

**Die M-ANNHEIM Klassifikation der chronischen  
Pankreatitis: ein multifaktorielles System, das  
Ätiologie, klinische Schweregrade und unterschiedliche  
Stufen der Krankheit vereint**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
vorgelegt von: Mona-Kristin Anneliese Ingelore Hantelmann  
aus: Braunschweig

Gießen 2014

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik III und Poliklinik  
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Schäffler  
der Universitätsklinikum Gießen & Marburg GmbH  
Standort: Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Hardt
2. Gutachter: Prof. Dr. Gattenlöhner

Tag der Disputation: 27.11.2014

*Meiner Familie und Mirka in Liebe und Dankbarkeit gewidmet*

*Always take the scenic route*



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Historische Betrachtung des Pankreas.....	3
2.2	Bisherige Klassifikationen der Pankreatitis .....	4
2.2.1	Marseille-Klassifikation von 1963 .....	4
2.2.2	Cambridge-Klassifikation von 1983 .....	5
2.2.3	Revidierte Marseille-Klassifikation von 1984 .....	6
2.2.4	Marseille-Rom-Klassifikation von 1988.....	6
2.2.5	Klinische Stadien der chronischen Pankreatitis von 1994.....	7
2.2.6	Klassifikationen der Japan Pancreas Society und des Zürich Workshops 1997 .....	7
2.2.7	TIGAR-O 2001 .....	8
2.2.8	ABC-Klassifikation 2002.....	8
2.2.9	Manchester-System von 2006.....	9
2.2.10	Vergleich der bisherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis... 9	
2.3	Einzelne Aspekte der M-ANNHEIM Klassifikation .....	11
2.3.1	Erstdiagnose und Dauer der Erkrankung.....	11
2.3.2	Risikofaktoren .....	11
2.3.3	Punktesystem der M-ANNHEIM Klassifikation.....	16
2.3.4	Schmerzen und Behandlung .....	19
2.3.5	Stents und Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie.....	20
2.3.6	Komplikationen.....	20
2.3.7	Chirurgische Eingriffe .....	21
2.3.8	Insuffizienz des Pankreas .....	21
2.3.9	Bildgebende Verfahren und Laborwerte .....	22
2.3.10	Persönliche Pankreatitis Historie .....	28
2.3.11	Modifizierte Zürich-Klassifikation .....	28
3	Material und Methoden.....	30
3.1	Entwicklung der Klassifikation .....	30
3.2	Severity Index .....	30
3.3	Klinische Einstufung nach M-ANNHEIM .....	31
3.4	Patienten.....	32
3.5	Statistische Datenauswertung und Grafikerstellung .....	34
3.6	Ethikvotum .....	34

4	Ergebnisse .....	35
4.1	Statistische Datenauswertung .....	35
4.1.1	Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Klassifikation .....	35
4.1.2	Alter bei Diagnosestellung und Krankheitsdauer .....	35
4.1.3	Risikofaktoren nach M-ANNHEIM .....	37
4.1.4	Schmerzen und Schmerzkontrolle .....	44
4.1.5	Duct-Stenting und extrakorporale Stoßwellenlithotripsie.....	46
4.1.6	Komplikationen.....	46
4.1.7	Operationen am Pankreas .....	49
4.1.8	Insuffizienz des Pankreas .....	49
4.1.9	Bildgebung im Zusammenhang mit M-ANNHEIM.....	50
4.1.10	Bilirubin .....	52
4.1.11	Persönliche Pankreatitis Historie.....	52
4.1.12	Level des Severity Index .....	53
4.1.13	M-ANNHEIM Stufe .....	54
4.2	Klinische Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation .....	56
5	Diskussion.....	64
5.1	Allgemeines .....	64
5.2	Die M-ANNHEIM Klassifikation im Vergleich zu vorherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis.....	64
5.3	Praktikabilität der M-ANNHEIM Klassifikation im Klinikalltag .....	68
5.4	Nachbemerkungen.....	69
6	Zusammenfassung.....	70
7	Abkürzungsverzeichnis .....	72
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	74
8.1	Verzeichnis der Tabellen.....	74
8.2	Verzeichnis der Abbildungen.....	74
9	Literaturverzeichnis .....	76
10	Anhang .....	82
11	Publikationen aus dieser Arbeit.....	83
12	Ehrenwörtliche Erklärung.....	84
13	Danksagung .....	85



## 1 Einleitung

Die chronische Pankreatitis ist eine andauernde, progrediente, entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Charakterisiert ist sie durch abdominelle Schmerzen, rezidivierende Episoden akuter Pankreatitisschübe und eine irreversible fibrotische Umwandlung des Pankreasparenchyms. Letztendlich kommt es zu einem exokrinen und endokrinen Funktionsverlust des Organs [23, 40].

Es gibt diverse Klassifikationen der chronischen Pankreatitis, die dabei helfen sollen, diese vielschichtige Krankheit anhand von bestimmten Gesichtspunkten einzuordnen. Je nach Entstehungsjahr reflektieren diese Klassifikationen das Wissen und die Erfahrung der Pankreatologen zum jeweiligen Zeitpunkt der Geschichte. Allerdings beinhaltet keines dieser Klassifikationssysteme die Möglichkeit, die chronische Pankreatitis klinisch einzuordnen und in ihrer Komplexität und Dynamik zu erfassen. Aus diesen Gründen ist ein neues System geschaffen worden. Ähnliche Klassifikationen werden bereits bei Morbus Crohn und Leberkrankheiten verwendet.

Das M-ANNHEIM Klassifikationssystem ist ein einfaches, objektives und nicht-invasives Mittel zur Beurteilung der chronischen Pankreatitis. Es beinhaltet die Ätiologie, unterschiedliche Stufen der Krankheit und klinische Schweregrade.

M-ANNHEIM steht dabei für die **m**ultiplen Risikofaktoren, die zu der Entstehung einer chronischen Pankreatitis beitragen können: **A**lkohol, **N**ikotin, **N**utrition, **H**eredität, Gangunregelmäßigkeiten (**e**fferent pancreatic duct factors), Immunologie und metabolische bzw. verschiedenartige Faktoren (**m**iscellaneous and rare metabolic factors). Die M-ANNHEIM Klassifikation macht den Einfluss und die Interaktion der verschiedenen Risikofaktoren deutlich. Zusätzlich sorgt sie für eine bessere interinstitutionelle Vergleichbarkeit der Patienten und Patientinnen (im Folgenden wird aus Gründen der Praktikabilität von „Patienten“ gesprochen, dieses schließt männliche und weibliche Patienten mit ein) mit chronischer Pankreatitis [40].

Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung werden 100 Patienten der Justus-Liebig-Universität Gießen entsprechend der M-ANNHEIM Klassifikation eingeordnet, um den klinischen Nutzen dieser Klassifikation zu evaluieren. Eingeschlossen werden Patienten bei denen Hinweise auf eine Pankreatitis vorliegen oder zu einem früheren Zeitpunkt vorgelegen haben. Anhand von pathologischen Ergebnissen in Pankreasfunktionsuntersuchungen werden die Patienten ermittelt, die für den

Einschluss in die Studie in Betracht kommen. Aus den Patientenakten werden im Anschluss retrospektiv erstmaliges Auftreten und Dauer der Krankheit, Risikofaktoren, Art und Behandlung der Schmerzen, endoskopische und chirurgische Interventionen, Komplikationen und laborchemische und bildgebende Aspekte entnommen und mit Hilfe eines Punktesystems gewichtet. Mit Hilfe dieser Punkte erfolgt die Erstellung eines Severity Index und somit die Zuordnung zu einer M-ANNHEIM Stage (I bis IV mit Unterstufen).

Nachdem dies erfolgt ist, werden die Ergebnisse aus Gießen anonymisiert in eine Tabelle mit anderen Patienten aus Deutschland und anderen Ländern Europas eingefügt. Somit besteht die Möglichkeit, die verschiedenen Risikofaktoren und deren Auswirkungen interinstitutionell zu vergleichen und bezüglich ihres Schweregrades zu beurteilen.

Die Fragestellung ist dabei folgende: Kann die M-ANNHEIM Klassifikation die chronische Pankreatitis im Gegensatz zu den vorherigen Klassifikationen in ihrer Komplexität und Dynamik erfassen und ist sie zugleich klinisch praktikabel?

Nachfolgend wird zunächst die Geschichte der Pankreatitis im Allgemeinen und der chronischen Pankreatitis im Speziellen dargelegt. Die verschiedenen, bis zum heutigen Zeitpunkt relevanten, Klassifikationssysteme werden vorgestellt, erläutert und miteinander verglichen. Daraufhin wird die Vorgehensweise bei der Anwendung des M-ANNHEIM Klassifikationssystems erklärt. Im Anschluss erfolgt die Vorstellung der Ergebnisse anhand einiger ausgewählter Beispiele. Abschließend wird das neue System in der Diskussion evaluiert und es erfolgt die Zusammenfassung der Erkenntnisse.

## 2 Literaturübersicht

In der vorliegenden Literaturübersicht wird das Pankreas zunächst historisch betrachtet. Im Anschluss erfolgt die Vorstellung unterschiedlicher Pankreatitis-Klassifikationen in chronologischer Reihenfolge und deren Vergleich miteinander. Abschließend werden die einzelnen Aspekte der M-ANNHEIM Klassifikation genauer erläutert.

### 2.1 Historische Betrachtung des Pankreas

Wenn nicht anders vermerkt, basieren die Informationen dieses Abschnitts auf folgender Quelle: Modlin IM, Hults C, Kidd M, Hinoue: A historical and critical appraisal of chronic pancreatitis. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P (Eds) Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK 2002 [30].

Die Erstbeschreibung des Pankreas erfolgte durch babylonische Rabbis. Sie erkannten eine Struktur, die sie als „Finger der Leber“ bezeichneten. Der Name Pankreas entstand aus den griechischen Worten pán = gesamt und kréas = Fleisch und wurde von Rufus von Ephesos eingeführt (ca. 100 n. Chr.).

Die Funktion des Pankreas blieb bis zum Jahr 1659 weitestgehend unbekannt. Vorher hatte es bereits einige anatomische Beschreibungen des Organs gegeben, zum Beispiel durch Herophilus von Chalkedon (ca. 310 v. Chr.). Aristoteles, Galenos und auch Andreas Vesalius sprachen dem Pankreas eine Schutzfunktion für die umliegenden Gefäße und Organe zu.

1642 entdeckte Johann Georg Wirsung den Pankreasgang und nannte ihn **Ductus Wirsungianus** (DW). Wirsung hielt diesen Gang jedoch für ein Lymphgefäß.

Nachdem Franziskus Sylvius und sein Schüler Reignier de Graaf 1659 durch Versuche an Hunden das Pankreas erstmals mit der Verdauung in Verbindung brachten und somit das wissenschaftliche Interesse weckten, sorgte Johann Conrad Brunner 1682 durch seine Aussage, dass das Pankreas nicht lebensnotwendig sei, für eine erneute Stagnation auf dem Gebiet der Pankreasforschung. Diese war jedoch nicht von Dauer. Noch bevor Thomas Cawley 1788 den Zusammenhang zwischen Diabetes und einer

Pankreatitis herstellte, entdeckte Abraham Vater die Papilla duodeni major und Giovanni Domenico Santorini benannte den Ductus Santorini.

Im frühen 19. Jahrhundert schilderten Pemberton, Schmackpfeffer und Kuntzmann klinische Symptome pankreatischer Erkrankungen wie Abmagerung und Steathorrhoe. Wilhelm Kühne gelang es erstmals Trypsin zu beschreiben, Marcet entdeckte die Lipase und Claude Bernard analysierte, zwischen 1849 und 1856, die Funktion des Pankreas in den Verdauungsabläufen.

Ende des 19. Jahrhunderts, beziehungsweise Anfang des 20. Jahrhunderts, wurden die akute und die chronische Pankreatitis bezüglich ihrer Ursachen von Friedreich, Claasen, Fitz und Opie erstmalig genauer beschrieben. Friedreich und Claasen erkannten die wichtige Rolle von Alkohol im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Pankreatitis. Fitz, der mit Claasen studiert hatte, definierte die Zeichen und Symptome der Pankreatitis und unterschied diese in eine hämorrhagische, gangränöse und suppurative Form. Opie erkannte den Stellenwert der Cholelithiasis als Ursache der Pankreatitis.

1946 gelang es Comfort anhand von 29 Fallberichten, die Ätiologie, die klinischen Merkmale und den Verlauf der Krankheit darzustellen und dadurch, unter anderem den Zusammenhang zwischen Alkohol und der chronischen Pankreatitis zu beweisen [12].

Durch die kontinuierliche Verbesserung der vorhandenen bildgebenden Verfahren ist die Diagnostik und Therapie pankreatischer Erkrankungen heute einfacher als früher, den Goldstandard stellt jedoch nach wie vor die durch William S. McCune 1968 eingeführte endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) dar. Diese ist auch in einigen der folgenden Klassifikationen ein wichtiges Element.

## **2.2 Bisherige Klassifikationen der Pankreatitis**

### **2.2.1 Marseille-Klassifikation von 1963**

Die erste Klassifikation der Pankreatitis entstand 1963 in Marseille. Es wurden vier Formen der Pankreatitis unterschieden: die akute Pankreatitis, die rezidivierende Pankreatitis, die sowohl akut, als auch chronisch sein kann, und die primär schmerzlose chronische Pankreatitis ohne erkennbare Krankheitsschübe.

Die akuten Formen der Pankreatitis zeichnen sich durch eine vollständige klinische, wie auch histologische Regeneration aus, sobald die Ursache beseitigt ist. Zu diesem Zeitpunkt ging man davon aus, dass der Übergang von einer akuten in eine chronische Pankreatitis durchaus möglich, aber nicht häufig ist [36].

Die chronischen Formen der Pankreatitis zeichnen sich durch eine fortbestehende Veränderung des Organs aus, die auch bei der Beseitigung der Ursache nicht rückläufig ist und sich unter Umständen progredient verhält. Bei den Veränderungen handelt es sich um eine irreguläre Sklerose mit Destruktion und fokalem, segmentalem oder diffusem Verlust des exokrinen Pankreasparenchyms. Das Gangsystem kann im Zusammenhang mit Strikturen oder Steinen dilatiert sein und eventuell sind Kalzifizierungen, Pseudozysten oder Zysten vorhanden [36].

### **2.2.2 Cambridge-Klassifikation von 1983**

Die Cambridge-Klassifikation berücksichtigt akute und chronische Pankreatiden.

Die akute Pankreatitis imponiert als akute Entzündung, die rezidivieren kann, verbunden mit Schmerzen im Abdomen und Erhöhung der Pankreasenzyme im Urin und/oder im Blut. Klinisch wird hier zwischen leichten und schweren Formen unterschieden.

Die chronische Pankreatitis ist charakterisiert durch eine anhaltende Entzündung. Diese kann mit Schmerzen und endgültigem Funktionsverlust assoziiert sein.

In der Cambridge-Klassifikation werden erstmals **Computertomographie (CT)**-, **Ultraschall (US)**- und **ERCP**-Befunde berücksichtigt und somit die chronische Pankreatitis nach morphologischen Kriterien definiert.

Eine qualitativ hochwertige und morphologisch unauffällige bildgebende Untersuchung des gesamten Organs sprechen gegen eine Pankreatitis.

