erkrankungsjahre durch die Anzahl der Aufenthalte rechnerisch verwendet. So zeigte sich, dass 59% aller Probanden rechnerisch weniger als einmal pro Jahr stationär aufgenommen werden. 30% sind mindestens ein bis zwei Mal pro Jahr im Krankenhaus anzutreffen. Lediglich 8% mussten mehr als zwei Mal aufgenommen werden. Der Aufnahmegrund wurde dabei nicht berücksichtigt und konnte vielseitige Gründe haben. Unterscheidet man nun zwischen AICP und ICP, konnten Abweichungen erkannt werden. Bei beiden Patientenkollektiven waren zwar in den meisten Fällen weniger als ein Krankenhausaufenthalt pro Jahr nötig (60% der ICP- und 55% der AICP-Patienten), bei häufigeren Aufenthalten gibt es aber unterschiedliche Tendenzen: In der Kategorie „1-2 Aufenthalte“ und „mehr als 2 Aufenthalte pro Jahr“ bilden die Minderheit die ICP-Patienten mit 35% (1-2/Jahr) und 5% (>2/Jahr). Bei der AICP zeigte sich bei den „1-2 Aufenthalte“ 26% (1-2/Jahr) und bei den „mehr als 2 Aufenthalte pro Jahr“ 10% (>2/Jahr). Damit ist die AICP in den höheren Aufenthaltanzahlen stärker vertreten als durch die ICP. Begründet wird dies mit der

höheren Anzahl an akuten Schüben. Bei 55% der AICP-Patienten stellte der akute Schub den Aufnahmegrund dar. In 21% der Fälle wurden Diagnostik und Kontrollen als Aufnahmegrund angegeben, während andere Gründe zu 24% bestanden. Akute Schübe waren bei 38% der ICP-Patienten der Grund. Diagnostik und Kontrollen konnten zu 31% beobachtet werden.

6.4. Nikotin- und Alkoholabusus/ Alkoholmenge

Nach einer Obstruktionshypothese nach *Sarles et al.* (76) kommt es nach primärem Alkoholkonsum zu einer Veränderung des Pankreassekrets. Diese Veränderung ist gekennzeichnet durch eine Abnahme des pankreatischen Bikarbonat- und Wassergehalts und einer Steigerung des Kalzium- und Proteingehalts, was wiederum zu einer Änderung der Viskosität führt. Es entstehen Proteinplaques im Gangsystem des Pankreas, die letztendlich eine Azinuszumengung verursachen. Das Krankheitsbild wird als Pankreatolithiasis bezeichnet. Es entsteht das Vollbild der CP. Weiterhin hemmt der Alkoholkonsum die Produktion von Citrat, so dass es zu einer Ausfällung von Kalziumkristallen kommt. Diese und noch andere Hypothesen versuchen, die AICP zu erklären (76, 61). Ebenso werden freien Radikalen, die bei übermäßigem Alkoholkonsum entstehen, eine größere Bedeutung zugesprochen (89).

Alkohol stellte sowohl in dieser Arbeit als auch in den anderen Studien den Hauptfaktor für die Entstehung der CP dar. Alle Studien (*Cavallini, Ammann et al., Layer et al., Lankisch et al.*) berichteten von Fallzahlen zwischen 69-79%. Etwa 5-10% der Alkoholiker entwickeln nach einer Studie eine CP (12). In dieser Arbeit lag der prozentuale Anteil deutlich höher, sodass 61% der Probanden einen übermäßigen Alkoholkonsum angaben, oder dieser via Laborwerte vermutet wurde. Man kann davon ausgehen, dass auf Grund der höheren Arbeitslosigkeit in Mecklenburg-Vorpommern ein größerer Teil der Bevölkerung einen häufigeren Alkoholkonsum praktiziert, und damit der gesellschaftliche Faktor ebenso einen hohen Stellenwert ausmacht. Unterschiede in den Studien bestanden beim Schwellenwert der Alkoholmenge pro Tag. *Layer et al.* (50) gab eine Menge von 50g pro Tag an, was den Vergleich mit dieser Arbeit erschwerte, die, anders als die anderen Studien, einen Wert von 80g pro Tag verwendete (29). Wäre die Schwellendosis von 50g pro Tag in dieser Arbeit verwendet worden, könnte man davon ausgehen, dass bei mehr Patienten eine AICP diagnostiziert worden wäre. Bei

einer Konsummenge unter 80g pro Tag wurden die Patienten der ICP zugeordnet. 13 Patienten zeigten einen Konsum unter 80g pro Tag und wurden deshalb nicht zu den AICP- Patienten gezählt. Im *gastroenterologischen und hepatologischen Journal* wird die Alkoholmenge zur Entstehung einer CP mit 150-175g pro Tag angegeben. Zusätzlich wurde der Zeitraum von ca. 11 Jahren bei Frauen und ca. 18 Jahren bei Männern angegeben, wobei Abweichungen von 8 bis 10 Jahren vorhanden sein können (28).

37% des Patientengutes zeigten sowohl einen täglichen Alkoholkonsum von 100-200g pro Tag. Bei den Patienten mit einem Konsum über 200g pro Tag konnte der gleiche prozentuale Anteil beobachtet werden. Die restlichen Patienten zeigten einen Konsum von 80-100g pro Tag. Der maximale Tageskonsum lag bei einem Patienten bei 600g pro Tag.

Neben dem Hauptfaktor Alkohol spielt auch der Nikotinabusus eine bedeutende Rolle bei der Entstehung einer CP. Besonders Patienten, die einen Konsum von über 25 Jahren angaben, hatten in einer Studie ein erhöhtes Risiko zu erkranken (98). Der gleichzeitige Genuss von Alkohol und Nikotin spielt hierbei eine ganz besondere Rolle, da hiermit toxische Kombinationen entstehen, die das Risiko im Vergleich zum Konsum der Einzelsubstanzen überproportional erhöht (38, 19, 57). Auch *Ammann et al.* (1, 3, 2) sieht im Nikotinabusus einen wichtigen Faktor. Die Nikotinmenge wurde in py berechnet und dokumentiert. In dieser Studie lag der Hauptanteil der Nikotinmenge mit 45% bei 20 bis 40py. Damit ist in dieser Arbeit neben dem hohen Alkoholkonsum auch ein hoher Nikotinkonsum verzeichnet worden. Dies spiegelt sich auch in den Daten wider, in denen 98% der AICP-Patienten und 72% der ICP-Erkrankten einen Nikotinkonsum angaben. Hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied errechnet werden mit $p=0,001$.

6.5. Alkohol- und Nikotinabstinenz

Da Alkohol- und Nikotinabusus zu den Hauptfaktoren der Entstehung der CP gehören (38, 19, 57), ist es ratsam eine Abstinenz beider Konsummittel anzustreben, um das Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern. In Studien wird beschrieben, dass es nach einer Alkoholabstinenz zu einer Besserung sowohl der Schmerzsymptomatik als auch der endokrinen Funktion des Pankreas kam. Auf die exokrine Funktion trifft dies nicht zu (48, 92). Anders sieht die Situation bei AICP-Patienten mit Kalzifikationen aus: So trifft eine Schmerzbesserung nach Abstinenz

vor allem bei Patienten ein, die vorher keine Kalzifikationen vorzuweisen hatten (40). Die AICP-Patienten der Uni Rostock wurden danach befragt, ob nach Diagnosestellung das Konsumverhalten eingestellt wurde. Hierbei hofft man auf die wahrheitsgemäße Aussage des Patienten. Bei Verdacht auf weiteren alkoholischen Konsum konnten die Laborparameter zu Rate gezogen werden. Hierbei war es möglich, sowohl die Transaminasen zu verwenden als auch die Gamma-GT. 39% der Patienten gaben eine Alkoholkarenz nach Diagnosestellung an. *Cavallini et al.* verzeichnete nach 10 Jahren bei seinen Patienten Alkoholkarenzen mit einem prozentualen Anteil von 48%. Anders als bei der Alkoholkarenz waren weniger Patienten bereit, mit dem Rauchen aufzuhören. Von insgesamt 160 Rauchern waren 20% bereit, den Nikotinkonsum aufzugeben. Ob diese Aussagen der Wahrheit entsprachen, konnte nicht kontrolliert werden. Studien gehen davon aus, dass der Konsum von Zigaretten unabhängig vom Alkohol zur Entstehung einer CP führen kann. Die Erhöhung des Erkrankungsrisikos wird mit dem Faktor 7,8-17,3 angegeben. Der genaue Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Entstehung einer CP ist noch nicht eindeutig geklärt (28).