Eine fragliche Pankreatitis liegt vor, wenn sich in der ERCP pathologische Gangveränderungen in weniger als drei Seitenästen zeigen und im CT oder US eines der folgenden Kriterien präsent ist: der Pankreasgang ist zwischen 2 und 4 mm weit, es liegt eine leichte Pankreasvergrößerung vor ( $<$  zweifaches der Norm) oder es ist eine heterogene Parenchymstruktur vorhanden.

Bei milder Pankreatitis sind die ERCP-Kriterien die gleichen wie bei einer fraglichen Pankreatitis. Im US oder in der CT kommen zu den zuvor bei der fraglichen

Pankreatitis genannten Punkten noch kleine zystische Veränderungen unter  $< 10$  mm, Gangunregelmäßigkeiten, fokale akute Pankreatitis, verstärkte Echogenität der Pankreasgangwand und Konturunregelmäßigkeiten hinzu.

Eine mäßige Pankreatitis wird in der ERCP durch erkennbare Unregelmäßigkeiten des Pankreasgangs und der Seitenäste definiert. Alle zuvor genannten US- und CT-Kriterien müssen ebenfalls erfüllt sein.

Zystische Strukturen  $> 10$  mm, intraduktuläre Füllungsdefekte, Kalksteine, Gangobstruktionen, schwere Gangunregelmäßigkeiten und ausgeprägte Gangdilata-tion oder –unregelmäßigkeiten in Verbindung mit einer der oben genannten Veränderungen definieren eine schwere chronische Pankreatitis [38].

### **2.2.3 Revidierte Marseille-Klassifikation von 1984**

Die revidierte Marseille-Klassifikation beinhaltet eine entscheidende Ergänzung. Zusätzlich zu der akuten und der chronischen Pankreatitis wird eine Sonderform der chronischen Pankreatitis beschrieben: die chronisch-obstruktive Pankreatitis. Bei dieser Form der Pankreatitis kommt es proximal einer Stenose zu einer Entzündung. Die Stenose kann beispielsweise durch einen Tumor oder eine Fibrose entstehen. Die chronisch-obstruktive Pankreatitis ist nach der Beseitigung der Ursache reversibel [43].

### **2.2.4 Marseille-Rom-Klassifikation von 1988**

Bei dieser Konferenz wurden die Formen der chronischen Pankreatitis durch die chronisch kalzifizierende und die chronisch entzündliche Pankreatitis ergänzt.

Die chronische kalzifizierende Pankreatitis wurde weiter unterteilt, unter anderem in die hypercalcämische, die hereditäre und die ernährungsbedingte Pankreatitis.

Die chronisch entzündliche Pankreatitis ist charakterisiert durch den Verlust von exokrinem Pankreasparenchym, das durch Bindegewebe ersetzt wird und von Entzündungszellen infiltriert ist [37].

### **2.2.5 Klinische Stadien der chronischen Pankreatitis von 1994**

Die chronische Pankreatitis kann in drei klinische Stadien eingeteilt werden:

Im Stadium I ist noch keine klinische Symptomatik erkennbar. Chronisch entzündliche Veränderungen des Pankreasparenchyms sind jedoch bereits vorhanden.

Das Stadium II zeichnet sich durch rezidivierende akute Schübe der Pankreatitis mit nachfolgenden Sekundärkomplikationen aus. Je mehr Pankreasgewebe untergeht, desto weniger klinische Symptome sind auszumachen. Es kann zu einem chronischen Schmerzsyndrom ohne akute Schübe im Krankheitsverlauf kommen. Pankreaspseudozysten stellen die häufigste Komplikation dar.

Im Stadium III ist eine progrediente exokrine und endokrine Insuffizienz des Pankreas erkennbar. Diarrhoe, Steatorrhoe, Diabetes mellitus und Gewichtsverlust prägen das klinische Bild. Einige Patienten werden erst im Stadium III aufgrund des Gewichtsverlustes durch ausgeprägte Maldigestion auffällig [10].

### **2.2.6 Klassifikationen der Japan Pancreas Society und des Zürich Workshops 1997**

Die Japan Pancreas Society erstellte eine Klassifikation, in der zwischen wahrscheinlicher und definitiver Pankreatitis unterschieden wird. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf den diagnostischen Kriterien; andere Aspekte, wie zum Beispiel die Ätiologie, finden keine Berücksichtigung [19].

Die Zürich-Klassifikation konzentriert sich auf die alkoholinduzierte Form der chronischen Pankreatitis und unterscheidet ebenfalls zwischen wahrscheinlicher und definitiver Pankreatitis.

Hier basiert die Einstufung der Patienten auf Ätiologie, diagnostischen Kriterien, klinischer Einschätzung und Schmerzprofil [1].

### 2.2.7 TIGAR-O 2001

Die 2001 vorgeschlagene TIGAR-O-Klassifikation unterscheidet die chronische Pankreatitis nach ihren ätiologischen Risikofaktoren. Hierbei wird differenziert zwischen toxisch-metabolischer Pankreatitis (z.B. Alkohol, Tabak, Hyperkalzämie, Hyperlipidämie, Urämie und Medikation), idiopathischer Pankreatitis (early onset, late onset oder tropische Pankreatitis), genetisch bedingter Pankreatitis (z.B. CTFR-, SPINK1- oder PRSS1-Mutationen), Autoimmun-Pankreatitis (isoliert oder syndromatisch, z.B. beim Sjögren-Syndrom), rezidivierender akuter Pankreatitis (postnekrotisch, vaskulär oder bei Zustand nach Radiatio) und obstruktiver Pankreatitis (z.B. rezidivierende Choledocholithiasis, Pancreas divisum, Duodenaldivertikel oder bei Zustand nach Trauma) [15].

Aus dieser Beschreibung geht deutlich hervor, dass die TIGAR-O-Klassifikation die ätiologischen Risikofaktoren sehr gut differenziert, jedoch alle anderen Aspekte der chronischen Pankreatitis außer Acht lässt. Daher ist diese Klassifikation für die klinische Anwendung nicht praktikabel.

### 2.2.8 ABC-Klassifikation 2002

In der ABC-Klassifikation wird die chronische Pankreatitis nach dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten eingeteilt.

Patienten der Gruppe A haben keine Schmerzen. In Gruppe B sind Schmerzen gegenwärtig, aber es gibt keine Komplikationen (z.B. Pseudozysten) und in Gruppe C haben die Patienten sowohl Schmerzen, als auch Komplikationen. Innerhalb der Gruppen erfolgt die weitere Unterteilung in: kein Diabetes mellitus und keine symptomatische Steatorrhoe (0), nur Diabetes mellitus (1), nur Steatorrhoe (2) und Diabetes mellitus und Steatorrhoe (3) [32].

Nach dieser Klassifikation ist es nicht möglich, die unterschiedlichen klinischen Schweregrade innerhalb einer Gruppe klar zu differenzieren und es werden nicht alle möglichen klinischen Erscheinungsbilder erfasst [40].

### 2.2.9 Manchester-System von 2006

Die chronische Pankreatitis wird in diesem System in drei Stadien eingeteilt: „mild“, „moderat“ und „end-stage“:

Die Stufen „mild“ und „moderat“ werden dabei durch fünf essenzielle Kriterien definiert. An bildgebenden Verfahren nutzt man die endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERP), die Magnetresonanz-Pankreatikographie (MRP) und die CT. Bei der ERP handelt es sich um die isolierte Darstellung des Pankreasgangsystems. Da diese meistens im Rahmen der ERCP durchgeführt wird, werde ich im Folgenden aus Gründen der Übersichtlichkeit den einheitlichen Terminus ERCP nutzen. Bei ERCP/ MRP- oder CT-Merkmalen einer chronischen Pankreatitis, abdominalen Schmerzen, keiner regelmäßigen Schmerzmedikation, erhaltener endokriner und exokriner Pankreasfunktion und keinen peripankratischen Komplikationen erfolgt die Einstufung in die Kategorie „mild“.

Kommen zu den Merkmalen in den bildgebenden Verfahren und den abdominalen Schmerzen eine regelmäßige Opiod-Medikation und Beweise einer endokrinen oder exokrinen Funktionsstörung hinzu, wird die chronische Pankreatitis als „moderat“ bezeichnet.

Die „end-stage“ wird definiert durch Hinweise in den bildgebenden Verfahren, eine oder mehr extrapankreatische Pathologien und Diabetes mellitus oder Steatorrhoe. Zu den extrapankreatischen Aspekten zählen im Manchester-System die biliäre Strikturen, die segmentale portale Hypertension und die Duodenalstenose.

Abdominelle Schmerzen können vorhanden sein, sind aber nicht obligat [4].

Nachdem nun die einzelnen Klassifikationen vorgestellt wurden, erfolgt der Vergleich der bisherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis und ihrer Vor- und Nachteile.

### 2.2.10 Vergleich der bisherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis

Jede der bisherigen Klassifikationen beruht auf dem Wissensstand des jeweiligen Zeitpunkts. Der Unterschied liegt in der Gewichtung der relevanten Aspekte der chronischen Pankreatitis.

Vergleicht man die Klassifikationen miteinander, ist es sinnvoll, die Marseille-Klassifikation, die revidierte Marseille-Klassifikation und die Marseille-Rom-Klassifikation zusammenzufassen, da es sich um eine Klassifikation und deren Ergänzungen handelt. Sie konzentrieren sich auf die Ätiologie und Morphologie der Pankreatitis. Bedingt durch das Entstehungsjahr sind allerdings nicht alle bisher bekannten ätiologischen Faktoren erfasst. Außerdem ist die bildgebende Diagnostik als entscheidendes Kriterium gänzlich außer Acht gelassen.

Ganz anders ist es dagegen im Falle der Cambridge-Klassifikation: Die Einteilung in verschiedene Schweregrade der chronischen Pankreatitis erfolgt aufgrund der sichtbaren Veränderungen in CT, US und ERCP. So unterschiedlich die Marseille- und die Cambridge-Klassifikation auch sind, sie haben den gleichen Nachteil: Die klinischen Aspekte der chronischen Pankreatitis und deren Konsequenzen, wie zum Beispiel Schmerzmedikation oder endoskopische Interventionen, werden nicht berücksichtigt. Somit sind diese Klassifikationen für den Klinikalltag nicht praktikabel.

Die Klassifikationen des Zürich Workshops und der Japan Pancreas Society und die bereits zuvor beschriebenen klinischen Stadien der chronischen Pankreatitis beinhalten durchaus die klinischen Aspekte des Krankheitsbildes. Ein weiterer Vorteil liegt in der Berücksichtigung von Histologie, Pankreasfunktionstests und Bildgebung. Die Nachteile sind bei allen drei Systemen ähnlich. Es fehlt die differenzierte Betrachtung der unterschiedlichen Krankheitsstadien der chronischen Pankreatitis und die Ätiologie als entscheidendes Kriterium wird nicht bzw. nicht ausreichend (Zürich-Klassifikation nur für alkoholische Pankreatitis) miteinbezogen.

Dahingegen legt die TIGAR-O-Klassifikation ihr Hauptaugenmerk auf die sehr gründliche Unterscheidung der ätiologischen Faktoren und vernachlässigt die anderen Aspekte der chronischen Pankreatitis.

Die ABC- und die Manchester-Klassifikation sind sich sehr ähnlich. Es gibt jeweils drei Stadien und für diese sind eindeutige Kriterien festgelegt. Zu diesen Kriterien gehören die Existenz von Schmerzen, endokrine/exokrine Insuffizienz, Bildgebung und das Vorhandensein von Komplikationen. Die unterschiedlichen klinischen Schweregrade innerhalb einer Gruppe sind anhand dieser Klassifikationen allerdings nicht zu erfassen.

Betrachtet man nun die bisher angewandten Klassifikationen der chronischen Pankreatitis, wird deutlich, dass es bis zu diesem Zeitpunkt keine Klassifikation gibt, die alle relevanten Aspekte dieser Krankheit miteinbezieht.

Aus diesem Grund ist die M-ANNHEIM Klassifikation erschaffen worden. Sie soll die chronische Pankreatitis in ihrer gesamten Komplexität und Dynamik erfassen. Im

nachfolgenden Abschnitt erfolgt die Vorstellung der einzelnen Aspekte der neuen Klassifikation.

### **2.3 Einzelne Aspekte der M-ANNHEIM Klassifikation**

Wenn nicht anders vermerkt, basieren die Informationen in diesem Kapitel auf folgender Quelle: Schneider A, Löhr JM, Singer MV: The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease [40].

Es erfolgt zunächst die Vorstellung der Basisinformationen, wie Erstdiagnose und Krankheitsdauer. Im Anschluss werden die Risikofaktoren, die in der M-ANNHEIM Klassifikation berücksichtigt werden, ausführlich erläutert. Bevor die einzelnen Aspekte des Punktesystems erklärt werden, erfolgt die Vorstellung des Systems als Ganzes.

#### **2.3.1 Erstdiagnose und Dauer der Erkrankung**

Zunächst werden das Alter des Patienten beim Auftreten erster Symptome einer Pankreatitis und das Alter zum Zeitpunkt der Klassifikation in Monaten vermerkt. Auf diese Weise erhält man einen Hinweis auf die bereits bestehende Dauer der Erkrankung.

#### **2.3.2 Risikofaktoren**

Die M-ANNHEIM Klassifikation geht davon aus, dass bei den meisten Patienten das Zusammenspiel von multiplen Risikofaktoren zur Entstehung der **chronischen Pankreatitis (CP)** führt. Die entsprechenden Faktoren sind in sieben Gruppen aufgeteilt: **Alkohol**, **Nikotin**, **Nutrition**, **Heredität**, **Gangunregelmäßigkeiten (efferent pancreatic duct factors)**, **Immunologie** und **metabolische bzw. verschiedenartige (miscellaneous and rare metabolic factors)** Faktoren. Diese werden im Folgenden näher erläutert:

## Alkohol

Es ist nach wie vor unklar, wie viel Alkohol zu welchen Schäden am Pankreas führt. Aufgrund der Zürich Konferenz ist die alkoholbedingte chronische Pankreatitis bei Männern durch einen Alkoholkonsum von 80 g Ethanol oder mehr am Tag über mehrere Jahre hinweg definiert (bei Frauen weniger). Da es aber auch durchaus möglich ist, dass kleinere Mengen Alkohol zu Schäden am Pankreas führen, wird der Alkoholkonsum bezogen auf mehrere Jahre in der M-ANNHEIM Klassifikation in drei Gruppen aufgeteilt:

1. moderat → < 20 g Ethanol am Tag
2. erhöht → 20-80 g Ethanol am Tag
3. exzessiv → > 80 g Ethanol am Tag

Allerdings war es schwierig, diese Angaben für die Patienten der **Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU Gießen)** im Nachhinein zu bestimmen, da alle für diese Arbeit genutzten Daten aus den Patientenakten stammen. Aus diesem Grund ist der Alkoholkonsum nur dann als Risikofaktor in die Klassifikation mit eingegangen, wenn er explizit im Arztbrief erwähnt worden ist.

## Nikotin

Nikotin ist als Faktor für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis und für Verkalkungen im Organparenchym des Pankreas anerkannt [7, 9, 20, 26, 27, 45]. In der M-ANNHEIM Klassifikation soll der Nikotinkonsum in **pack years (py)** angegeben werden. Ein pack year entspricht der Zahl der gerauchten Zigarettenpäckchen am Tag multipliziert mit der Zahl der Jahre, die der Patient raucht.

Auch dies war im Nachhinein schwer zu ermitteln. Daher ist der Patient nur dann als Raucher definiert worden, wenn aus der Akte zu entnehmen war, dass er irgendwann in seinem Leben geraucht hat oder zum Zeitpunkt der Klassifikation raucht.

## Nutrition

Die Diät spielt eine mögliche Rolle bei der Entstehung einer Pankreatitis. Eine fett- und proteinreiche Ernährung könnte einen Einfluss auf das Pankreas haben [25]. Jedoch ist es schwierig, die Diät eines Patienten im Verlauf der letzten Jahre zu beurteilen.

Aufgrund dieser Tatsache wird die Ernährung als Risikofaktor in dieser Arbeit außer Acht gelassen. Stattdessen werden hier Patienten mit Störungen im Fettstoffwechsel, wie zum Beispiel Hypertriglyceridämien, berücksichtigt.

## Heredität

Im Jahr 1952 beschrieben Comfort und Steinberg erstmals ein familiär gehäuftes Auftreten von chronischer Pankreatitis [13]. Somit kann man von einer genetischen Pathogenese ausgehen. Die M-ANNHEIM Klassifikation unterscheidet hierbei die hereditäre, die familiäre, die idiopathische (early- und late-onset) und die tropische Pankreatitis. Die hereditäre und die familiäre Pankreatitis werden nach Whitcomb definiert [48].

Heute kennt man verschiedene Mutationen von drei Genen, die mit dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis in Verbindung stehen: PRSS1, SPINK1 und CFTR. Die multiplen Mutationen in diesen Genen werden mit unterschiedlicher Penetranz und divergierendem Vererbungsmodus an die nachfolgenden Generationen weitergegeben. Für gewöhnlich beginnt die Erkrankung mit rezidivierenden Schüben einer Pankreatitis bei gleicher Geschlechterverteilung ungefähr im Alter von zehn Jahren [47].

### *PRSS1*

Das kationische Trypsinogen, auch als Serinprotease 1 (PRSS1) bekannt, wird in den Azinuszellen des Pankreas gebildet und als inaktive Vorstufe des Trypsins in den Dünndarm abgegeben. Dort wird mit Hilfe der Enterokinase und in der Gegenwart von Calcium Trypsinogen in Trypsin umgewandelt. Trypsin hat die Aufgabe Eiweißverbindungen zu spalten und sich selbst und andere Proenzyme des Pankreas zu aktivieren.

Das PRSS1-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (7q35) lokalisiert. 1996 gelang es erstmals dieses Gen mit der hereditären Pankreatitis in Verbindung zu bringen [49].

Man vermutet, dass die Mutationen in diesem Gen zu einer vermehrten Trypsin-Aktivität im Pankreas selbst führen und es somit zu einer Selbstverdauung des Organs kommt. Die erstbeschriebene Mutation ist die R122H-Mutation, mittlerweile sind jedoch weitaus mehr bekannt. Eine aktuelle Übersicht gibt es auf der Seite der Universität Leipzig: [www.uni-leipzig.de/pancreasmutation](http://www.uni-leipzig.de/pancreasmutation).

### *SPINK1*

Kazal-Typ 1 (SPINK1), der als intrapankreatischer Serinprotease-Inhibitor fungiert, ist ein spezifischer Trypsin-Inhibitor. Zusätzlich spielt SPINK1 eine Rolle als Akute-Phase-Protein, zum Schutz vor exzessiver Verdauung und bei der Wundheilung [52]. Somit wird es auch von anderen Organen exprimiert.

Das SPINK1-Gen ist auf dem Chromosom 5 lokalisiert. Eine Mutation in diesem Gen führt zu einer unzureichenden Inaktivierung von Trypsin und als Konsequenz verdaut sich das Pankreas selbst [51].

### *CTFR*

Der CTFR ist ein Chlorid-Kanal der Zellmembran. Das Gen für dieses Protein befindet sich auf Chromosom 7 des menschlichen Erbgutes. Mutationen in diesem Gen mit resultierender Unter- oder Disfunktion des Kanals führen zu der Cystischen Fibrose. Aufgrund verschiedener Arbeiten und Fallstudien, wird ein Zusammenhang zwischen der Cystischen Fibrose und chronischer Pankreatitis angenommen [11, 41]. Variationen des CTFR-Gens findet man in der Datenbank des Kinderkrankenhauses Toronto: [www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca).

## **Gangunregelmäßigkeiten**

In der Gruppe der efferent duct factors findet man die chronischen Pankreatiden resultierend aus Unregelmäßigkeiten des Gangsystems. Zu den angeborenen Störungen gehören das Pancreas divisum und das Pancreas anulare. Obstruktionen des Gangsystems können auf Tumoren beruhen. Außerdem kann es posttraumatisch oder iatrogen, z.B. nach einer ERCP, zu funktionseinschränkenden Narben kommen. Ebenso kann eine Pankreatitis aus einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi resultieren.

### *Pancreas divisum*

Das Pankreas divisum entsteht in der fetalen Entwicklung durch eine inkomplette Verschmelzung des ventralen und dorsalen Ausführungsgangs der Bauchspeicheldrüse. Diese Fehlentwicklung wird bei circa 9 % der Autopsien gefunden und ist die häufigste Abnormalität des Pankreas [33].

Ein Zusammenhang mit der Entstehung der chronischen Pankreatitis ist nach wie vor nicht eindeutig bewiesen, da die Inzidenz des Pankreas divisum bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zwar im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht ist, jedoch wird bei diesen Patienten auch eher eine ERCP durchgeführt. Folglich ist in dieser Patientengruppe auch die Wahrscheinlichkeit einer Detektion der Fehlbildung größer [5, 14, 33].

### **Immunologie**

Die immunologischen Faktoren beinhalten mehrere Krankheitsbilder:

Die Autoimmunpankreatitis, die mit dem Sjögren Syndrom assoziierte chronische Pankreatitis, die chronische Pankreatitis assoziiert mit den entzündlichen Darmerkrankungen und die chronische Pankreatitis im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, wie der primär sklerosierenden Cholangitis oder der primären biliären Zirrhose.

### **Metabolische und verschiedenartige Faktoren**

Zu den metabolischen und verschiedenartigen Faktoren gehören die Hypercalcämie im Zusammenhang mit dem primären Hyperparathyreoidismus oder anderen Ursachen, die chronische Niereninsuffizienz und die Wirkung von unterschiedlichen Medikamenten und Toxinen auf das Pankreas.

### *Chronische Pankreatitis bei Hypercalcämie*

Die Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus begründet sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf einer Hypercalcämie [15]. Der pathophysiologische Hintergrund ist komplex. Es kommt zu einer vermehrten intrapankreatischen Trypsinaktivierung durch die erhöhte Calcium-Konzentration und indirekt über die Aktivierung von Cholezystokinin [15]. Außerdem kann es durch eine sehr hohe Konzentration von

Calcium-Ionen im Pankreassekret zu Verkalkungen und intraduktalen Ablagerungen mit daraus resultierenden Obstruktionen kommen [22].

#### *Chronische Pankreatitis bei chronisch renaler Insuffizienz*

Die Prävalenz der akuten und chronischen Pankreatitis ist bei Patienten mit chronischem Nierenversagen erhöht [2]. Dafür gibt es vermutlich zwei Pathomechanismen [aus 44]. Zum einen die urämische Toxizität auf das Pankreasparenchym und zum anderen die rekurrende Volumenkontraktion durch die Hämodialyse mit darauf folgendem reduzierten pankreatischen Fluss [2].

#### *Pankreatitis im Zusammenhang mit Medikamenten und Toxinen*

Die medikamenten-induzierte Pankreatitis ist zumeist akut oder akut rekurrend bei Patienten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko, wie es zum Beispiel bei älteren oder immunsupprimierten Patienten der Fall ist. Zu den möglichen Auslösern gehören unter anderem Statine, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Azathioprin/Thiopurine, Steroide, orale Kontrazeptiva, Interferone, Reverse-Transkriptase-Hemmer und Valproatsäure [15, 46]. Zu den durch Toxine ausgelösten Pankreatiden gehört zum Beispiel die Pankreatitis durch Pentachlorphenol.

Allgemein ist jedoch festzuhalten, dass die durch Medikamente und Toxine ausgelöste chronische Pankreatitis eine untergeordnete Rolle spielt, da sie im Vergleich zu den anderen Formen der Pankreatitis seltener vorkommt.

### **2.3.3 Punktesystem der M-ANNHEIM Klassifikation**

Das Punktesystem der M-ANNHEIM Klassifikation dient dazu, die Patienten mit chronischer Pankreatitis nach Schweregraden einzuteilen. Mit Hilfe dieser Einteilung soll es in Zukunft möglich sein die Prognose richtig einzuschätzen und therapeutische Konsequenzen zum gegebenen Zeitpunkt zu ziehen. Folgende Aspekte nehmen Einzug in das Punktesystem:

- Schmerzablauf bei den Patienten
- Schmerzkontrolle (konservativ oder chirurgisch)
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Endokrine Pankreasinsuffizienz

- Morphologischer Status in bildgebenden Verfahren nach der Cambridge-Klassifikation
- Schwere Organkomplikationen

Nachfolgend ein Überblick über die genaue Verteilung der Punkte, deren Anzahl dann im Severity Index resultiert (Tabelle 1). Der Severity Index wird in Abschnitt 3.2 dieser Dissertation vorgestellt.

Klinische Merkmale	Punkte
<b>Patientenbericht bezüglich von Schmerzen<sup>a</sup></b>	
Keine Schmerzen ohne Therapie (keine Schmerzmedikation notwendig)	0
Rekurrierende akute Pankreatitis (Patient berichtet über Schmerzfreiheit zwischen Attacken akuter Pankreatitis)	1
Keine Schmerzen mit Therapie (Schmerzfreiheit bei Schmerzmedikation oder endoskopischer Intervention)	2
Intermittierender Schmerz (schmerzfremie Episoden mit oder ohne Therapie, möglicherweise zusätzliche Attacken akuter Pankreatitis)	3
Kontinuierliche Schmerzen (keine schmerzfremie Episoden mit oder ohne Therapie, möglicherweise zusätzliche Attacken akuter Pankreatitis)	4
<b>Schmerzkontrolle<sup>a</sup></b>	
Keine Medikation	0
Bedarf an nicht-opioiden Medikamenten oder schwachen Opioiden (WHO Stufe 1 oder 2)	1
Bedarf an starken Opioiden (WHO Stufe 3) oder endoskopische Intervention	2
<b>Chirurgische Intervention<sup>a,b</sup></b>	
Operationen am Pankreas aus jeglichem Grund	4

**Exokrine Insuffizienz<sup>c</sup>**

Keine exokrine Insuffizienz	0
-----------------------------	---

Leichte, moderate oder nicht bewiesene exokrine Insuffizienz, die keine Enzymsubstitution erfordert (Patienten mit intermittierender Diarrhoe eingeschlossen)	1
---	---

Bewiesene exokrine Insuffizienz (in Funktionstests) oder bestehende ausgeprägte exokrine Insuffizienz definiert als Steatorrhoe (> 7 g Fett/ 24 Stunden), normalisiert oder deutlich reduziert durch Enzymsubstitution	2
--	---

**Endokrine Insuffizienz**

Kein Diabetes mellitus	0
------------------------	---

Diabetes mellitus	4
-------------------	---

**Morphologischer Status in bildgebenden Verfahren****(nach Cambridge-Klassifikation)**

Normal	0
--------	---

Zweifelhaft	1
-------------	---

Leicht	2
--------	---

Mittelgradig	3
--------------	---

Ausgeprägt	4
------------	---

**Schwere Organkomplikationen<sup>b</sup>****(in der Cambridge-Klassifikation nicht mit eingeschlossen)**

Keine Komplikationen	0
----------------------	---

Vorhandensein von möglicherweise reversiblen Komplikationen <sup>d</sup>	2
--	---

Vorhandensein nicht reversibler Komplikationen <sup>d</sup>	4
---	---

*Tabelle 1: M-ANNHEIM Punktesystem zur Einstufung klinischer Aspekte bei CP.*

<sup>a</sup> Die Klassifikation des Schmerzes nach dem Punktesystem erfolgt durch die Kombination des Schmerzablaufes mit den Behandlungsinterventionen. Z. B. starke Opiode (2 Punkte) resultierend in intermittierend auftretenden abdominellem Schmerz (3 Punkte) bedeuten 5 Punkte laut Punktesystem.

<sup>b</sup> Jede chirurgische Intervention und alle schweren Komplikationen sind in die Berechnung der Punkte vom ersten Auftreten an und im weiteren Verlauf eingeschlossen. Zwei unterschiedlichartige schwere Komplikationen müssen einzeln in der Punktevergabe berücksichtigt werden.

<sup>c</sup> Da die Tests für die exokrine Pankreasfunktion zum Detektieren einer leichten o. mittelgradigen exokrinen Insuffizienz insensitiv sind, wird das Vorhandensein von intermittierender Diarrhoe u. eine typische Beschreibung des Stuhls (weiß, voluminös, mit unverdauten Speiseresten) in Verbindung mit normalen Tests der exokrinen Pankreasfunktion als partielle Insuffizienz gedeutet (1 Punkt).

<sup>d</sup> Reversible Komplikationen: Entwicklung von Aszites, Blutungen, Pseudoaneurysmen, Obstruktion oder Striktur des Ductus Choledochus, Pankreasfistel, Duodenalstenose. Irreversible Komplikationen: Thrombose der Vena portae (V.) oder V. splenica mit oder ohne portale Hypertension, Pankreaskarzinom.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die einzelnen Kriterien der M-ANNHEIM Klassifikation ausführlich erläutert.

### 2.3.4 Schmerzen und Behandlung

Um die Schmerzen richtig in die Klassifikation einordnen zu können, wurden die vorliegenden Angaben zum Schmerzverhalten der Patienten und der daraus resultierenden Therapie kombiniert. Nach Aussage der Patienten wird der Schmerzgrad von nicht existent bis zu kontinuierlichem Schmerz trotz Therapieversuch eingestuft.

Die Therapie richtet sich nach dem **World Health Organization (WHO)-Stufenschema** (Abbildung 1) und bei ausbleibendem Erfolg trotz Medikation folgt die endoskopische Intervention. Der letzte Schritt ist der chirurgische Eingriff.