6.6. Geschlechtsverteilung

Von 172 Patienten sind in dieser Studie 22 (13%) der Patienten weiblich. In den ersten beiden Arbeiten zusammengerechnet waren es anfangs lediglich neun weibliche Probandinnen. Vier Jahre später hatte sich die Zahl mehr als verdoppelt. In der Studie von *Layer et al.* (50) wird das Geschlechterverhältnis mit etwa 68% männlichen und 32% weiblichen Patienten angegeben, also mit einem viel höheren weiblichen Anteil. *Lankisch et al.* (47, 45) und *Ammann et al.* (1, 3, 2) geben mit 78-91% Männern und 9-22% Frauen ebenfalls einen höheren Frauenanteil an. Gründe hierfür können in dieser Studie die geringen Fallzahlen sein, die sich bei einem größeren Patientenkollektiv an die eben genannten Fallzahlen anpassen könnten. Bei der Betrachtung von AICP- und ICP-Patienten fällt auf, dass dem überwiegenden Männeranteil (AICP 92% und ICP 78%) in dieser Studie ein kleiner Frauenanteil mit 21% zur ICP und 8% AICP gegenübersteht.

Der Unterschied zu den Vergleichstudien (*Ammann et al.*, *Lankisch et al.*, *Layer et al.*) lässt sich dadurch erklären, dass anhand eines größeren Patientenkollektivs und einem längeren Beobachtungszeitraum ein größerer Frauenanteil beobachtet wurde.

Ebenso kann angenommen werden, dass durch den steigenden Alkoholkonsum, verändernde gesellschaftliche Verhältnisse und Arbeitslosigkeit von Frauen die Erkrankungshäufigkeit zunehmen wird. Dies würde die Unterschiede zu den beiden vorigen Arbeiten (20, 29) erklären.

6.7. Laborparameter

Das Ermitteln von Laborparametern stellt eine wichtige Diagnostik dar, um einen akuten Schub auszuschließen. Ein spezifischer Parameter zur Ermittlung einer chronischen Pankreatitis ist nicht vorhanden. Während eines akuten Schubes sind die Pankreasenzyme erhöht. Die veränderten Werte können dabei in einem Zeitraum von 2-3 Tagen bestehen bleiben. Hinzu kommen noch Entzündungsparameter wie CRP und Leukozyten (1). Zu den routinemäßigen Laborparametern gehören die Lipase, die Amylase und das Trypsin (10). Die Erhöhung und die Persistenz jedes einzelnen Parameters können für Komplikationen sprechen. So kann zum Beispiel eine permanente Erhöhung des Amylasewerts für Pseudozysten sprechen (1). Eine Erhöhung der Amylase von Patienten mit einem akuten Schub wurde bei 57% beobachtet. Davon waren 28% mäßig erhöht (181-800 U/l) und 29% stark erhöht (> 800 U/l). 32 Patienten mit einem erhöhten Amylasewert wiesen ebenfalls Pseudozysten auf, während dies bei 24 Patienten trotz erhöhter Werte nicht der Fall war. Da die Werte aus einem einmaligen akuten Schub entnommen wurden und nicht auf permanente Erhöhung geachtet wurde, kann hiermit der Zusammenhang zwischen Amylase und Pseudozysten nicht bestätigt werden. Bei 26% der Probanden lag die Amylase im Normbereich (≤ 180 U/l). In einer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem niedrigen Amylasewert und exokriner Pankreasinsuffizienz beobachtet werden (55). Ein erniedrigter Wert konnte hier nur bei einem Patienten dokumentiert werden (1%). Bei diesem Patienten konnte aber keine exokrine Insuffizienz festgestellt werden. Ein weiterer Parameter stellte die Lipase dar. Ihr wird eine größere Bedeutung zugesprochen als der Amylase (82). Zu 35% war sie mäßig erhöht (58 bis 200 U/l), zu 36% stark erhöht (> 200 U/l) und zu 26% lag sie im Normbereich. Weiterhin wurde der Stuhl-Elastase-Test angegeben, der aber in dieser Arbeit bei keinem Patienten verwendet wurde.

6.8. Komplikationen

6.8.1. Pankreaskalzifikationen

In Studien wurde eine häufige Assoziation von Kalzifikationen und Rauchen beobachtet (57, 33). Ausgehend von einem Zusammenhang zwischen Rauchen und assoziierten Kalzifikationen wurden bei 85 Patienten in dieser Arbeit eine Kalzifikation und ein Nikotinabusus beobachtet. Bei 65 Patienten bestand zwar der Nikotinkonsum, aber keine aufgetretene Kalzifikation. *Cavallini* (16) konnte eine Zunahme der Kalzifikationen bei der Patientenzahl in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer beobachten. Auch andere Studien zeigen das gleiche Phänomen und gehen davon aus, dass AICP-Erkrankte schneller Kalzifikationen entwickeln (4). *Amman et al.* dokumentierte eine Kalzifikationsrate von 74% in einem Zeitraum von 12 Jahren. 57% der Patienten zeigten in dieser Arbeit eine Kalzifikation. Ein ähnliches Ergebnis erhielt *Layer et al.* (50) mit 56%.

6.8.2. Schmerzcharakter

Studien gehen davon aus, dass der Schmerz durch Erhöhung des Druckes im Gewebe durch Ödeme entsteht und dadurch eine Ausschüttung von Calcitonin und Substanz P entsteht (37, 87). Druckerhöhungen können auch durch Komplikationen entstehen (3). Schmerz bildet damit eine der Hauptsymptomatik der chronischen Pankreatitis und wird von den Patienten oft als gürtelförmig beschrieben. Mit 75% zeigte der Hauptanteil des Patientengutes einen intermittierenden Schmerzcharakter. Bei 8% zeigte sich ein Dauerschmerz. Differenziert man nun zwischen AICP- und ICP-Patienten, so erlitten 77% der AICP- und 75% der ICP-Patienten eine intermittierende Schmerzperiode und damit keinen deutlichen Unterschied.

Der Verlust von Pankreasparenchym und Linderung der Schmerzsymptomatik wird als „Ausbrennen des Pankreas“ beschrieben und führt zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik bzw. zu einem schmerzlosen Charakter (42, 41). In dieser Studie zeigten 17% der Patienten einen schmerzlosen Charakter, in Studien von *Cavallini* (16) und *Lankisch et al.* (97, 67) waren es lediglich 3-7% der Patienten. Einen höheren prozentualen Anteil beobachtete *Ammann et al.* (1, 3, 2) bei ICP-Patienten. Er berichtete von 5,8% bei AICP- und 54,2% bei ICP-Erkrankten. Betrachtet man den Anteil der AICP-Patienten dieser Studie, so gaben 14% Schmerzfreiheit an und damit mehr als bei *Ammann*. ICP-Erkrankte stellten mit 18%

den größten Anteil der schmerzfreien Patientengruppe dar und damit einen viel niedrigeren Wert als bei *Amman*.

Andere Erklärungsansätze liefern Patienten mit Kalzifikationen. *Layer et al.* (50) gab 44% der Patienten mit Kalzifikationen mit Schmerzfreiheit an, wohingegen in dieser Arbeit nur 12 % dieses Phänomen zeigten.

6.8.3. Pseudozysten /Pankreasvergrößerungen

Pseudozysten können sich bei bis zu 64% der AICP-Patienten manifestieren (51). Da es zu einer spontanen Rückbildung kommen kann, muss nur die Hälfte operativ entfernt werden (26). Weitere daraus resultierende Komplikationen, wie Blutungen und Schmerzsymptomatik, können durch Pseudozysten entstehen. Mit einem Prozentsatz von 44% wurden im Patientenkollektiv Pseudozysten beobachtet. Vergleicht man dies mit *Layer et al.* (50) und *Ammann et al.* (3), so kommt es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während *Layer et al.* (50) von Pseudozystenraten bis 24,8% spricht, sind es bei *Ammann et al.* (3) 88% nach sechsjähriger Beobachtung von AICP-Patienten. Damit liegt mein ermittelter Wert zwischen beiden Werten und kann dadurch erklärt werden, dass es sich bei *Layer et al.* (87) um das gesamte Patientengut handelt, während *Ammann et al.* (3) von AICP-Patienten spricht. *Cavallini* (16) hingegen dokumentierte Pseudozysten bei Diagnosenstellung und nach einer 15 jährigen Beobachtung. Anfangs waren 9,6% zur Diagnosenstellung betroffen. Am Ende seiner Studie waren es weitaus mehr als 54%. Infektiöse Inhalte wurden in dieser Arbeit insgesamt bei 13% im gesamten Patientenkollektiv diagnostiziert.