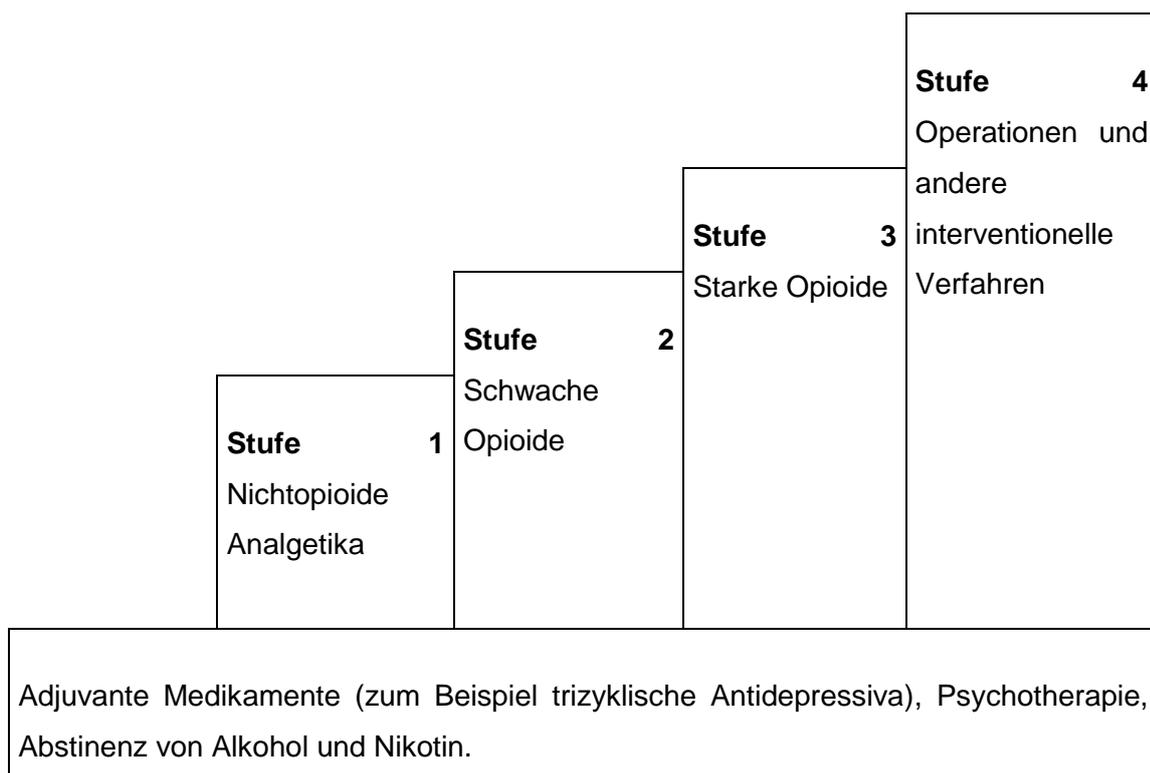


Abbildung 1: WHO-Stufenschema.

### 2.3.5 Stents und Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

In dieser Kategorie der Klassifikation wird vermerkt, ob bei dem Patienten im Behandlungsverlauf eine Stent-Einlage oder eine extrakorporale **Stoßwellenlithotripsie** erfolgte (ESWL). Bei beiden Verfahren handelt es sich um eine endoskopisch-interventionelle Form der Therapie, die angewandt wird, wenn die konservative Schmerztherapie keine ausreichende Wirkung mehr hat.

Die Stent-Einlage erfolgt bei Gangstenosen. Es erfolgt zunächst die Dilatation des stenosierten Abschnittes und dann die Einlage der Endoprothese. Aufgrund der möglichen Komplikationen, wie zum Beispiel Blutungen, Stentokklusion und Stentmigration, ist der Prothesenwechsel relativ häufig notwendig. Genaue Daten liegen hierzu momentan noch nicht vor. Ebenso wenig ist die Dauer dieser Therapieform exakt festgelegt.

Die ESWL ist ein komplikationsarmes Verfahren, bei dem über unterschiedliche physikalische Mechanismen Stoßwellen entstehen. Die Stoßwellen sorgen für die Zerstörung obstruierender Konkremente, wenn andere endoskopische Maßnahmen nicht zum Erfolg geführt haben. Dies kann zum Beispiel bei besonders großen Steinen der Fall sein. Grundvoraussetzung für die Durchführung der ESWL sind die Papillotomie und die radiologische Darstellung der Steine. Unter Umständen sind mehrere Sitzungen notwendig. Die Restfragmente werden nachfolgend endoskopisch entfernt.

### 2.3.6 Komplikationen

Bei diesem Kriterium der M-ANNHEIM Klassifikation liegt das Hauptaugenmerk auf der Reversibilität oder Beständigkeit der auftretenden ernsthaften Komplikationen.

#### Reversible Komplikationen

Zu den reversiblen Komplikationen gehören:

- Entwicklung von Aszites
- Blutung
- Pseudoaneurysma
- Obstruktion oder Verengung des Ductus Choledochus
- Pankreatische Fistel
- Duodenalstenose

## **Nicht-reversible Komplikationen**

Zu den nicht-reversiblen Komplikationen gehören:

- Portal- oder Milzvenenthrombose mit oder ohne portale Hypertension
- Pankreas-**C**arzinom (CA)

### **2.3.7 Chirurgische Eingriffe**

Zu dieser Kategorie der M-ANNHEIM Klassifikation zählen alle chirurgischen Eingriffe im Bereich des Pankreas. Patienten, die unmittelbar vor einer **O**peration (OP) klassifiziert wurden, mussten im Feld „Status“ mit „ja“ eingeordnet werden und erhielten somit mehr Punkte, als die Patienten, die keine Operation benötigten.

### **2.3.8 Insuffizienz des Pankreas**

Eingeteilt wird die Insuffizienz in exokrine und endokrine Insuffizienz. Die endokrine Insuffizienz wird aufgrund der damit verbundenen schlechteren Prognose durch die Folgen des Diabetes mellitus stärker gewichtet.

#### **Exokrine Insuffizienz**

Die exokrine Insuffizienz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ist oftmals schwierig zu bewerten. Es gibt zwei Möglichkeiten die Funktion des exokrinen Pankreas zu bestimmen: invasiv und nicht-invasiv. Die nicht-invasiven Tests sind einfach durchzuführen, aber nicht sehr sensibel. Die invasiven Tests gelten als Goldstandard, können jedoch nur in speziellen Zentren durchgeführt werden.

Aufgrund dieser Tatsache erfolgt die Einteilung angelehnt an Lankisch und Kollegen folgendermaßen [24]:

1. keine exokrine Insuffizienz
2. milde, moderate oder nicht bewiesene exokrine Insuffizienz; keine Enzymsubstitution nötig
3. bewiesene exokrine Insuffizienz (im Test) oder eindeutige klinische exokrine Insuffizienz, definiert als Steatorrhoe ( > 7 Gramm Fett/24 h); normalisiert oder eindeutig reduziert durch Enzymersatz

## Endokrine Insuffizienz

Definiert durch die Anwesenheit oder Abwesenheit eines Diabetes mellitus basierend auf den Kriterien der WHO und der American Diabetes Association (Tabelle 2):

- I. Typ 1-Diabetes
  - A: Immunologisch bedingt mit Sonderform Late onset autoimmunity diabetes in the adult (LADA)
  - B: Idiopathisch
- II. Typ 2-Diabetes
- III. andere Diabetesformen
- IV. Gestationsdiabetes

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose venös	Gelegenheits-Blutzucker	Oraler Glukose-Toleranz-Test
<b>Diabetes</b>	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl und Symptome eines Diabetes	2 h-Wert ≥ 200 mg /dl
<b>Abnorme Nüchtern-Glukose (Impaired fasting glucose)</b>	≥ 100-125 mg/dl		2 h-Wert ≥ 140-199 mg/dl
<b>Normal</b>	< 100 mg/dl		2 h-Wert < 140 mg/dl

Tabelle 2: Diabetes mellitus Kriterien nach WHO und American Diabetes Association.

### 2.3.9 Bildgebende Verfahren und Laborwerte

In der M-ANNHEIM Klassifikation werden verschiedene bildgebende Verfahren und das Bilirubin als einziger Laborwert genutzt. Das Bilirubin als Abbauprodukt des Hämoglobins spielt jedoch im Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis eine untergeordnete Rolle.

Bezüglich der Bildgebung wird zusätzlich zu den bereits bestehenden Kriterien der Cambridge-Klassifikation bei der M-ANNHEIM Klassifikation aufgrund der Darstellung des Hauptpankreasgangs in Ultraschall, CT und **M**agnetresonanztomographie

(MRT)/Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) die chronische Pankreatitis in „mild“ oder „moderat“ eingeteilt. Außerdem werden die neueren Techniken des endoskopischen Ultraschalls, MRT und MRCP berücksichtigt. Zusätzlich fließt die Genauigkeit und Qualität der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren aufgrund der differenzierten Punktwertigkeit mit ein. Lediglich die Abhängigkeit vom Untersucher kann nicht eliminiert werden.

## ERCP

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie ist nach wie vor der Goldstandard in der morphologischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis und wird nach der Cambridge-Klassifikation beurteilt (Tabelle 3). Die Sensitivität wird mit 68 bis 100 % und die Spezifität mit 89 bis 100% angegeben [29, 42]. Die ERCP ist durch ihre bereits lange Anwendung gut standardisiert. Ein weiterer Vorteil liegt in den Interventionsmöglichkeiten noch während der Untersuchung. Nachteilig ist die Entstehung möglicher Komplikationen, wie zum Beispiel der Post-ERCP-Pankreatitis. Außerdem benötigt man geschultes Personal und das Outcome ist stets vom Untersucher abhängig.

	Hauptgang	Abnorme Seitenäste	Zusätzliche Merkmale
<b>Normal</b>	Normal	Keine	
<b>Zweifelhaft</b>	Normal	<3	
<b>Leichte Veränderungen</b>	Normal	≥3	
<b>Mittelgradige Veränderungen</b>	Abnormal	>3	
<b>Ausgeprägte Veränderungen</b>	Abnormal	>3	Eins oder mehr der Merkmale: große Kavität, Obstruktion, Füllungsdefekte, hochgradige Dilatation o. Irregularität

Tabelle 3: Cambridge-Klassifikation der Pankreasmorphologie bei CP in der ERCP [3, 38, 39].

## Ultraschall

Die transabdominelle Sonographie ist normalerweise die erste Untersuchung bei Verdacht auf eine Pankreatitis. Sie ist risikofrei und nicht invasiv. Jedoch ist es unter gewissen Umständen, zum Beispiel bei erhöhtem **Body Mass Index (BMI)**, schwierig das Pankreas überhaupt darzustellen. Daher liegt die Sensitivität zwischen 48 und 96 % und die Spezifität bei 75 bis 90 % [6, 18].

Im Verlauf der Erkrankung werden die Veränderungen zwar charakteristischer, doch gerade in den Anfangsstadien sind andere Untersuchungen notwendig.

## CT

Die Computertomographie bietet den Vorteil der untersucherunabhängigen Beurteilbarkeit des Pankreas bei technisch korrekter Durchführung. Der Nachteil liegt im Allgemeinen an der Strahlenbelastung und im Speziellen auf das Pankreas bezogen an der erst in späteren Stadien möglichen Detektion von Veränderungen [28, 31]. Die Sensitivität beträgt zwischen 56 – 95 % und die Spezifität 85 – 100 % [16, 18]. Sowohl US, als auch CT werden ebenfalls nach der Cambridge-Klassifikation beurteilt (Tabelle 4).

<b>Normal</b>	Hauptpankreasgang < 2 mm, normale Größe und Form, homogenes Parenchym
<b>Zweifelhaft</b>	Nur eins der folgenden Zeichen: Hauptpankreasgang erweitert (zwischen 2 und 4 mm), leichte Drüsenvergrößerung (bis zu 2 x normal), heterogenes Parenchym, kleine Kavitäten (< 10 mm), irreguläre Gänge, fokale akute Pankreatitis, erhöhte Echogenität der Hauptpankreasgangwand, irreguläre Kopf / Körper-Kontur
<b>Leichte Veränderungen</b>	Zwei oder mehr der zuvor erwähnten Kriterien
<b>Mittelgradige Veränderungen</b>	Wie bei leichten Veränderungen (keine Differenzierung)
<b>Ausgeprägte Veränderungen</b>	Wie oben, mit einem o. mehr der folgenden Merkmale: große Kavitäten (> 10 mm), sehr deutliche Pankreasvergrößerung (> 2 x normal), intraduktale Füllungsdefekte o. Calculi, Gangobstruktion, Struktur- oder Größenirregularität, Einbruch in die benachbarten Organe

Tabelle 4: Pankreasmorphologie in CT und US.

### Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Der endoskopische Ultraschall birgt seine Vorteile gegenüber den anderen Verfahren in der frühen Detektion von charakteristischen Veränderungen. Außerdem sind die möglichen Komplikationen als deutlich geringer einzuschätzen als bei der ERCP.

Jedoch ist auch der endoskopische Ultraschall sehr stark untersucherabhängig und derzeit noch nicht in allen Kliniken verfügbar. Endoskopische US-Kriterien der chronischen Pankreatitis werden in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Parenchymmerkmale</b>	<b>Gangmerkmale</b>
Pankreasgröße	Erhöhte Wandechogenität
Zysten	Irregularität des Hauptpankreasgangs (z.B. Engen im Verlauf)
Echoarme Läsionen (fokal reduzierte Echogenität)	Dilatation des Hauptpankreasgangs
Echoreiche Läsionen ( > 3 mm im Durchmesser)	Sichtbare Seitenäste (z.B. mit Dilatation)
Akzentuierung des lobulären Musters (z.B. echoarme Areale umgeben von echoreichen Strängen)	Kalzifizierungen

Tabelle 5: EUS Kriterien der CP [8, 21, 35, 50].

### **MRP/MRCP**

Wie bei der CT liegt der Vorteil des MRP bzw. der MRCP in der Nichtinvasivität des Verfahrens. Daraus erschließt sich jedoch auch der Nachteil: Es ist unmöglich, im Rahmen der Untersuchung therapeutisch zu intervenieren. Außerdem sind wie bei der CT die Seitenäste des Pankreas nicht zu erkennen, wodurch eine Detektion der chronischen Pankreatitis im Frühstadium nahezu unmöglich ist [34].

Tabelle 6 bietet eine Übersicht der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren im Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis nach M-ANNHEIM Kriterien.

<b>Cambridge Einstufung</b>	<b>CT, US, MRT/MRCP<sup>a</sup></b>	<b>EUS<sup>b</sup></b>
<b>Normal</b>	Gutes Bild, zeigt gesamtes Organ ohne Veränderungen (0 Punkte) <sup>c</sup>	Vier oder weniger abnormale Merkmale (keine Unterscheidung zwischen zweifelhaft und leicht) (1 Punkt) <sup>c</sup>
<b>Zweifelhaft</b>	Ein abnormales Merkmal (1 Punkt) <sup>c</sup>	
<b>Leichte Veränderungen</b>	Zwei oder mehr abnormale Merkmale, aber normaler Hauptpankreasgang (2 Punkte) <sup>c</sup>	
<b>Mittelgradige Veränderungen</b>	Zwei oder mehr abnormale Merkmale, leichte Veränderungen des Hauptpankreasgangs eingeschlossen (entweder Erweiterung zwischen 2 und 4 mm oder erhöhte Echogenität der Gangwand) (3 Punkte) <sup>c</sup>	Fünf oder mehr abnormale Merkmale (keine Unterscheidung zwischen mittelgradig und ausgeprägt) (3 Punkte) <sup>c</sup>
<b>Ausgeprägte Veränderungen</b>	Wie oben mit einem oder mehr der verlangten Merkmale für ausgeprägte Veränderungen (4 Punkte) <sup>c</sup>	

Tabelle 6: M-ANNHEIM Pankreasbildgebungskriterien für US, CT, MRT/MRCP u. EUS basierend auf der Cambridge-Klassifikation.

<sup>a</sup> Abnormale Merkmale bei der Pankreasbildgebung mit CT, US, MRT/MRCP sind definiert durch die Cambridge-Klassifikation.

<sup>b</sup> Abnormale Merkmale im EUS basieren auf vorausgegangenen Berichten. Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Vorhandensein von abnormalen Merkmalen in der ERCP bei mittelgradiger und ausgeprägter Einstufung (Cambridge III und IV) und der Detektion von Merkmalen einer chronischen Pankreatitis im EUS. Es gibt jedoch keinen akzeptierten Konsens bezüglich der Zahl der gefundenen Merkmale im EUS, die nötig sind, um eine chronische Pankreatitis zu diagnostizieren.

<sup>c</sup> Die Punkte in den Klammern beziehen sich auf das M-ANNHEIM Punktesystem zur Berechnung des M-ANNHEIM Severity Index.

### 2.3.10 Persönliche Pankreatitis Historie

An diesem Punkt der M-ANNHEIM Klassifikation wird vermerkt, ob der jeweilige Patient zum ersten Mal die Symptome einer Pankreatitis zeigt oder ob sich die Ereignisse bereits zum wiederholten Mal abspielen.

### 2.3.11 Modifizierte Zürich-Klassifikation

Der Zürich Workshop zur alkoholbedingten chronischen Pankreatitis klassifiziert die Patienten in die Kategorien „definitiv“ und „wahrscheinlich“, basierend auf festgelegten Kriterien. In der M-ANNHEIM Klassifikation gibt es zusätzlich die Kategorie „grenzwertig“ und des Weiteren ist eine Subklassifikation bezüglich des Alkoholkonsums geschaffen worden [1]. Im Anschluss werden die einzelnen Aspekte der modifizierten Zürich-Klassifikation dargestellt.

Die **definitive chronische Pankreatitis** besteht, wenn eins oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Kalzifizierungen im Pankreas
2. Mittelgradige oder ausgeprägte Gangveränderungen nach Cambridge-Klassifikation
3. Ausgeprägte und persistente exokrine Insuffizienz definiert durch Steatorrhoe, die sich durch Enzymsubstitution deutlich bessert
4. Typische Histologie in einem Präparat

Die **wahrscheinliche chronische Pankreatitis** besteht, wenn eins oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Leichte Gangveränderung nach Cambridge-Klassifikation
2. Rekurrende oder persistierende Pseudozysten
3. Pathologischer Test der exokrinen Pankreasfunktion (z. B. fäkale Elastase-1-Test, Sekretin Test, Sekretin–Pankreozymin Test)
4. Endokrine Insuffizienz (z. B. abnormaler Glukosetoleranztest)

Die **grenzwärtige chronische Pankreatitis** besteht, wenn eine typische klinische Symptomatik ohne die zuvor genannten Kriterien vorliegt oder M-ANNHEIM Risikofaktoren vorhanden sind. Außerdem besteht die grenzwärtige chronische

Pankreatitis, wenn es zu einer ersten Episode einer akuten Pankreatitis kommt. Dabei ist es irrelevant, ob eine positive Familienanamnese bezüglich pankreatischer Erkrankungen besteht.

Die **Pankreatitis assoziiert mit Alkoholkonsum** wird zusätzlich zu den oben erwähnten Kriterien für die definitive, wahrscheinliche oder grenzwärtige Pankreatitis definiert durch eins der folgenden Merkmale:

1. Vergangenheit mit exzessivem Alkoholkonsum ( > 80 g/Tag für einige Jahre bei Männern, kleinere Mengen bei Frauen)
2. Vergangenheit mit erhöhtem Alkoholkonsum (20–80 g/Tag für einige Jahre)
3. Vergangenheit mit moderatem Alkoholkonsum ( < 20 g/Tag für einige Jahre)

Nachdem nun die einzelnen Aspekte der M-ANNHEIM Klassifikation erläutert worden sind, folgt der Material- und Methodenteil.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Entwicklung der Klassifikation

Die M-ANNHEIM Klassifikation entstand nach gründlicher und intensiver Revision der bereits vorhandenen Klassifikationen. Sie basiert auf der zu vermutenden Ätiologie der chronischen Pankreatitis, Hypothesen zu der Entwicklung der Erkrankung, Hinweisen aus der Genetik, Beobachtungen bezüglich des natürlichen Verlaufes der chronischen Pankreatitis, Erfahrungen aus experimentellen Studien im Zusammenhang mit der Fibrose des Organs und Studien über die Bildgebung des Pankreas [40].

#### 3.2 Severity Index

Nachdem die einzelnen Kriterien erfasst sind, kann aufgrund der daraus resultierenden Punkte ein Severity Index erstellt werden (Tabelle 7). Der Severity Index dient dazu, die unterschiedlichen Schweregrade der chronischen Pankreatitis im Vergleich darzustellen. Da der Severity Index je nach Krankheitsverlauf und Therapie steigen oder fallen kann, wird dadurch die Dynamik der chronischen Pankreatitis erfasst.

<b>Severity Index</b>	<b>Severity Level</b>	<b>Punktbereich</b>
<b>M-ANNHEIM A</b>	Gering	0-5
<b>M-ANNHEIM B</b>	Erhöht	6-10
<b>M-ANNHEIM C</b>	Fortgeschritten	11-15
<b>M-ANNHEIM D</b>	Ausgeprägt	16-20
<b>M-ANNHEIM E</b>	Exazerbiert	>20

*Tabelle 7: Severity Index der M-ANNHEIM Klassifikation.*

### 3.3 Klinische Einstufung nach M-ANNHEIM

Abschließend werden die Patienten basierend auf den zuvor ermittelten Informationen klinisch eingestuft:

► **asymptomatische chronische Pankreatitis**

- 0 subklinische chronische Pankreatitis
- a Zeitraum ohne Symptome (Zufallsbefund z.B. durch Autopsie)
- b einzelne Episode einer akuten Pankreatitis (möglicher Anfang einer chronischen Pankreatitis)
- c akute Pankreatitis mit ernsthaften Komplikationen

► **symptomatische chronische Pankreatitis**

- I keine Pankreasinsuffizienz
  - a (wiederkehrende) akute Pankreatitis (kein Schmerz zwischen Episoden)
  - b wiederkehrender oder chronischer Bauchschmerz (Schmerzen zwischen Episoden der akuten Pankreatitis)
  - c I a/b mit ernsthaften Komplikationen
- II partielle Pankreasinsuffizienz
  - a isolierte exokrine (endokrine) Pankreasinsuffizienz (ohne Schmerzen)
  - b isolierte exokrine (endokrine) Pankreasinsuffizienz (mit Schmerzen)
  - c II a/b mit ernsthaften Komplikationen
- III schmerzhafte komplette Pankreasinsuffizienz
  - a exokrine und endokrine Insuffizienz (mit Schmerzen und Medikation)
  - b III mit ernsthaften Komplikationen
- IV sekundär schmerzlose Pankreatitis → burnout
  - a exokrine und endokrine Insuffizienz ohne Schmerz und ohne ernsthafte Komplikationen
  - b exokrine und endokrine Insuffizienz ohne Schmerz mit ernsthaften Komplikationen.

### 3.4 Patienten

Der Einschluss von Patienten in die hier vorgelegte Arbeit erfolgte retrospektiv entsprechend der Vorgaben der M-ANNHEIM Klassifikation.

Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahren mit Hinweisen auf eine Pankreatitis. Dazu gehören abdominelle Schmerzen, die erste Episode einer akuten Pankreatitis oder die Erstmanifestation einer exokrinen oder endokrinen Insuffizienz [40].

Als primäres Suchkriterium zum Auffinden der Patienten diente der Wert der fäkalen Pankreas-Elastase-1 (E 1) in vorangegangenen Stuhluntersuchungen. Die E 1 ist ein pankreasspezifisches Enzym, das zur Beurteilung der exokrinen Funktion des Organs herangezogen wird. Bei akuten Entzündungen oder Sekretionsstörungen, z.B. aufgrund eines Pankreaskarzinoms, tritt die E 1 in das Serum über. Während der Darmpassage wird das Enzym nicht gespalten, daher ist anhand der Stuhlkonzentration der E 1 eine Aussage über die Sekretion im Pankreas möglich. Die E 1 ist über mehrere Tage zuverlässig im Stuhl nachweisbar und Pankreasenzympräparate haben keinen Einfluss auf die Messung, da die humane Pankreas-Elastase-1 spezifisch erfasst wird. Falsch pathologische Ergebnisse erhält man zum Beispiel bei Malabsorption und Diarrhoe. Datensätze, bei denen die E 1 unter 200 µg/g Stuhl lag, oder auf deren Einsendeschein „Verdacht auf chronische Pankreatitis“ vermerkt war, wurden weiter exploriert.

Folgende Parameter wurden dabei - falls vorhanden - erhoben: Erstdiagnose und Dauer der Erkrankung; Risikofaktoren, wie Alkohol, Nikotin, Form der Nutrition, Heredität, Gangunregelmäßigkeiten, Immunologie und metabolische und verschiedenartige Faktoren; Schmerzen und Behandlung; Stents und ESWL; Komplikationen; chirurgische Eingriffe; Insuffizienz des Pankreas; bildgebende Verfahren und Laborwerte; persönliche Pankreatitis Historie und die in Verbindung mit der M-ANNHEIM Klassifikation modifizierte Zürich-Klassifikation.

Nach der Aufnahme der Daten wurden alle Patientennamen durch fortlaufende Nummern ersetzt, die Herkunft der Daten ist durch diese Pseudonymisierung somit nicht mehr zurückzuverfolgen. Ein Beispiel anhand von drei Patienten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Patient	Geschlecht	Alter bei Diagnosestellung oder ersten Anzeichen?	Alter bei Klassifikation?	Krankheitsdauer (Monate)	M (Multipel) (Idiopathisch nicht eingenommen)	A (Alcohol)	N (Nikotin)	N (Nutrition)	H (Hereditä) Vererbung	
Patient 0001	W	41 Jahre	45 Jahre	55	nein	nein	nein	nein	Wahrscheinliche oder bewiesene genetische Prädisposition	
Patient 0002	M	34 Jahre	34 Jahre	2	unbekannt	nein	unbekannt	nein	Wahrscheinliche oder bewiesene genetische Prädisposition	
Patient 0003	M	66 Jahre	66 Jahre	1	ja	Alkohol	Nikotin	nein	nein	
Patient	H (Hereditary)_H ereditäre / Familiäre Pankreatitis?	H (Hereditary)_SPINK1 / PRSS1 / CFTR positiv?	H (Hereditary)_Genetische Variante in PRSS1 / SPINK1 / CFTR?	E (Efferent duct)	E (Efferent duct)_Pancreas divisum?	E (Efferent duct)_Andere?	I (Immun)	M (Miscellaneous) Sonstige	Ätiologie Kommentar	
Patient 0001	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Bruder und Schwester an Pankreas-CA gestorben	
Patient 0002	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	NA	
Patient 0003	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	NA	
Patient	Schmerzdauer?	Schmerzmedikation nötig?	Schmerz Medikation nach WHO?	Schmerz durch Meds o. Interventionen kontrolliert?	Patienten Report der Schmerzpunkte	Schmerz Kontroll Punkte	Schmerz-Score	Gegenwärtiges oder vorausgegangenes Duct-Stenting/ESWL	Duct-Stenting/ESWL-Score (Intervention z.Z. der Klassifikation)	
Patient 0001	Schmerzen nur während akuter P.	nein	NA	NA	1	0	1	nein	0	
Patient 0002	Schmerzen nur während akuter P.	nein	NA	NA	1	0	1	nein	0	
Patient 0003	Intermittierende Schmerzepisoden	ja	Stufe I oder II WHO	no	3	1	4	nein	0	
Patient	Reversiblere handhabbare Komplikationen vorhanden	Reversible behandelbare erste Komplikationen	Irreversible erste Komplikationen	Zahl reversibler/behandelbarer Komplikationen z.Z. der Klassifikation	Zahl irreversibler Komplikationen	Komplikationen-Score (z.Z. d. Klassifikation)	Pankreas-OP?	Zahl der Pankreas-Ops	Status unmittelbar vor Pankreas OP	OP-Score
Patient 0001	NA	NA	NA	NA	NA	0	nein	0	nein	0
Patient 0002	NA	NA	NA	NA	NA	0	nein	0	nein	0
Patient 0003	NA	NA	NA	NA	NA	0	nein	0	nein	0
Patient	Exokrine Insuffizienz	Exokrine Insuffizienz-Score	Diabetes mellitus	Endokrine Insuffizienz-Score	Kalzifizierungen in bildgebenden Verfahren bei Klassifikation	Pseudozysten in bildgebenden Verfahren z. Z. der Klassifikation	D.W. Abnormalität in bildgebenden Verfahren z. Z. der Klassifikation	M-ANNHEIM Imaging Criteria	M-ANNHEIM Imaging-Score	
Patient 0001	nein	0	nein	0	nein	nein	normal	Equivocal	1	
Patient 0002	nein	0	nein	0	nein	ja	normal	Equivocal	1	
Patient 0003	ja	2	nein	0	nein	ja	normal	Equivocal	1	
Patient	Bilirubin (< 1,21 mg/dl)	Attacken akuter Pankreatitis zuvor?	Pankreatitis 4 Wochen vor Klassifikation	Modifizierte Zürich-Klassifikation	Severity Index (Punkte)	Severity Index (Level)	M-ANNHEIM Stufe			
Patient 0001	n/a	eine episode zuvor	nein	grenzwertig	2	A	I			
Patient 0002	n/a	erste episode akuter Pankreatitis	ja	grenzwertig	2	A	I			
Patient 0003	n/a	nein	nein	wahrscheinlich	7	B	II			

Tabelle 8: Beispiel der M-ANNHEIM Klassifikation.

### **3.5 Statistische Datenauswertung und Grafikerstellung**

Die statistische Datenauswertung und die Grafikerstellung erfolgten mit dem Computerprogramm Microsoft Excel. Die Rohdaten der Datenerhebung können bei Bedarf bei der Autorin eingesehen werden.

### **3.6 Ethikvotum**

Die Ethikkommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen hat dem Vorhaben zugestimmt (AZ 33/13).

## **4 Ergebnisse**

Es wurden 100 Patienten der Universitätsklinik Gießen mit Anzeichen einer chronischen Pankreatitis nach der M-ANNHEIM Klassifikation eingeteilt. In dem folgenden Ergebnisteil wird zunächst die statistische Auswertung der eingegeben Daten zum Zeitpunkt der Klassifikation präsentiert. Im Anschluss werden fünf Beispiele der Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation in der klinischen Praxis anhand von exemplarisch ausgewählten Patienten dargelegt.

### **4.1 Statistische Datenauswertung**

#### **4.1.1 Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Klassifikation**

Die eingeschlossenen 46 Frauen und 54 Männer hatten zum Zeitpunkt der Klassifikation ein Durchschnittsalter von 58,3 Jahren. Ein Patient ist während der Erstellung der Arbeit verstorben und wurde daher nicht in die Berechnung des Mittelwertes miteinbezogen. Die Altersgrenzen lagen zum Zeitpunkt der Klassifikation zwischen 19 und 84 Jahren.