Beim Vergleich zwischen AICP und ICP zeigte sich mit 48% eine Mehrheit an Pseudozysten bei AICP-Patienten, während 38% der ICP-Erkrankten eine Manifestation zeigten. Hier zeigte sich jedoch rechnerisch keine deutliche Signifikanz der AICP gegenüber der ICP mit $p= 0,215$. Bei der Lokalisation der Pseudozysten befand sich die Mehrheit der Pseudozysten bei AICP-Patienten mit 56% im Caput, 8 % im Corpus und 18% in der Cauda. ICP-Patienten zeigten ein ähnliches Bild, indem sich 52% in der Cauda, keine im Corpus und 26% im Caput manifestierten. Damit kann anhand der Genese nicht prognostiziert werden, welche Regionen typisch für das jeweilige Krankheitsbild sind. Bei der Größe wurde der Hauptanteil sowohl von AICP-, als auch von ICP-Patienten bei über 6cm² dokumentiert.

6.8.4. Lymphknoten

Eine weitere Komplikation stellen vergrößerte Lymphknoten dar. Hauptsächlich AICP-Patienten zeigten in einem bildgebenden Verfahren wie der abdominalen Sonographie, der MRT und der CT eine Vergrößerung der Lymphknoten. Lediglich neun ICP-Patienten zeigten ebenfalls Vergrößerungen. Insgesamt wurde bei 26% des Patientenkollektivs diese Komplikation beobachtet. Die Anzahl der Lymphknoten wurde in drei Gruppen unterteilt. Die Gruppe mit der kleinsten Anzahl (mit einem Lymphknoten) verzeichnete 22%, die zweite mit 2-5 Lymphknoten 27% und die letzte mit über 5 Lymphknoten 51%. Grund dieser Vergrößerung liefert eine Studie, die annimmt, dass durch erhöhten Konsum von Alkohol und exokriner Pankreasinsuffizienz eine Stimulation der Immunglobulinsynthese stattfindet. Hierbei wurde berücksichtigt, ein nicht allergisches Patientenkollektiv mit CP auszuwählen (70). Dies würde sich mit den selbst ermittelten Daten decken und diese These von der Anzahl der AICP-Patienten mit Lymphknotenvergrößerung bestätigen.

Ein weiterer Grund können Entartungen des Pankreas sein. Lymphknoten mit Verdacht auf Befall können auf spezielle Tumorzellen untersucht werden. Des Weiteren können Antikörper gegen Cytokeratin und CA19–9 bestimmt werden (73). Bei der Anzahl dominierten die ICP-Patienten sowohl beim Auftreten von einem Lymphknoten (17%) als auch in der Gruppe mit 2-5Lymphknoten (33%). In der letzten Gruppe mit den über fünf betroffenen Lymphknoten konnte bei AICP-Patienten der größte Anteil beobachtet werden (59% vs. CP 28%).

6.8.5. Gefäßkomplikationen

Bei der diagnostischen Untersuchung lag das Hauptaugenmerk auf der V. lienalis, V. mesenterica superior und der V. portae. Falls andere Gefäße betroffen waren, wurden diese auch dokumentiert. Insgesamt konnten 34% Gefäßverschlüsse beobachtet werden. Die V. lienalis war mit insgesamt 32 Mal am häufigsten betroffen (19%). Bei 9% des Patientenkollektivs betraf es die V. portae und zu 8% andere Gefäße. Sollte ein Patient mehr als eine Gefäßkomplikation besitzen, wurde dieser ebenfalls unter der Gruppe „mehrere Gefäße“ aufgeführt. Hier zeigte sich, dass bei 13% der Patienten mehr als ein Gefäß betroffen ist.

Bezüglich der Gefäßkomplikationen wurde zwischen einem kompletten oder nur partiellen Verschluss unterschieden. Hier zeigten sich 16% komplette und 14% inkomplette Verschlüsse. Kompletterschlüsse waren sowohl bei der ICP als auch

bei der AICP gegenüber partiellen Verschlüssen die häufigere Komplikation (AICP mit 53%, ICP mit 71%).

Die Gefäßkomplikation der V. lienalis wird dadurch erklärt, dass es anhand der anatomischen Lage der Vene am Pankreas zu einer perivenösen Inflammation kommt, und diese Schädigungen sowohl des intrinsischen als auch des extrinsischen Systems verursacht. Es folgen fibrotische Kompression oder Ödeme. In Betracht können auch Pankreastumore und retroperitoneale Lymphknoten kommen, die Verursacher von Kompression darstellen (91). Meist bleiben diese Thromben symptomlos.

Eine weitere Studie mit einem Patientenkollektiv von 266 CP-Patienten berichtete von einer splenoportalen Obstruktion von 13,2% und einer portavenösen Obstruktion von 5,6% (11). Damit liegen meine Angaben höher als die der Vergleichsstudie. Meist bleiben diese Thrombosen symptomlos. 37% der AICP-Patienten wiesen Gefäßkomplikationen auf. Bei den ICP-Patienten waren es 20%. AICP-Patienten wiesen damit mehr Gefäßkomplikationen auf. Betrachtet man nun die Gefäßkomplikation im Hinblick auf die Ätiologie, so zeigt sich, dass unter AICP-Patienten der größte prozentuale Anteil bei der V. lienalis (mit 62%) und der V. portae (mit 28%) bei der AICP liegt. Bei der ICP waren es bei der V. lienalis 58% und bei der V. portae lediglich 25%. Anders sieht es bei der Gruppe „andere Gefäße“ aus. Hier zeigten sich die meisten Gefäßkomplikationen bei der ICP (ICP 42%, AICP 23%). Eine Signifikanz konnte nicht gezeigt werden. Erklären könnte sich dies anhand der oben genannten übergreifenden Inflammation und der anatomischen Lage der Gefäße. Äthyltoxische Stoffe können nahe dieser Gefäße zu Inflammationen führen, die überspringen können. Um diese These zu bestätigen, wurden AICP-Patienten auf ihre Alkoholmenge und den Zusammenhang mit Gefäßkomplikationen untersucht. Nach der Alkoholmenge wurden drei Gruppen gebildet. Die erste bestand aus Patienten mit einem Tageskonsum von 80-100g pro Tag. Diese Gruppe beinhaltet die meiste Anzahl von Patienten mit Gefäßkomplikationen. Die zweite Gruppe mit 100-200g/Tag wurde mit 28% angegeben und die letzte mit über 200g pro Tag mit 33%. Damit konnte nicht gezeigt werden, dass Patienten mit höherem Alkoholkonsum mehr Gefäßkomplikationen aufweisen. Zu konstatieren ist auch, dass hierbei die Länge des Konsums nicht berücksichtigt wurde. Bei gleicher Gruppenbetrachtung der Lokalisation bei der V. portae zeigten Patienten mit einem Konsum mit 80-100g pro Tag den meisten Anteil

mit 19%, bei der *V. lienalis* mit 33% die „über 200g pro Tag“- Gruppe. Andere Gefäße waren mit 15% ebenso am meisten mit 80-100g pro Tag betroffen.

Bei Beteiligung der *V. portae* kann es zur Ausbildung eines kollateralen Umgehungskreislaufs im Ösophagus wie auch im gastralen Bereich kommen. Hier können Blutungen aus Varizen entstehen. Diese Komplikationen sind zwar selten, können aber eine erheblich lebensbedrohliche Problematik darstellen. Sie werden mit einer Prävalenz von 1,3–6,7% angegeben (51). Eine Studie berichtete ebenso von Blutungen aus Colonvarizen (68). Unabhängig von der Lokalisation wurden 2% Blutungen im Patientenkollektiv beobachtet. Ebenso teilen sich die Blutungen mit 2% zu gleichen Teilen auf AICP- und ICP-Patienten mit 3% auf. Bei der AICP zeigte sich assoziiert mit der Alkoholmenge die meisten Blutungen bei einem Konsum von 80-100g/Tag (mit 15%). Bei zwei Patienten wurde ein Pseudoaneurysma entdeckt.

6.8.6. Diabetes Mellitus

Von einem Typ 3c Diabetes spricht man, wenn dieser mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert ist. Das Hauptmerkmal dieses Diabetes liegt darin, dass sowohl die Insulinproduktion als auch die Glucagonproduktion im Pankreas gestört sind, sodass sich die medikamentöse Einstellung als recht schwierig erweist (74, 63). Man nimmt an, dass Patienten mit einem langen Krankheitsverlauf, wie auch Patienten mit einer operativen Entfernung des Pankreas, einen Typ 3c Diabetes entwickeln. Eine Studie berichtete von einer Zunahme von 83% innerhalb von 25 Jahren nach Feststellung einer CP, sowie von einer Insulinbedarfzunahme von 54%. Des Weiteren wird angegeben, dass das Risiko hauptsächlich durch die distale Ektomie des Pankreas erhöht wird (60). Diese Studie kann auf Grund der geringeren Beobachtungszeit nur begrenzt zum Vergleich herangezogen werden. *Cavallini* (16), dessen Studie nach 24 Jahren Verlaufsbeobachtung beendet war, berichtete ebenso von 41,5 % neuen Diabetespatienten. *Layer et al.* (50) dokumentierte eine Zunahme von 38,1% Erkrankten. In dieser Studie wurden 34% Diabetespatienten erfasst, von denen 60% einen assoziierten Diabetes Typ aufwiesen. Eigene Werte zeigten 83% insulinpflichtige Patienten, wobei hier kein Unterschied zwischen CP-assoziertem und nicht CP-assoziertem-Diabetes gemacht wurde. Bei Betrachtungen zwischen AICP und ICP wurden weniger Diabetesfälle bei Ersteren (36%) als im Letzten (41%) dokumentiert. Beim Vergleich des CP-assozierten Diabetes zeigte sich, wenn auch nur geringfügig (AICP 73% und ICP 40%), das genaue Gegenteil.

6.9. Begleiterkrankungen

Da die CP hauptsächlich eine äthyltoxische Erkrankung darstellt, sind Leberzirrhosen und Steatosis hepatitis keine Seltenheit. Der Ablauf ist wie folgt: Bei Schädigung der Leber entsteht eine Steatosis (Fettleber). Bei weiterem Konsum von Alkohol kann es zu einer Steatosis hepatitis (Leberentzündung) und zuletzt zu einer Leberzirrhose kommen (34). Insgesamt zeigten sich bei 62% des Patientenkollektivs Begleiterkrankungen zu denen die Steatosis hepatis, die Leberzirrhose und der Diabetes mellitus gehört.

Eine prospektive Studie berichtete, dass von 72 Patienten mit Leberzirrhose 19% eine CP erlitten (30). Beide Merkmale, so wie die daraus resultierenden Laborparameter gaben Aufschluss über die Genese des Patienten. Die Fallzahl von Leberzirrhosen lag bei *Cavallini* (16) bei 8,3%. Die eigenen ermittelten Daten fallen 4% höher aus (12%). Niedriger war auch im Vergleich die Alkoholmenge. Während bei *Cavallini* (16) 25% der Patienten einen Konsum von über 200g pro Tag angaben, waren es an der Universitätsklinik Rostock 37%. Dies kann regional bedingt sein (Mecklenburg-Vorpommern) und auch von den gesellschaftlichen Bedingungen abhängen. Als hauptkonsumiertes Getränk der Rostocker CP Patienten wurde Bier angegeben, dicht gefolgt von härteren Spirituosen, wie zum Beispiel Wodka und Schnaps. Eine Steatosis hepatis konnte mit 33% beobachtet werden. Sowohl die Steatosis hepatis (43%), als auch die Leberzirrhose (17%) traten hauptsächlich bei der AICP auf. Dies war zu erwarten, da der Alkoholkonsum solche Begleiterkrankungen begünstigt. Ein signifikanter Unterschied konnte ebenso bei beiden errechnet werden: Leberzirrhose ($p=0,022$) und Steatosis hepatis ($p=0,001$).

6.10. Operationen

Hauptindikation für einen operativen Eingriff stellt die Schmerzsymptomatik dar. Weitere Indikationen sind Pseudozysten, wobei hier nur die Hälfte operativ betreut werden müssen, da sich die Mehrzahl der Pseudozysten spontan zurückbilden (26). Absolute Indikationen sind Größenzunahme der Pseudozysten sowie infektiöse Pseudozysten, Rupturen oder Pseudoaneurysmen (20). Die Empfehlungen gehen soweit, dass ab einer Größe von 5cm^2 ein operativer Eingriff indiziert ist (70).

Insgesamt wurden 24% des Patientenkollektivs operiert. Vergleichstudien wie *Layer et al.* (50) berichten von 40,3%, während *Lankisch et al.* (97, 67) eine Häufigkeit von 27% angibt. Zuletzt konnte *Cavallini* (16) 62,9% Operationen verzeichnen. Somit

kommen die eigenen ermittelten Werte denen von *Lankisch et al.* am nächsten. Widmet man sich den Ätiologien, so zeigen AICP-Patienten sowohl in dieser Studie als auch in zwei weiteren Studien häufigere operative Eingriffe als ICP-Patienten. Eine Ausnahme hierbei stellten die Ergebnisse von *Layer et al.* (50) dar, bei dem ICP-Patienten mehr Operationen als AICP-Patienten beanspruchen: AICP 40% und ICP 42,4%. *Lankisch et al.* zeigte mit einer Quote von 78% in allen hier erwähnten Studien den größten prozentualen Anteil an AICP-Operationen. Nur 22% der ICP-Patienten wurden in seiner Studie operiert. In dieser Studie wurden 26% invasive Eingriffe bei AICP- und 19% bei ICP-Erkrankten vorgenommen. Ein Grund für die Verschiedenheit der ermittelten Daten könnte der Zeitpunkt der durchgeführten Studien sein. Während sich *Layer et al.* und *Cavallini* in einem Zeitraum von 1971-1995 bewegen, sind die eigenen Daten in einem Zeitraum von 2004 bis 2010 entstanden. Durch eine Verbesserung der Diagnostik wird heute, wenn möglich, eine konservative Therapie angestrebt, um Restparenchym des Pankreas weitgehend zu erhalten.

6.11. Operationstechniken

Abhängig von der Operationsindikation und dem klinischen Bild des Patienten kann zwischen fünf verschiedenen Operationstechniken gewählt werden. Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion ist eine gute Operationsmethode zur Schmerzreduktion und stellt im Gegensatz zur Whipple-Operation ein schonendes Operationsverfahren bezüglich des Erhalts der physiologischen Magenentleerung dar. Jedoch ist hier eine höhere Ulzerationsrate zu verzeichnen (73, 91, 11). Mit 37% ist es das zweithäufigste Verfahren dieser Studie. AICP-Erkrankte bilden bei dieser Operationsmethode mit 33% den größten Anteil, dicht gefolgt von 32% ICP-Patienten. Gleich gute Erfolge wie bei der pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion sind bei der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion zu erwarten, die damit eine gute Alternative ist (73). Besonders bei AICP-Patienten, bei denen der Pankreaskopf eine Art „Schrittmacher“ für die Inflammation bildet, konnte in einer Studie mit 504 Probanden eine komplette Schmerzfreiheit von 78,8% erreicht werden (62). Insgesamt wurde bei 41% der 41 operierten Patienten diese Operationstechnik angewendet und stellt damit an der Universität Rostock die am meisten angewendete Operationsmethode bei CP dar. Sie findet hauptsächlich bei der idiopathischen Form

der CP Anwendung: Bei 44% der operierten ICP-Patienten wurde sich für dieses Verfahren entschlossen.

Unter allen operierten ICP-Patienten gab es keine einzige erweiterte Operation inklusive Splenektomie. Die Duodenopankreoektomie wird in eine totale und eine partielle Form eingeteilt. Letzteres wird auch als Whipple-Operation bezeichnet. Hierbei werden der Kopf der Bauchspeicheldrüse, Teile der Gallenwege, die Gallenblase, der Zwölffingerdarm und Teile des Magens entfernt. Eine Studie berichtet von häufiger auftretendem Diabetes mellitus nach dieser Operation (68). Die klassische Whipple-Operation ist mit 7% vertreten. Davon unterzogen sich 7% der AICP- und 17% der ICP-Patienten dieser Operation. Ein weiteres Verfahren ist die Linksresektion, die insgesamt bei 7% des Patientenkollektivs durchgeführt wurde. Bei lediglich 7% der AICP-Patienten und 8% der ICP-Patienten wurde diese Operation angewendet.

6.12. Vergleich Gefäßkomplikationen bezogen auf die Alkoholmenge

In diesem Abschnitt wird versucht, einen Zusammenhang zwischen Alkoholmenge und der Häufigkeit des Auftretens von Gefäßkomplikationen darzustellen. Wie schon oben beschrieben, konnten mehr Gefäßkomplikationen bei AICP als bei ICP-Patienten beobachtet werden ($p=0,019$). So stellt sich die Frage, ob ein erhöhter Konsum ein erhöhtes Risiko darstellt. Beim Aufteilen der AICP-Patienten in drei Gruppen zeigte sich, dass überwiegend Patienten mit einem geringeren Konsum von 80-100g pro Tag Komplikationen aufwiesen. Patienten mit einem höheren Konsum zeigten paradoxerweise eine niedrigere Komplikationsrate (100-200g/Tag (28%) und >200g/Tag (33%)). Sowohl visuell als auch rechnerisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit des Auftretens von Gefäßkomplikationen in Abhängigkeit zum Alkoholkonsum ($p=0,185$). Bei der Lokalisation konnte kein signifikantes Niveau ermittelt werden (siehe Werte Tabelle Nr. 97.). Zusammenfassend konnte die Theorie, dass ein erhöhter Alkoholkonsum zu mehr Gefäßkomplikationen führt, nicht bestätigt werden.