#### **4.1.2 Alter bei Diagnosestellung und Krankheitsdauer**

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, beziehungsweise beim Auftreten der ersten klinischen Zeichen einer chronischen Pankreatitis, betrug im Durchschnitt 50 Jahre. Die jüngste Patientin war beim ersten Auftreten von Symptomen vier Jahre alt, der älteste Patient 81 Jahre alt. Tabelle 9 und Abbildung 2 zeigen die genaue Altersverteilung der Patienten.

	Alter der Patienten bei Diagnosestellung	Anzahl der Patienten
	0-9 Jahre	1
	10-19 Jahre	4
	20-29 Jahre	4
	30-39 Jahre	16
	40-49 Jahre	23
	50-59 Jahre	20
	60-69 Jahre	22
	70-79 Jahre	9
	80-89 Jahre	1
<b>Summe</b>		100

Tabelle 9: Anzahl der Patienten in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung oder ersten klinischen Zeichen einer CP.

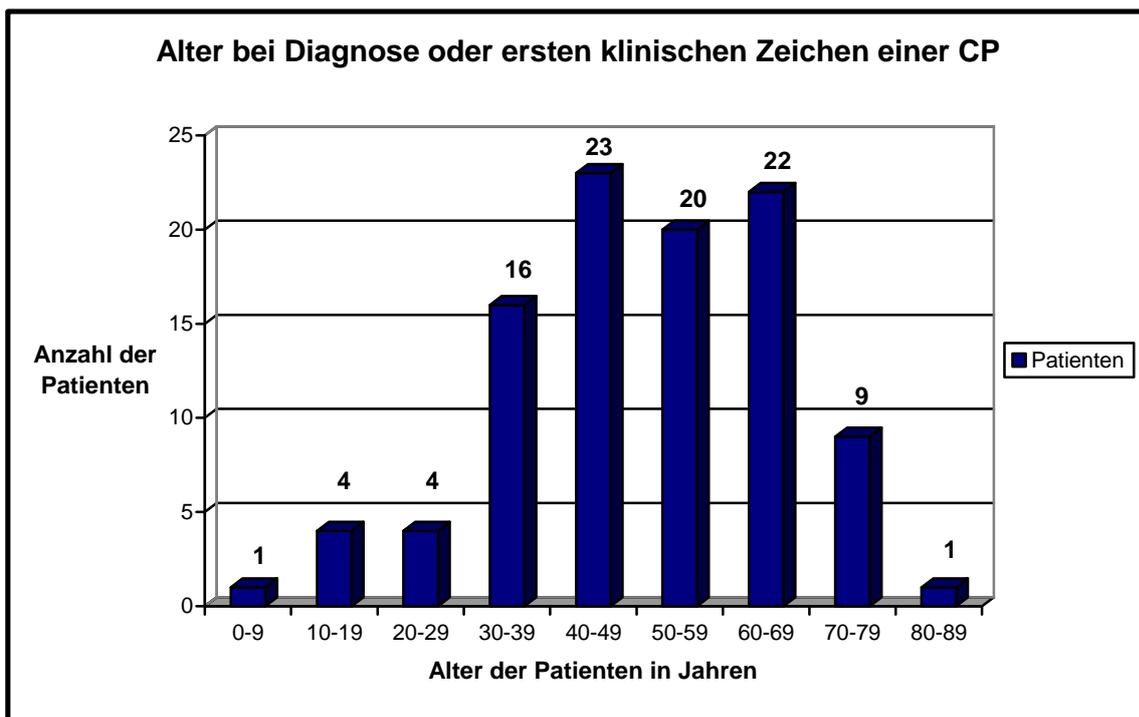


Abbildung 2: Alter der Patienten bei Diagnosestellung oder ersten klinischen Zeichen einer CP (Anzahl (n) = 100).

Die Krankheitsdauer betrug zum Zeitpunkt der Klassifikation zwischen einem und 547 Monaten. Der ermittelte Durchschnittswert lag bei 95 Monaten (Abbildung 3).

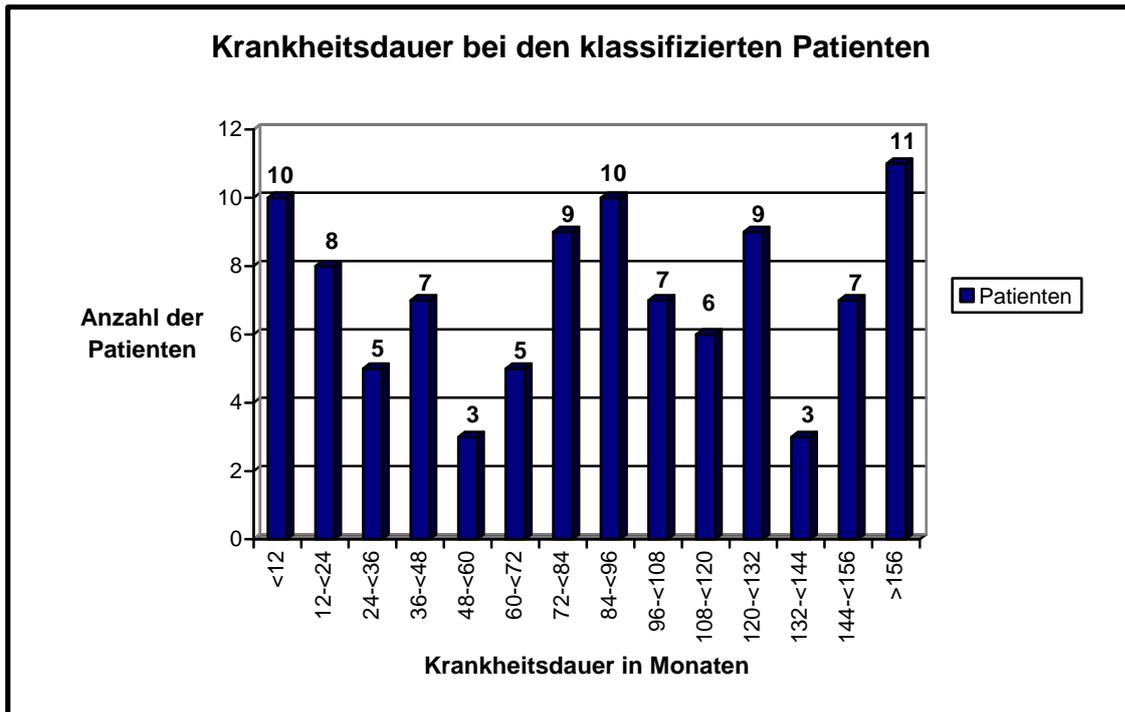


Abbildung 3: Krankheitsdauer in Monaten bei den klassifizierten Patienten (n = 100).

#### 4.1.3 Risikofaktoren nach M-ANNHEIM

Bei 69 der Patienten lagen multiple Risikofaktoren vor. 26 hatten einen einzigen Risikofaktor in der Anamnese. Bei 5 Patienten waren die Risikofaktoren anamnestisch nicht sicher zu ermitteln (Abbildung 4).

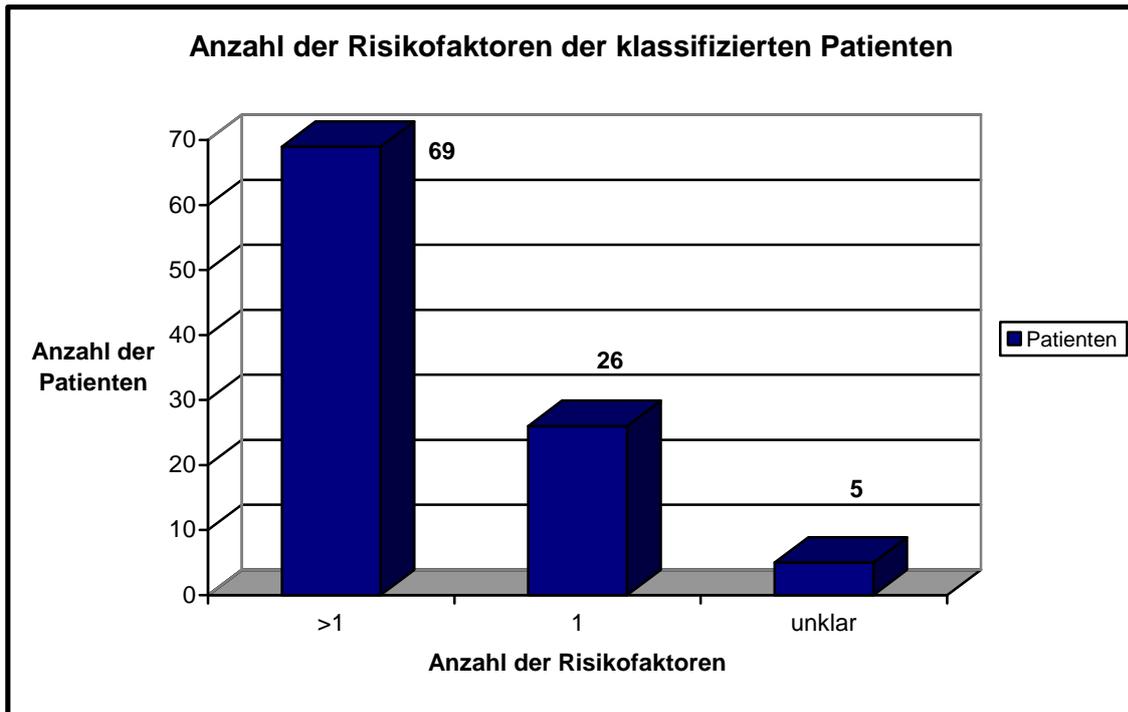


Abbildung 4: Anzahl der Risikofaktoren bei den Patienten ( $n = 100$ ).

## Alkohol

Der Alkoholkonsum der Patienten war teilweise schwierig aus der Anamnese zu entnehmen. Daher wurde der Risikofaktor Alkohol nur bei einem eindeutigen Hinweis in der Krankenakte angegeben. Hier war es allerdings nicht möglich, die genaue Grammmenge an Ethanol retrospektiv zu ermitteln. Waren Zweifel bezüglich des Alkoholkonsums vorhanden, wurde nicht angegeben (NA) in die Datenbank aufgenommen. Die genaue Verteilung zeigt Abbildung 5.

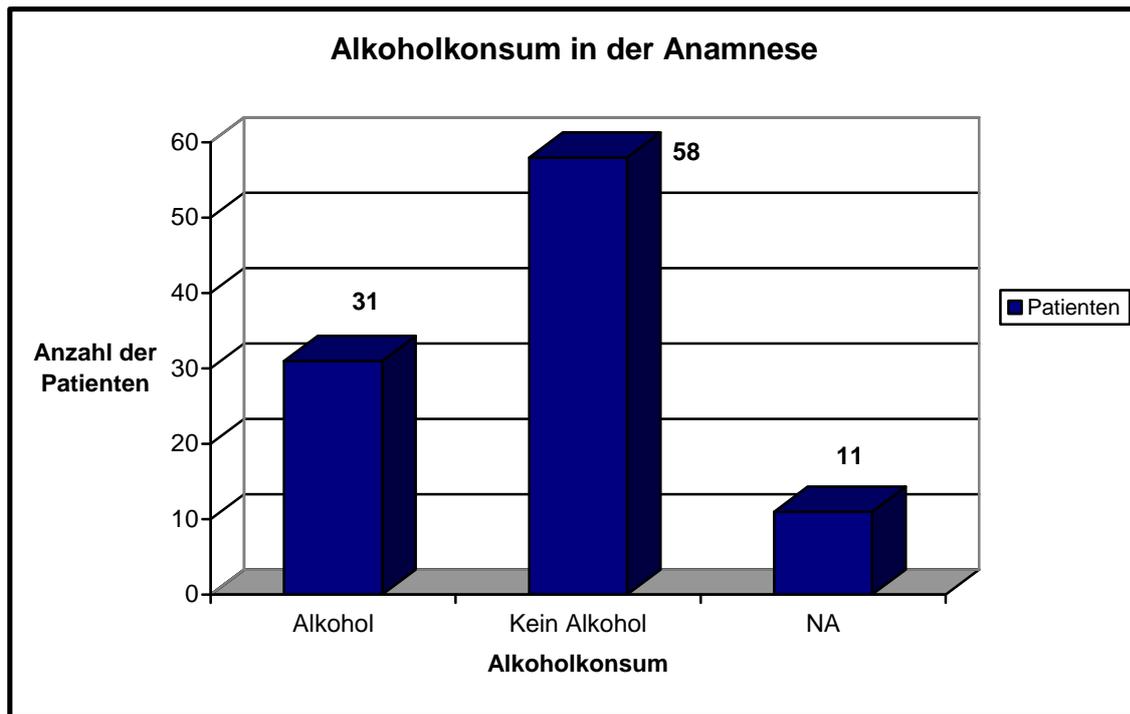


Abbildung 5: Alkoholkonsum in der Anamnese als Risikofaktor ( $n = 100$ ).

Aus den Berechnungen ergab sich ein Patientenanteil von 31 % mit chronischer Pankreatitis, bei denen ein erhöhter Alkoholkonsum in der Anamnese sicher ermittelt wurde. Bei 11 % waren die Angaben nicht eindeutig und bei 58 % ergaben sich aus der Anamnese keine Hinweise auf einen erhöhten Alkoholkonsum.

### Nikotin

Abbildung 6 zeigt die Verteilung des Risikofaktors Nikotinabusus unter den 100 Patienten.

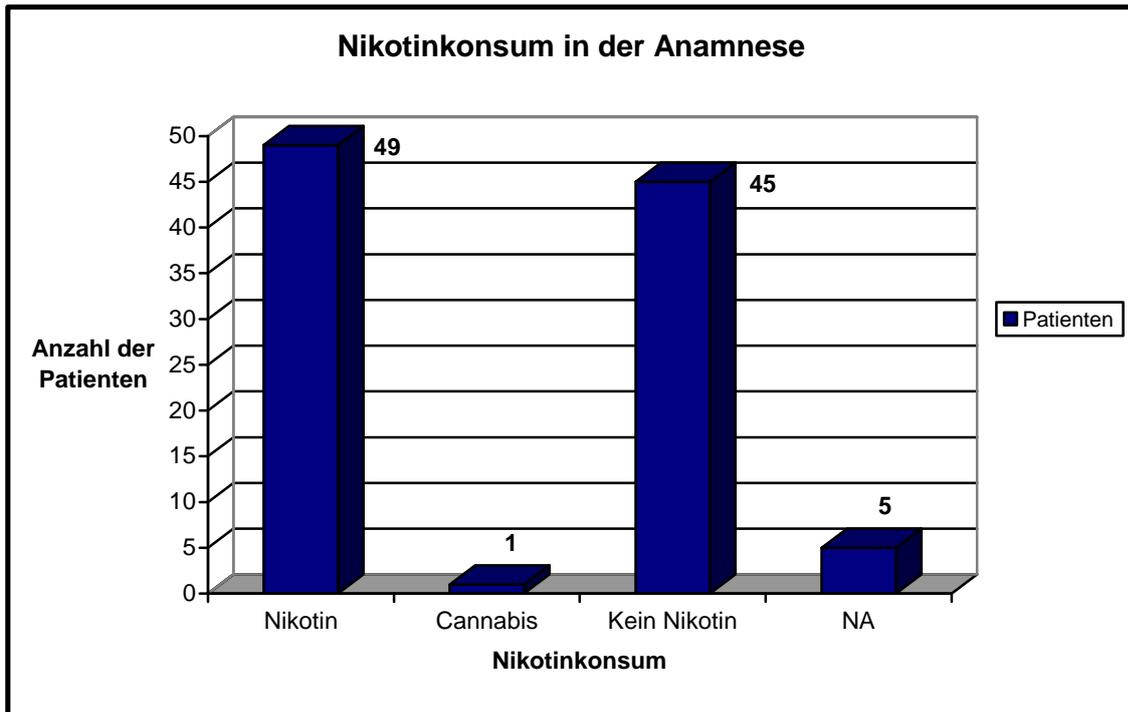


Abbildung 6: Nikotinkonsum in der Anamnese als Risikofaktor ( $n = 100$ ).