7. Vergleich mit vorangegangenen Studien

In diesem Abschnitt werden die vorigen Arbeiten (29, 20) und ihre Ergebnisse mit denen dieser Arbeit verglichen. Hierbei ist es interessant zu sehen, ob sich durch Hinzufügen von neuen Patienten ein deutlich signifikanterer Unterschied bei AICP- und ICP-Patienten errechnen ließ.

Betrachtet man aus der ersten Arbeit (20) die Patientenverteilung bezüglich der Genese, so vollzieht sich ein Wandel bei der Anzahl von AICP- und ICP-Patienten. Anfangs konnten 73% Patienten mit AICP und 23% mit ICP dokumentiert werden (20). In dieser Arbeit verschob sich die Anzahl zu Gunsten der ICP-Patienten (35%). AICP Probanden konnten nur noch einen Anteil von 61% ausmachen. Eine Erklärung hierfür liefert die subjektiv gesetzte Grenzalkoholmenge von 80g pro Tag. In den ersten beiden Arbeiten wurden Patienten trotz Unterschreiten der Grenze zur AICP-Gruppe gezählt. In dieser Arbeit wurden aufgrund des geringen Konsums diese Patienten der ICP-Gruppe zugeordnet. Hieraus kann hervorgehen, dass sich unter den ICP-Patienten in der aktuellen Arbeit eine Gruppe von Patienten befindet, welche vorher als AICP-Probanden behandelt wurde. Ätiologiegezogene Vergleichszahlen in diesem Abschnitt sind also mit Vorsicht zu betrachten.

Im Laufe der drei Studien konnte ein Anstieg von weiblichen Probandinnen im Patientenkollektiv beobachtet werden. Zu Anfang bestand ein prozentualer Anteil von männlichen Probanden von 93,8% (20), der sich in der zweiten Arbeit auf 90% (95) absenkte. Zuletzt konnten nur noch 87% männliche Probanden dokumentiert werden. Auch ätiologiedifferenziert ergab sich im ICP Bereich ein Anstieg von weiblichen Patientinnen von 17% (29) auf jetzt 21%. Es ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft der Frauenanteil zunehmen wird. Im Gegensatz zur zweiten Arbeit konnte hier ein signifikanter Unterschied zwischen AICP und ICP errechnet werden mit $p=0,011$.

Beim Genusmittelabusus konnte sowohl beim Nikotin als auch beim Alkohol ab der ersten Arbeit ein geringer kontinuierlicher Rückgang verzeichnet werden. Bei einem Nikotinkonsum von anfangs 93,8% (20) wurde jetzt anamnestisch ein Konsum von 87% dokumentiert. Beim Alkoholkonsum konnte dies ebenso beobachtet werden (von 73% (20) auf 67%). Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte ein besseres Verständnis der Bevölkerung für den Zusammenhang zwischen CP und den Risikofaktoren Alkohol und Nikotin sein. Dies spiegelt sich auch in den Alkohol- und

Nikotinabstinenzen nach Diagnosestellung wider. Lediglich 25% (20) waren 2004-2006 bereit, auf Alkohol zu verzichten. In dieser Studie konnten 39% auf den übermäßigen Alkoholkonsum verzichten. Im Gegensatz zur vorigen Arbeit (29) konnte hier ein hochsignifikanter häufigerer Nikotinkonsums bei AICP-Patienten gezeigt werden ($p=0,001$).

Fast jeder Patient aller zusammengefasster Studien entwickelte im Laufe seiner Erkrankung eine Komplikation (97%). Dazu zählen Kalzifikationen, Stenose des D. pancreaticus u.v.m. (siehe Diagramm Nr. 34). Insgesamt konnten in diesem Bereich keine nennenswerten Unterschiede zwischen allen drei Arbeiten verzeichnet werden. Die maximale Abweichung befand sich bei den Pankreasgangdilatationen von 56,3% (20) auf jetzt 52%. Ein Vergleich zwischen AICP und ICP bezüglich deren Komplikationen (mit Ausnahme von Gefäßkomplikationen und Pseudozysten) wurde in den vorigen Arbeiten nicht durchgeführt und kann deswegen nicht besprochen werden. Weiterhin konnten in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede bei den im Diagramm Nr. 34 aufgeführten Komplikationen ermittelt werden. Anders war es bei den Gefäßkomplikationen. Mit $p=0,019$ zeigten sich mehr Gefäßeinengungen/ -verschlüsse bei AICP (37%) als bei ICP (20%) Patienten. Dies wurde bereits in der zweiten Arbeit (29) mit $p = 0,042$, als auch in der ersten Arbeit mit $p=0,029$ ermittelt. Die AICP zeigte bei den Gefäßkomplikationen in allen Arbeiten mehr Verschlüsse gegenüber der ICP in der V. portae von 17,4% (20) auf jetzt 28%. Anders sah es bei der V. lienalis aus, die mit 75% hauptsächlich in der ersten Studie bei ICP-Patienten stenosierte war (20) und seit der zweiten Arbeit bis 58% abnahm. Bei der Lokalisation der Gefäßkomplikationen konnte in keiner Arbeit ein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Insgesamt konnte bei über der Hälfte (62%) des gesamten Patientenkollektivs im Erkrankungsverlauf eine Begleiterkrankung beobachtet werden. Seit Beginn der Studien ab 2004 (20) hatte sich der Wert alleine für die Steatosis hepatis fast verdoppelt (von 32,8% auf 62%). Auch bei der Leberzirrhose stieg der Wert von 14,1% (20) auf 38% an und ein signifikanter Unterschied konnte damit errechnet werden ($p=0,022$). Bezogen auf die Genese konnten mehr Begleiterkrankungen bei der AICP mit 71% als bei der ICP mit 48% eruiert werden. Es zeigte sich eine Signifikanz von $p=0,002$. Ebenso ergab sich bei der Steatosis hepatis ein signifikanter Wert von $p=0,001$, der in der zweiten Arbeit (29) noch bei $p=0,085$ lag.

8. Empfehlungen

Die meisten Langzeitstudien basieren auf einer retrograden Datensammlung. Es existieren nur wenige prospektive Studien, die im Umlauf sind. Die bekanntesten prospektiven Studien wurden Mitte des 20. Jahrhunderts verfasst (86, 16). Das Patientenkollektiv meiner Arbeit zeigt neuere Daten zum Thema „chronische Pankreatitis“. Damit die Daten noch aussagekräftiger werden, sollte das Patientenkollektiv von einer weiteren Arbeit erweitert werden. Wie bereits in der ersten Arbeit angedeutet (20), sollten ebenso die HCP und die Autoimmunpankreatitis bei größeren Patientenzahlen verglichen werden. Leider zeigten sich auch in dieser Arbeit nicht genügend Patienten mit einer solchen Ätiologie, um einen Vergleich anstellen zu können.

Es gestaltete sich recht schwierig, alle Patienten auf den Stationen zu erfassen, die kürzlich einen akuten Schub erlitten haben. Daher sollte nach einer Möglichkeit gesucht werden, alle wichtigen Daten zu dokumentieren. Hier bietet sich die Option des Hausarztes an. Leider sind nicht alle Hausärzte bereit, einen solchen Aufwand zu betreiben und spezielle Informationen in Erfahrung zu bringen. Deshalb ist es von großer Bedeutung, einen gut ausgefüllten Anamnesebogen zur Hand zu haben, in dem, falls möglich, die bisherige Anzahl der akuten Schübe und stationären Aufenthalte erfragt wird. Dies sind Zahlen, die Patienten mit einem langjährigen Verlauf nur noch erraten konnten. Damit bieten speziell diese Fragen eine hohe Fehlerquote.

Ebenso konnten auch Fehlerquellen beim Alkoholkonsum entstehen. Aussagen mussten immer skeptisch betrachtet werden, da die Patienten dazu neigten, eine geringere Konsummenge anzugeben, als es der Wirklichkeit entsprach. So wurde in verschiedenen Anamneseblättern immer eine andere Menge angegeben. Labordiagnostik konnte zwar zu Rate gezogen werden, war aber nicht in der Lage, eine eindeutige Aussage bezüglich der Konsummenge zu machen. Hier wäre eine genauere Möglichkeit der Messung wünschenswert. Der Grenzwert von 80g pro Tag müsste noch mal genauestens überdacht werden. Es ist fraglich, ob dieser Wert wirklich für die Entstehung einer AICP ausreicht. Andere Studien bezogen sich sogar auf nur 50g pro Tag.

9. Zusammenfassung

Die chronische Pankreatitis (CP) bietet ein breites Feld für Studien, da alleine die Pathogenese noch nicht eindeutig geklärt ist. Als dritte Arbeit von zwei vorangegangenen Arbeiten konnte mit einem Patientenkollektiv von insgesamt 172 Probanden gearbeitet werden, welche im Zeitraum von 2004 bis Anfang 2010 die gastroenterologische Station der Universitätsklinik Rostock aufsuchen mussten. Die Arbeit kann in vier Bereiche unterteilt werden. Im ersten Teil werden allgemeine Häufigkeiten in Bezug zum Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Alkohol- und Nikotinabusus sowie Komplikationen dargestellt. Der zweite Teil befasst sich mit dem Vergleich der beiden Ätiologien AICP und ICP. Es folgt ein dritter Teil, in dem versucht wird, einen Zusammenhang zwischen Alkoholmenge und Gefäßkomplikationen herzustellen. Zum Schluss findet eine Diskussion und eine Stellungnahme zu den Ergebnissen früherer Verlaufsbeobachtungen und der beiden vorangegangenen Studien statt (29, 20).

Der allgemeine Teil zeigte einen hauptsächlichen Patientenanteil von AICP (61%) und ICP (35%) Patienten. Im Vergleich zu den beiden vorangegangenen Arbeiten (95, 20) konnte eine Zunahme der ICP-Patienten dokumentiert werden. Grund hierfür stellte die Alkoholgrenze von 80g pro Tag dar, nach der Patienten unter dieser Grenze definitionsgemäß nicht zur AICP zugeordnet wurden, sondern zur ICP. In den vorigen Arbeiten galten sie trotzdem als AICP-Patienten, wodurch die unterschiedlich ermittelten Daten zustande kamen. Dies betraf in den vorigen Arbeiten 14 Patienten. Der Frauenanteil hatte sich seit dem Beginn dieser Studien mehr als verdoppelt, sodass jetzt ein Frauenanteil von 13% verzeichnet werden konnte. Es wird davon ausgegangen, dass auch zukünftig tendenziell ein höherer Frauenanteil dazukommen wird. Ein signifikanter Unterschied zwischen AICP und ICP bezüglich des Frauenanteils konnte errechnet werden mit $p=0,011$, sodass bei der ICP der größere Frauenanteil zu beobachten war.

Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn aller Patienten lag bei $45,2 \pm 1,97$ Jahren mit einem 95 % Konfidenzintervall. Es waren 56% der Patienten zum Krankheitsbeginn zwischen 30 und 50 Jahre alt. Andere Werte ergaben sich bei ICP-Patienten mit einem Durchschnittsalter von $50,2 \pm 4,04$ Jahren, die damit später erkrankten als AICP-Patienten ($43,03 \pm 1,98$ Jahre).

Der Nikotinkonsum wurde anamnestisch mit 87% im gesamten Patientenkollektiv angegeben. Im Vergleich zwischen AICP und ICP zeigte sich ein deutlich signifikanter Unterschied mit $p=0,001$. Somit wird Nikotin hauptsächlich von AICP-Patienten konsumiert.

Gefäßkomplikationen konnten bei 30% der Patienten eruiert werden. Es zeigte sich, dass Alkoholkonsum in sehr engem Zusammenhang zu den Gefäßkomplikationen steht. Die Gefäßkomplikationsrate liegt unter AICP-Patienten signifikant höher als unter ICP-Patienten ($p=0,019$). Aufgrund dieser Tatsache kann davon ausgegangen werden, dass Alkohol ziemlich wahrscheinlich auch die Ursache für Gefäßkomplikationen ist. Quantitativ erhöht sich die Gefäßkomplikationsinzidenz allerdings mit steigender Alkoholmenge nicht. Bereits ein Konsum vom 80-100g pro Tag reicht aus, um in die Gruppe mit den häufigsten Gefäßkomplikationen zu fallen. Bei noch weiter steigenden Konsummengen über 100g pro Tag hinaus sind die Verschlussraten paradoxerweise sogar zum Teil rückläufig. Ebenso sind die Konsummengen unter Patienten mit Gefäßverschlüssen statistisch nicht signifikant höher als unter komplikationsfreien Patienten. Die Daten der Verschlusslokalisierung lassen keine Schlüsse auf statistisch signifikantem Niveau zu. Allerdings lässt sich sagen, dass, sofern Alkohol konsumiert wird, die V. lienalis unabhängig von der Höhe des Konsums am häufigsten betroffen ist. Auch bei ICP-Patienten ist die V. lienalis das am häufigsten betroffene Gefäß. Hier zeigt sich aber insgesamt ein verteilteres, multilokuläres Verschlussbild mit häufigem Befall von mehreren Gefäßen. Insgesamt war die V. lienalis bei 19% aller CP-Patienten verschlossen. Dies wird vorwiegend durch die anatomische Nähe des Gefäßes erklärt.

Zuletzt wurden Begleiterkrankungen betrachtet die zu 62% im Patientenpool vertreten waren. Bezogen auf die Genese zeigten AICP-Probanden mehr Begleiterkrankungen mit einer Signifikanz von $p=0,002$. Ebenso konnten der Steatosis hepatis und die Leberzirrhose bei der AICP öfter beobachtet werden (Steatosis hepatis $p=0,001$ und Leberzirrhose $p=0,022$).

10. Thesen zur Dissertation

1. Ziel dieser Arbeit ist es, eine vorhandene Datenbasis von Patienten mit chronischer Pankreatitis zu erweitern, um bei größeren Patientenzahlen exaktere Aussagen über diese Erkrankung zu gewinnen und die Basis für eine Langzeitbeobachtung zu erweitern. Hierfür wurden bei 55 Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis im Zeitraum von 2008 bis 2010 prospektiv und zum geringen Teil retrospektiv Daten erfasst.
2. Die eruierten Daten wurden mit zwei vorigen Arbeiten zusammengelegt. Diese Arbeiten basieren auf Beobachtungen aus der Zeit von 2004 bis 2008.
3. Die Datenerfassung fand anhand eines standardisierten Fragebogens statt. Dieser wurde auch in den vorangegangenen Arbeiten verwendet.
4. Die ermittelten Daten wurden in das Programm Microsoft Excel übertragen. Das Erstellen von Diagrammen fand ebenso mit Microsoft Excel statt. Die statistische Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen erfolgte mit SPSS. Der Chi-Quadrat-Test, die Yates-Korrektur und der U-Test kamen hier zur Anwendung.
5. Insgesamt lag der Mittelwert des Erkrankungsbeginns in dieser Studie bei $45,2 \pm 2,0$ Jahren (95% Konfidenzintervall).
6. Bei der Geschlechterverteilung zeigten sich ein überwiegender Männeranteil von 87% und ein Frauenanteil von 13%.
7. Ein hoher Genussmittelabusus konnte bei 67% (bezüglich Alkoholkonsum) bzw. bei 87% (bezüglich Nikotinkonsum) der Patienten dokumentiert werden.
8. In einem zweiten Schritt erfolgte ein Vergleich zwischen idiopathischer und alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis.
9. Die AICP stellte mit 61% den größten Patientenanteil dar ($n = 105$). Die zweithäufigste Ursache war mit 35% die ICP ($n = 61$).
10. Im Vergleich zwischen der AICP und der ICP zeigten sich signifikante Unterschiede. Einer dieser Unterschiede betrifft die Geschlechtsverteilung. Bei der ICP konnte ein signifikant höherer Frauenanteil mit $p=0,011$ ermittelt werden.
11. Bei AICP-Patienten konnte mit $p=0,001$ im Vergleich zu ICP-Patienten ein höherer Nikotinkonsum festgestellt werden.

12. Gefäßkomplikationen traten mit $p=0,019$ bei AICP-Patienten signifikant häufiger auf als bei ICP-Patienten.
13. Begleiterkrankungen wie Steatosis hepatis und Leberzirrhose wurden ebenso häufiger bei der AICP beobachtet ($p=0,001$ und $p=0,022$).
14. Hinsichtlich des Erkrankungsbeginns zeigte sich, dass AICP-Patienten hauptsächlich im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (Mittelwert $43,03 \pm 1,98$ Jahre) erkranken, während sich bei ICP-Patienten im höheren Alter (Mittelwert $50,2 \pm 4,04$ Jahre) eine chronische Pankreatitis manifestiert ($p=0,001$).
15. Unter den AICP-Patienten wurde dem durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum schließlich die Häufigkeit von Gefäßkomplikationen gegenüber gestellt.
16. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Alkoholmenge und der Häufigkeit des Auftretens von Gefäßkomplikationen bei AICP-Patienten festgestellt werden.
17. Im Vergleich zu den beiden vorigen Arbeiten konnten in einigen Bereichen signifikante Unterschiede zwischen AICP- und ICP-Patienten dank eines größeren Patientenkollektivs ermittelt werden. Die Bereiche beziehen sich auf die Geschlechtsverteilung sowie Steatosis hepatis und Leberzirrhose.
18. Diese Arbeit liefert die Grundlage für eine weiterführende Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer Pankreatitis.