49 % der in die Datenbank eingegebenen Patienten rauchten zum Zeitpunkt der Klassifikation oder in der Vergangenheit. Bei 45 % war kein Nikotinabusus in der Anamnese vermerkt. Ein Patient gab an Cannabis geraucht zu haben und bei 5 % waren keine Informationen bezüglich des Zigarettenkonsums zu ermitteln.

### Nutrition

Die Ergebnisse zu dem Risikofaktor Nutrition beziehen sich in dieser Arbeit auf den Lipidstoffwechsel und die damit verbundenen Störungen, wie zum Beispiel Hypertriglyceridämien. 49 % der klassifizierten Patienten zeigten Störungen im Lipidstoffwechsel. Bei 51 % waren Störungen im Lipidstoffwechsel durch die vorhandenen Daten nicht zu ermitteln.

### Heredität

Bei acht der 100 klassifizierten Patienten lagen zum Zeitpunkt der Klassifikation Hinweise auf eine genetische Prädisposition vor (Abbildung 7). Bei zwei der acht Patienten war eine SPINK 1 N34 Mutation bewiesen.

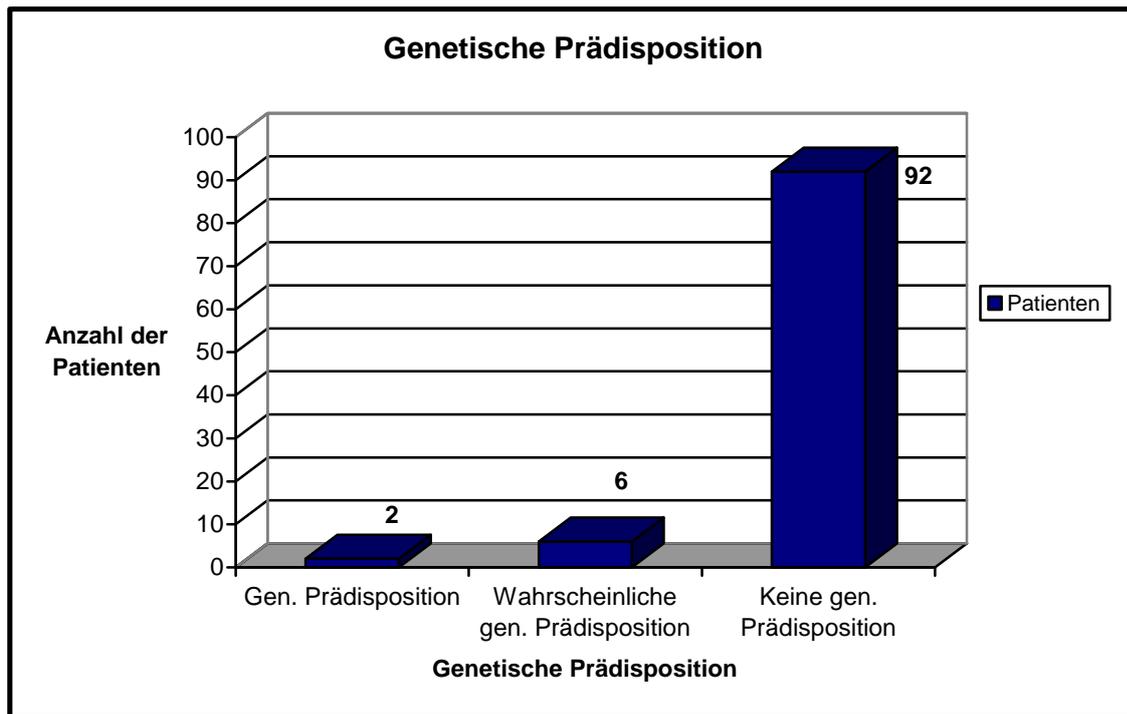


Abbildung 7: **Genetische (gen.) Prädisposition als Risikofaktor** ( $n = 100$ ).

### Efferent duct

Der efferent duct als Risikofaktor ist bei der M-ANNHEIM Klassifikation in **P**ankreas **d**ivisum (PD) und andere Formen des efferent duct unterteilt. Sieben der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Klassifikation ein komplettes Pankreas divisum und einer von ihnen zusätzlich ein suprapapilläres Divertikel. Drei Patienten hatten ein inkomplettes Pankreas divisum. Als weitere Varianten wurde jeweils einmal ein Pankreas anulare, eine Malformation des ventralen Teils und ein zusätzlicher Gang im **P**rocessus **u**ncinatus (PU) vorgefunden. Demnach beträgt die Gesamtzahl der Patienten mit efferent duct 13. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Arten zeigt Abbildung 8.

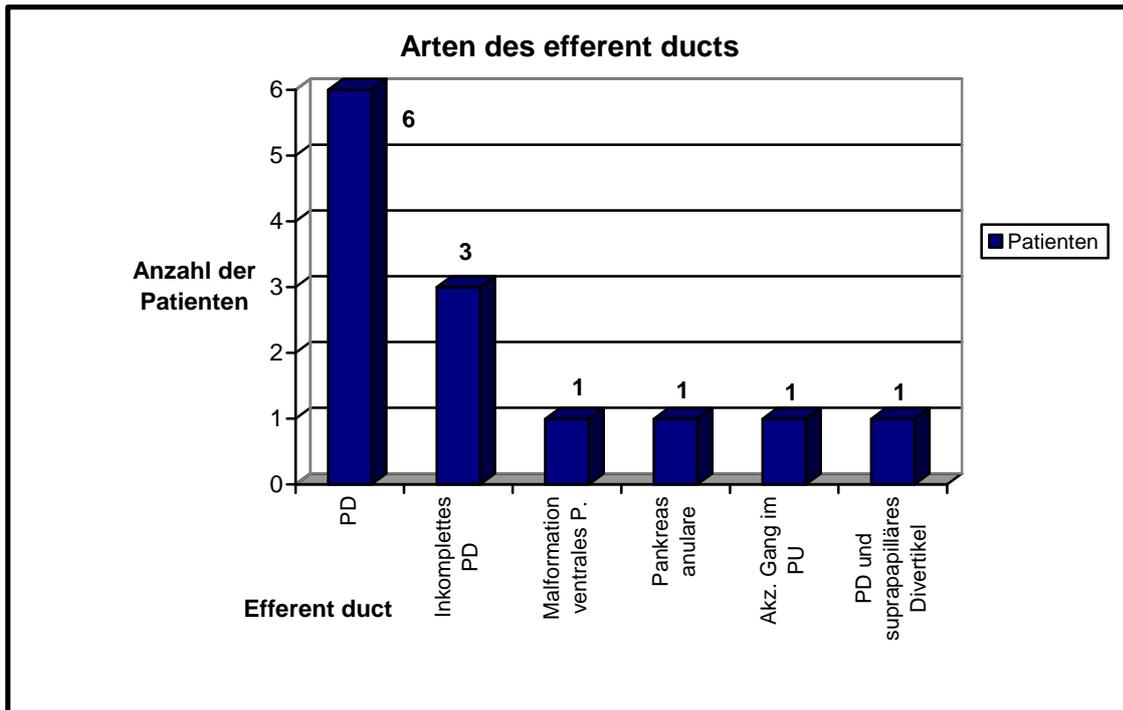


Abbildung 8: Formen des efferent ducts (n = 13). PD = Pancreas divisum, P. = Pankreas, Akz. = Akzessorischer, PU = Processus uncinatus.

## Immunologie

Im Rahmen der M-ANNHEIM Klassifikation wurden drei Patienten mit immunologischen Risikofaktoren, die zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis führen können, klassifiziert. Bei zwei der Patienten lag ein Sjögren Syndrom vor und bei einem eine **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)** (Abbildung 9).

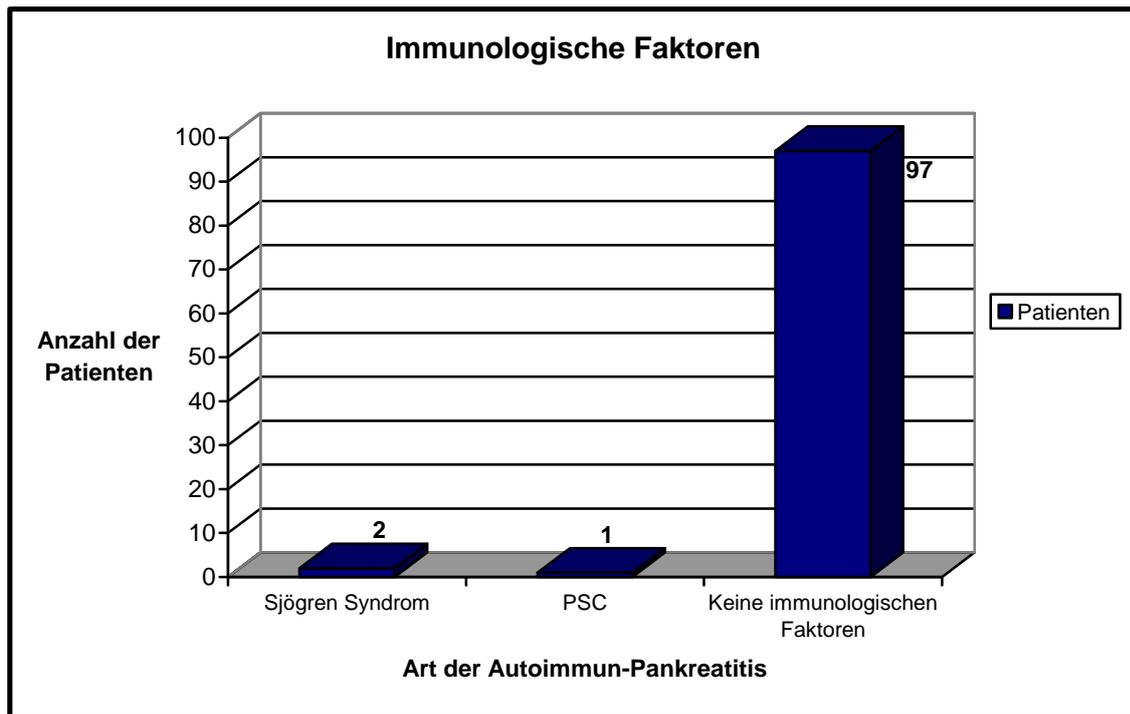


Abbildung 9: Immunologisch bedingte Risikofaktoren (n = 100). PSC = Primär sklerosierende Cholangitis.

### Verschiedene Faktoren

Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren traten bei den 100 klassifizierten Patienten noch folgende Faktoren auf: 20 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Klassifikation eine **Niereninsuffizienz** (NI), während bei 20 weiteren Patienten eine **Stenose der Papilla Vateri** (PV) vorlag. Bei vier Patienten war die Pankreatitis iatrogen bedingt und einer hatte eine Insuffizienz der Papilla Vateri. Ein weiterer Patient benötigte eine Therapie mit Mesalazin, ein Patient erhielt eine Strahlentherapie und einer der Patienten hatte einen **Hyperparathyreoidismus** (HPT). Einen Überblick über die Verteilung bietet Abbildung 10.

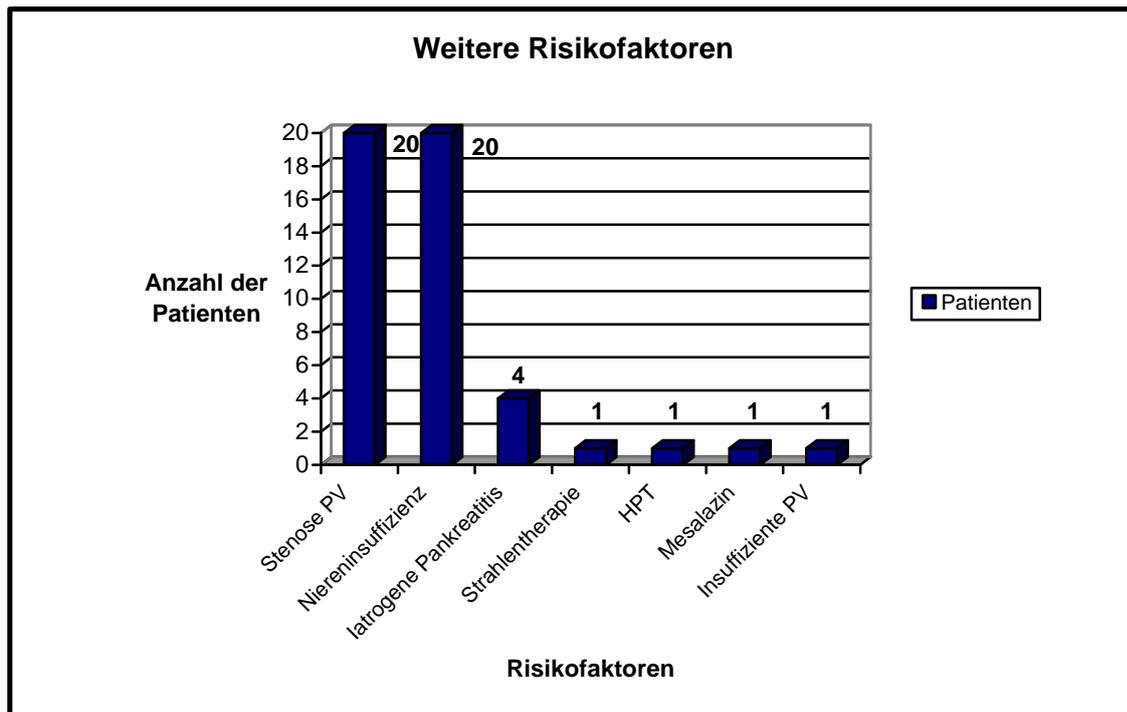


Abbildung 10: Weitere Risikofaktoren zur Entstehung einer CP (n = 23).  
PV = Papilla Vateri, NI = Niereninsuffizienz, HPT = Hyperparathyreoidismus.

#### 4.1.4 Schmerzen und Schmerzkontrolle

Die vom Patienten berichteten Schmerzen und deren Kontrolle spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der M-ANNHEIM Klassifikation. 17 % der Patienten gaben an, in der Regel schmerzfrei zu sein. Schmerzen nur während Episoden akuter Pankreatitiden zu haben, gaben 42 % an. Intermittierende Schmerzepisoden hatten 36 % der klassifizierten Patienten. 3 % klagten über kontinuierliche Schmerzen. Zwei der Patienten (2 %) hatten Schmerzen aufgrund anderer Erkrankungen, die nicht mit der abdominalen Schmerzsymptomatik bei einer Pankreatitis in Verbindung zu bringen waren (Abbildung 11).