11. Quellenangabe

1. Ammann R W, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G.: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* (1984) 86:820-828.
2. Ammann R W, Heitz PhU, Klöppel G.: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinico-morphological long-term-study. *Gastroenterology* (1996) 111: 224-231.
3. Ammann R W, Muellhaupt B.: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* (1999) 116:1132-1140.
4. Ammann R W, Muench R, Otto R, Buehler H, Freiburghaus A U, Siegenthaler W.: Evolution and regression of pancreatic calcification in chronic pancreatitis. A prospective long-term study of 107 patients. *Gastroenterology*. (1988) 95(4):1018-28.
5. Ammann R W.: Chronic pancreatitis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* (1990) 19: 905-14.
6. Ammann R W.: Die idiopathische »juvenile« chronische Pankreatitis. Zum Problem der Beziehungen zwischen idiopathischer und alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis. *Dtsch med Wochenschr* (1976) 101(49): 1789-1794.
7. Ammann R W.: Zurich workshop on alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* (1998) 23:81-82.
8. Audrézet M P, Chen J M, Le Maréchal C, et al.: Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* (2002) 10:100-6.
9. Bagul A, Siriwardena A.: Evaluation of the Manchester Classification System for Chronic Pancreatitis, *JOP. J Pancreas* (2006) 7:390-396.
10. Benini L, Caliri S, Vaona B, Brocco G, Micciolo R, Rizzotti P, Fioretta A, Castellani G, Cavallini G, Scuro L A.: Variations in time of serum pancreatic enzyme levels in chronic pancreatitis and clinical course of the disease. *Int J Pancreatol* (1991) 8:279-287.
11. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Yund M, 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* (2011) 37:340-346.
12. Bertschinger P, Bühler H: Chronische Pankreatitis. *Schweiz Med Forum* (2004) 4:72–76.
13. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora S S, Landt O, Kage A, Becker M, Witt H.: Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterol* (2002) 123:1020-1025.
14. Braxel C, Versieck J, Lemey G, Vanballenberghe L, Barbier F: Alpha1-antitrypsin inpancreatitis. *Digestion* (1982) 23:93-96.

15. Catalano M F, Lahoti S, Geenen J E, Hogan W J.: Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *GIE* (1994-1995) 48:11-17.
16. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori P, Filippini M.: Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* (1998) 33: 880-889.
17. Clain J E, Pearson R K.: Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* (1999) 79: 829-45.
18. Cohn J A, Friedman K J, Noone P G, Knowles M R, Silverman L M, Jowell P S.: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Engl J Med* (1998) 339:653-658.
19. DiMagno M J, DiMagno E P: Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol* (2010) 26(5):490-498.
20. Ehler J M.: Analyse des Krankheitsverlaufes von Patienten mit chronischer Pankreatitis. Dissertation, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie, der Universität Rostock (2007) 1-104.
21. Etemad B, Whitcomb D C.: Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. *Gastroenterology* (2001) 120: 383-7236.
22. Evans, Jonathan S, George, Donald E, Barwick, Kenneth W, Lafer, Dennis, J.: Crohn's Disease Presenting As Chronic Pancreatitis With Biliary Tract Obstruction. *JPGN* (1996) 22:384-388.
23. Foitzik T, Buhr H J.: Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* (1997) 68: 855-864.
24. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H.: Die innere Medizin. In Referenzwerk für den Facharzt. (2007) 11:588-589.
25. Glaser J, Esser J, Holtmannspötter K.: Sonographic Visualisation of the Pancreatic Duct before and after Secretin Stimulation: An Aid in Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Mendely* (1985) 6(2):106-109.
26. Grözinger K H, Dallenbach F, Heisler H.: *Korrelationen zwischen chronischen und malignen Pankreaserkrankungen*. Langenbeck's. *Archives of Surgery* 326:47-61.
27. Haber P S, Wilson J S, McGarity B H, Hall W, Thomas M C, Pirola R C.: 1 antitrypsin phenotypes and alcoholic pancreatitis. *Gut* (1991) 32:945-948.
28. Hammer J, Hammer H F, Schöfl R.: Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz – Empfehlung zur Diagnosestellung und Therapie in der Praxis Teil I: Epidemiologie, Klinik und Diagnostik. *J. Gastroenterol.Hepatol.Erkr.* (2006) 4 (1):7-11.
29. Härtwig S.: Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der chronischen Pankreatitis. Dissertation, Klinik für Innere Medizin. Abteilung Gastroenterologie der Universität Rostock (2010) 1-85.
30. Hastier P, Buckley M, Francois E, Peten E M, Dumas R, Caroli-Bosc F X, Delmont J P.: A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *ASGE* (1999) 49:705-709.

31. Heiko W, Werner L, Hans C H, Martin C, Andreas K, Ulrich L, Olfert L, Michael B.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics* (2000) 25:213–216.
32. Herold G et al.: In *Innere Medizin :Chronische Pankreatitis*. (2010) 6:485-487.
33. Imoto M., DiMagno, Eugene P.: Cigarette Smoking Increases the Risk of Pancreatic Calcification in Late-Onset But Not Early-Onset Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Pancreas journal of n uroendocrine tumors and pancreatic diseases and sciences* (2000) 21:115-119.
34. Jay H. Lefkowitz: Morphology of Alcoholic Liver Disease. *JAMA Clinics in Liver Disease* (2005) 9:37-53.
35. Jonathan A C, Kenneth J F, B.A., Peadar G, Noone M D., Michael R K, Lawrence M S, Paul S J.: Relation between Mutations of the Cystic Fibrosis Gene and Idiopathic Pancreatitis. *J Med* (1998) 339:653-658.
36. Keikawus Arasteh, Hanns-Wolf Baenkler und Christiane Bieber: In *Duale Reihe:Innere Medizin*; (2009) 2:642-643.
37. Keith J L.: Chronic Pancreatitis. *MedIND journals* (2006) 73:907-909.
38. Keller J, Kahl M, Rosien U, Layer P, Layer U.: Chronische Pankreatitis. In *Praktische Gastroenterologie* (2008) 3:581-585.
39. Keller J, Layer P.: Idiopathic chronic pancreatitis. *Cl Gastroenterology* (2008) 22:105-113.
40. Kondo T, Hayakawa T, Noda A, Ito K, Yamazaki Y, Iinuma Y, Okumura N, Akira Sakakibara, Ribun Mizuno und Satoru Naruse: *Follow-up study of chronic pancreatitis*. *Journal of Gastroenterol* (1981) 16:46-53.
41. Lankisch P G, Fuchs K, Peiper H J, Creutzfeldt W: Pancreatic function after drainage or resection for chronic pancreatitis. Mitchell C J, Kelleher J.: Pancreatic disease in clinical practice. *Dtsch Arztebl* (1981) 362-369.
42. Lankisch P G, Fuchs K, Schmidt H, Peiper H J, Creutzfeldt W.: Ergebnisse der operativen Behandlung der chronischen Pankreatitis mit besonderer Berücksichtigung der exokrinen und endokrinen Funktion. *Dt Med Wochenschr* (1975) 100:1048-1060.
43. Lankisch P G, Koop H, Winckler K, Kaboth U.: α 1-antitrypsin in pancreatic diseases. *Digestion* (1978) 18:138-140.
44. Lankisch P G, Layer P.: Chronische Pankreatitis, Update: Diagnostik und Therapie. *Dt Ärztebl* (2000) 33:A2171-A2172.
45. Lankisch P G, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W.: Natural course in chronic pancreatitis. *Digestion* (1993) 54:148-155.
46. Lankisch P G.: Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis aus Sicht des Internisten. *Dtsch.Arztebl.* (1999) 96:A623-A624.
47. Lankisch P G.: Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* (2001) 1: 3-14.
48. Lankischa P G, Happea A L, Ottob J, Creutzfeldta W.: Natural Course in Chronic Pancreatitis Pain, Exocrine and Endocrine Pancreatic Insufficiency and Prognosis of the Disease. *Digestive Diseases and Sciences* (1993) 54:148-155.
49. Layer P, Keller J.: Pancreatic Enzymes: Secretion and Luminal Nutrient Digestion in Health and Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* (1999) 28:3-10.

50. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain J E, Bakken L J, DiMagno E P.: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* (1994) 107(5):1481-7.
51. Leder G, Klein S, Buttenschoen K, Henne-Bruns: Chronische Pankreatitis – seltene Komplikationen: von chronisch-onkologisch bis zur akuten Hämorrhagie. . J. *Gastroenterol.Hepatol.Erkr.* (2007) 5(4):13-21.
52. Lieb J D, Draganov P V.: Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* (2008) 14(20):3149-3158.
53. Lin L F, Huanga P T, Ho K S, Nien J.: Autoimmune Chronic Pancreatitis. *J Chin Med Assoc* (2008) 71: 14-22.
54. Löser C, Möllgaard A, Fölsch U R.: Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* (1996) 39:580-586.
55. Magid E., Horsing M, Rune S J.: On the Quantitation of Iso-Amylases in Serum and the Diagnostic Value of Serum Pancreatic Type Amylase. *Chronic Pancreatitis* (1977) 12:621-627.
56. Mahlke R, Lübbers H, Lankisch P G.: Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis. *Der Chirurg* (2005) 45:145-156.
57. Maisonneuve P, Lowenfels A B, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch P G, Andersen J R, DiMagno E P, Andrén-Sandberg Å, Domellöf L, Frulloni L, Ammann R W.: Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* (2005) 54:510-514.
58. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill: Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) F508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *Gut* (2001) 48:70-74.
59. Malfertheiner P, Peter M, Junge U, Ditschuneit H.: Der orale Pankreasfunktionstest mit FDL in der Diagnose der chronischen Pankreatitis. *J Mol Med* (1983) 61:193-198.
60. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al.: Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* (2000) 119:1324-32.
61. Manfred V S ,Stephan T.: Grundlagen Diagnostik Therapie In : Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. (2005) 2:217.
62. Minoti V, Wilson J S, Korsten M A.: Alcohol-Related Pancreatic Damage.NIAAA (1997) 1:14-15.
63. MössnerJ, Keim, V, Niederau C, Büchler M, Singer M, Lankisch P G, Göke B.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis, Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *B. Gastroenterol* (1998) 36:359–367.
64. Müllhaupt B, Truninger K, Ammann R W.: Impact of Etiology on the Painful Early Stage of Chronic Pancreatitis: A Long-Term Prospective Study. *Z Gastroenterol Bd.* (2005) 43:1293-1302.
65. Noone P G, Zhou Z, Silverman L M, et al.: Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* (2001) 121:1310-9.
66. Obideen K MD: Chronic Pancreatitis, (2009) 15(38):4737-40.

67. Papachristou G I, Whitcomb D C.: Etiopathogenesis of chronic pancreatitis: a genetic disease with some precipitating factors? In: Dominguez-Munoz JE (ed). *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons* (2005) 192–200.
68. Pramod K G, Tandon R K: Survey on chronic pancreatitis in the Asia–Pacific region. *JGHF* (2004) 19:998–1004.
69. Rahden B H A.: Endoskopische versus chirurgische Therapie bei chronischer Pankreatitis Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie. *Der Chirurg* (2007) 78:379-380.
70. Raithel M, Dormann H, Farnbacher M, Weidenhiller M, Hahn E G, Schneider H T.: Stimulation of Immunoglobulin E production in chronic pancreatitis by alcohol consumption and exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterol* (2001) 39(4): 269-276.
71. Riccardo M, Vincenzina L., Benedetta G, Gabriella Bi, Amorino, Vecchioli, Giulia M, et al.: Idiopathic Chronic Pancreatitis in Children MR Cholangiopancreatography after Secretin Administration. *Radiology* (2002) 224:675-682.
72. Richter A, Wendl K, Post S, Trede M.: Operationsindikationen bei chronischer Pankreatitis. *chir.praxis* (2000) 57:47-56.
73. Ridwelski K, Meyer F, Fahlke J, Kasper J, Roessner A, Lippert H.: Stellenwert von Cytokeratin- und CA19–9-Antigen im immunhistologischen Nachweis disseminierter Tumorzellen in Lymphknoten beim Pankreascarcinom. *Der Chirurg* (2001) 72: 920-926.
74. Riemann J F, Fischbach W, Galle P R: In *Gastroenterologie :Klinik Diagnostik und konservative Therapie der chronischen Pankreatitis.* (2010) 2:1844-1868.
75. Sahai A V, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky P R, Cunningham J T, van Velse A, Hawes R H.: Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *GIE* (1998) 48:18-25.
76. Sahel J, Sarles H.: Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig Dis Sci* (1979) 24: 897-905.
77. Sarner M, Cotton P B.: Classification of pancreatitis. *Gut* (1983) 756-759.
78. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien P A.: Evidencebased pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg*: (2002) 236:137-148.
79. Schneider A, Matthias J L, Manfred V S.: The Mannheim classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Gastroenterol* (2007) 42:101–119.
80. Schoenberg M H, Schlosser W, Beger H G.: Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis. *Dt Ärztebl* (1999) 10:A-623–631.
81. Schöfl R, Hammer H, Hammer: Chronische Pankreatitis: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Teil III: Endoskopische und chirurgische Therapie. *J. Gastroenterol.Hepatol.Erkr.* (2006) 4 (3):5-9.
82. Schultis K, Wagner E, Voßköhler E.: Die Bedeutung der Lipasebestimmung im Serum zur Erkennung akuter und chronischer Pankreas-Erkrankungen. Significance of lipase measurement in serum for the diagnosis of acute and chronic pancreatic disease. *Dtsch med Wochenschr* (1973) 98(8): 364-374.

83. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al.: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Engl J Med* (1998) 339:645-52.
84. Stevens T, Conwell D L, Zuccaro G.: Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Development. *Am J Gastroenterol.* (2004) 99(11):2256-70.
85. Sutton R.: Autoimmune pancreatitis also a Western disease, *Gut* (2005) 54:581-583.
86. Tandon R K, Sato N, Garg P K.: Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* (2002) 17:508–18.
87. Uhl W, Anghelacopoulos S E, Friess H, Büchler M W.: The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion* 60:23-31.
88. Uhlmann D, Ludwig S, Geißler F, Tannapfel A, Hauss J, Witzigmann H.: Importance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of pancreatitis. *Zentralbl Chir* (2001) 126: 873-78.
89. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J.: Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 6:1225-1231.
90. Volker K.: Chronische Pankreatitis. *Gastroenterologie* (2005) 1(1): 33-47.
91. Weber M S, Ridders L F.: Splenic Vein Thrombosis and Gastrointestinal Bleeding in Chronic Pancreatitis. *World Journal of Surgery* 27 (2003) 27:1271-127.
92. Williamson B, Strum: Abstinence in Alcoholic Chronic Pancreatitis: Effect on Pain and Outcome, *Journal of Clinical Gastroenterology* (1995) 20:1-90.
93. Witt H, Kage A, Luck W, Becker M.: 1 -antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* (2002) 37:356-359.
94. Witt H, Luck W, Becker M, Böhmig M, Kage A, Truninger K, Ammann RW, O'Reilly D, Kingsnorth A, Schulz H U, Halangk W, Kielstein V, Knoefel W T, Teich N, Keim V.: Mutation in the SPINK 1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis, *JAMA* (2001) 285:2716-2717.
95. Witt H, Luck W, Becker M.: A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* (1999) 117:7-10.
96. Witt H, Luck W, Hennies H C, Claßen, Kage A, Laß U, Landt O, Becker M.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genet* (2000) 25:213-216.
97. Witzigmann H, Geissler F, Uhlmann D, Fangmann J, Kohlhaw K, Tannapfel A, Ludwig S, Hauss J.: Chirurgische Therapie der Folgezustände der chronischen Pankreatitis. *Zentralbl.Chir* (2001) 126:889-96.
98. Yingsong L, Akiko T, Tetsuo H, Michio O, Yoshiyuki O.: Cigarette Smoking as a Risk Factor for Chronic Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas journal of n uroendocrine tumors and pancreatic diseases and sciences* (2000) 21:109-114.

12. Abkürzungsverzeichnis

AICP	alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
ALAT	Alaninaminotransferase
AuPa	Autoimmunpankreatitis
AP	alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
CP	chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
D. chol.	Ductus choledochus
D. pancr.	Ductus pancreaticus
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatiko-Graphie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCP	hereditäre chronische Pankreatitis
ICP	idiopathische chronische Pankreatitis
MRCP	Magnetresonanz Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
SPINK	Serin-Proteasen-Inhibitor vom Kasal-Typ
u.v.m.	und viele mehr
V.	Vena
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

13. Danksagung

Professor Emmrich danke ich für die Vergabe des Themas und seiner Betreuung während der Datensammlung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Liebe für das Ermöglichen der Weiterführung meiner Doktorarbeit nach dem unerwarteten Tod von Professor Emmrich.

Nicht zu vergessen ist das Archivpersonal, das mir alle benötigten Akten zur Verfügung stellte.

Auch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten, und meinem Bruder bin ich für das Korrekturlesen zu Dank verpflichtet.

Ich danke Philipp Nentwig für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse mit dem Programm SPSS.

14. Selbstständigkeitserklärung

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

Rostock, den

Unterschrift