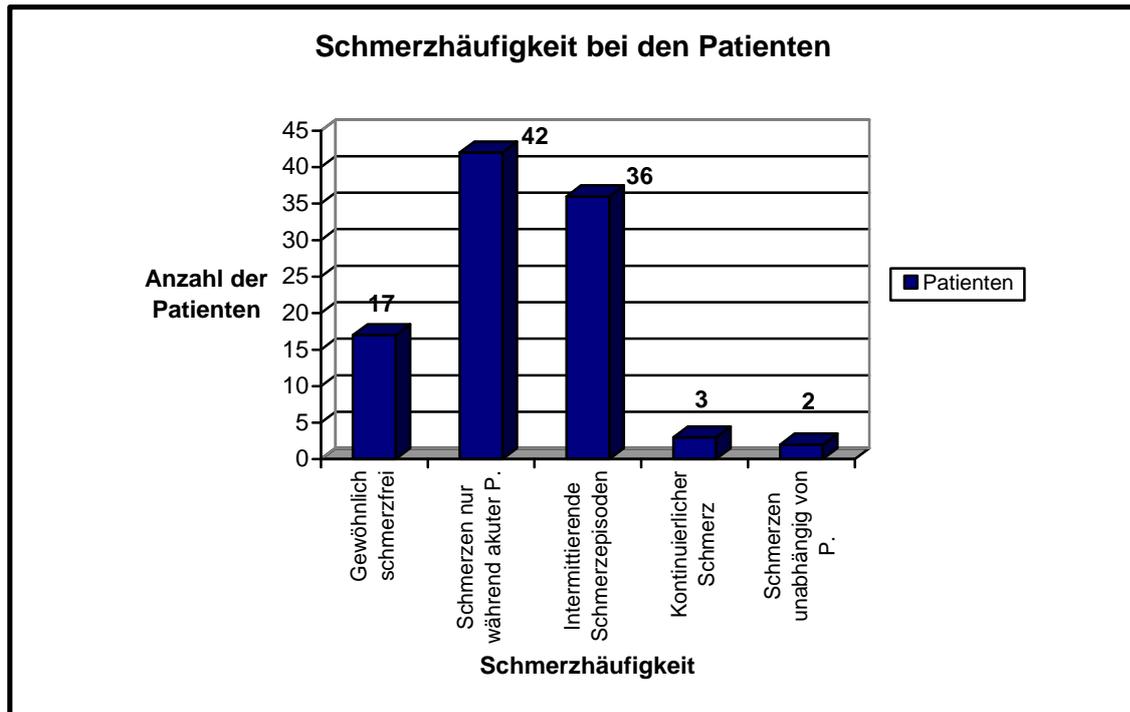


Abbildung 11: Von den Patienten berichtete Häufigkeit der Schmerzen zum Zeitpunkt der Klassifikation ( $n = 100$ ).

70 der klassifizierten Patienten benötigten schmerzreduzierende Maßnahmen (70 %). In 30 Fällen (30 %) war keine Schmerztherapie nötig.

Von den 70 Patienten wurden 16 (23 %) konservativ mit Medikamenten behandelt. 14 davon erhielten Medikamente der Stufe I oder II und zwei der Stufe II oder III nach WHO-Stufenschema. Eine isolierte endoskopische Intervention (IV) wurde bei zwei Patienten (3 %) vorgenommen. Bei 43 Patienten (62 %) ist eine endoskopische Intervention erfolgt und zusätzlich erhielten sie Schmerzmittel zur Reduktion des Schmerzes. 38 Patienten davon erhielten dabei Medikamente der Stufe I oder II nach WHO-Stufenschema und in fünf Fällen waren Medikamente der Stufe II oder III notwendig. Insgesamt neun Patienten (12 %) benötigten eine Schmerzmedikation und zusätzlich eine Intervention nicht endoskopischer Art. Bei acht dieser Fälle genügten Medikamente der Stufe I oder II nach WHO-Stufenschema (Abbildung 12).

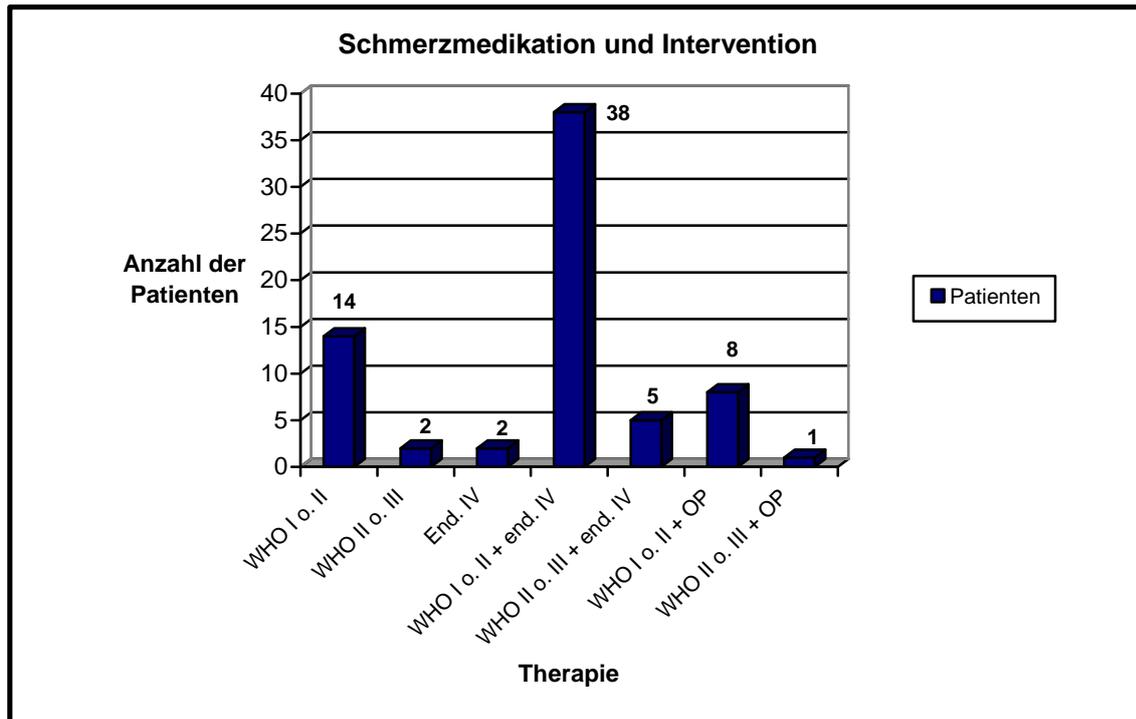


Abbildung 12: Schmerzmedikation und Interventionen ( $n = 70$ ). End. = endoskopische, IV = Intervention.

#### 4.1.5 Duct-Stenting und extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

64 % der Patienten hatten bereits ein Duct-Stenting oder eine ESWL in der Anamnese vorzuweisen. Bei 36 % der Fälle lag keine Intervention dieser Art vor (Abbildung 15). Bei keinem der 100 Patienten erfolgte das Duct-Stenting oder die ESWL zum Zeitpunkt der Klassifikation.

#### 4.1.6 Komplikationen

Im Verlauf der chronischen Pankreatitis kam es bei 42 % der Patienten zu Komplikationen. In 58 % der Fälle konnten bis zum Zeitpunkt der Klassifikation keine Komplikationen festgestellt werden.

Von den 42 Patienten mit schweren Komplikationen hatten 25 (59 %) reversible Komplikationen. In fünf (12 %) Fällen lagen zum Zeitpunkt der Klassifikation irreversible Komplikationen vor, die in einem Fall zum Tod führten. Zwölf (29 %) der Patienten mit schweren Komplikationen hatten sowohl reversible, als auch irreversible Komplikationen zum Zeitpunkt der Klassifikation (Abbildung 13).

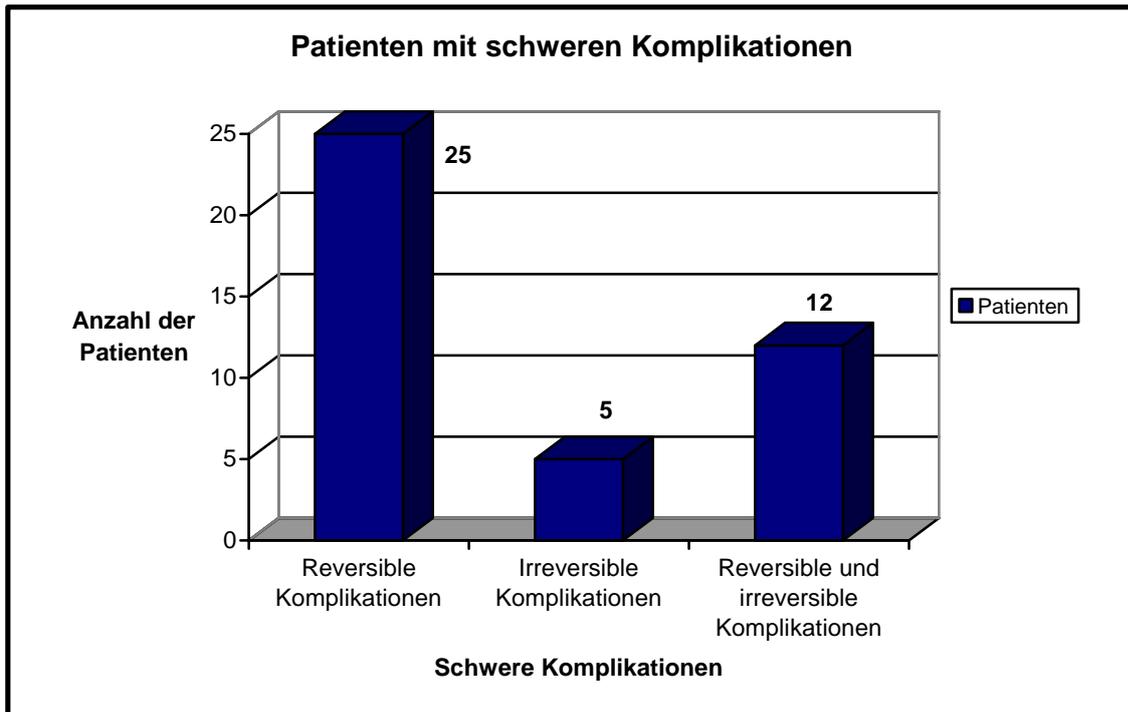


Abbildung 13: Schwere reversible und schwere irreversible Komplikationen im Verlauf der Erkrankung ( $n = 42$ ).

Ein Teil der Patienten hatte mehrere schwere reversible Komplikationen, daher stimmt die Zahl der aufgetretenen Komplikationen nicht mit der Zahl der Patienten mit schweren reversiblen Komplikationen überein. Gehäuft traten **Ductushepatocholeduchus-Stenosen (DHC-Stenosen)** (18 mal) und **Aszites** (17 mal) auf. Die restlichen reversiblen Komplikationen kamen nur vereinzelt vor. Zugunsten der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung in Tabelle 10 und nicht in Form eines Balkendiagramms.

<b>Art der schweren reversiblen Komplikationen</b>	<b>Anzahl der schweren reversiblen Komplikationen</b>
DHC-Stenose	18
Aszites	17
DW-Stenose	1
Karzinoid	1
Schaden des biliären Gangs	1
Adenom an der PV	1
Magenstenose	1
Kolonstenose	1
Infektiöse Zyste	2
Sekundäre Hämorrhagie	1
Pankreasfistel	1
Kompression der V. Lienalis durch Zyste	1

*Tabelle 10: Schwere reversible Komplikationen.*

In 17 Fällen kam es im Verlauf der chronischen Pankreatitis zu schweren irreversiblen Komplikationen. Bei elf Patienten kam es zu teilweise kombinierten Thrombosen der V. lienalis, der V. portae und der V. mesenterica superior. Diese resultierten zweimal in der Ausbildung einer portalen Hypertension. In vier Fällen trat die portale Hypertension ohne diagnostizierten Gefäßverschluss auf. Zwei der 100 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Klassifikation ein Pankreaskarzinom. Einer dieser Patienten ist am Karzinom verstorben. Die Gesamtanzahl der einzelnen schweren irreversiblen Komplikationen zeigt Abbildung 14.

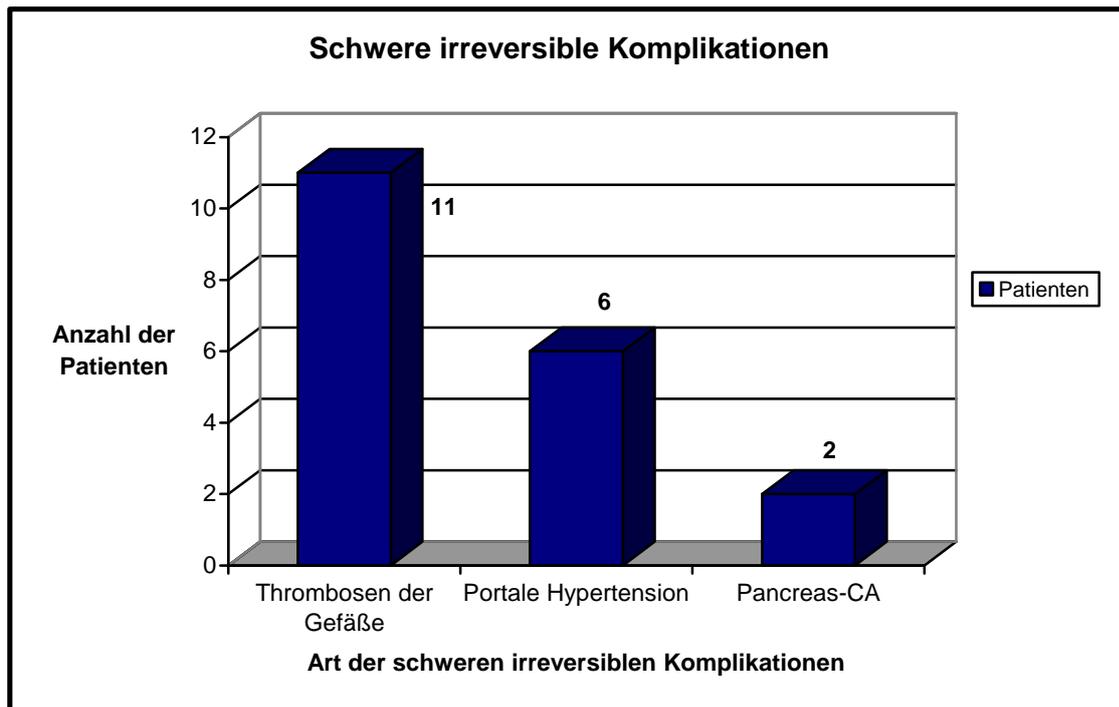


Abbildung 14: Schwere irreversible Komplikationen.

#### 4.1.7 Operationen am Pankreas

18 % aller Patienten benötigten im Verlauf der chronischen Pankreatitis eine Operation. Bei zwei dieser Patienten fanden zwei chirurgische Interventionen statt.

#### 4.1.8 Insuffizienz des Pankreas

In 42 Fällen lag eine exokrine Insuffizienz vor. Bei 19 Patienten war den Daten eine partielle Insuffizienz zu entnehmen. Keine exokrine Insuffizienz war bei 39 Patienten festzustellen (Abbildung 15).

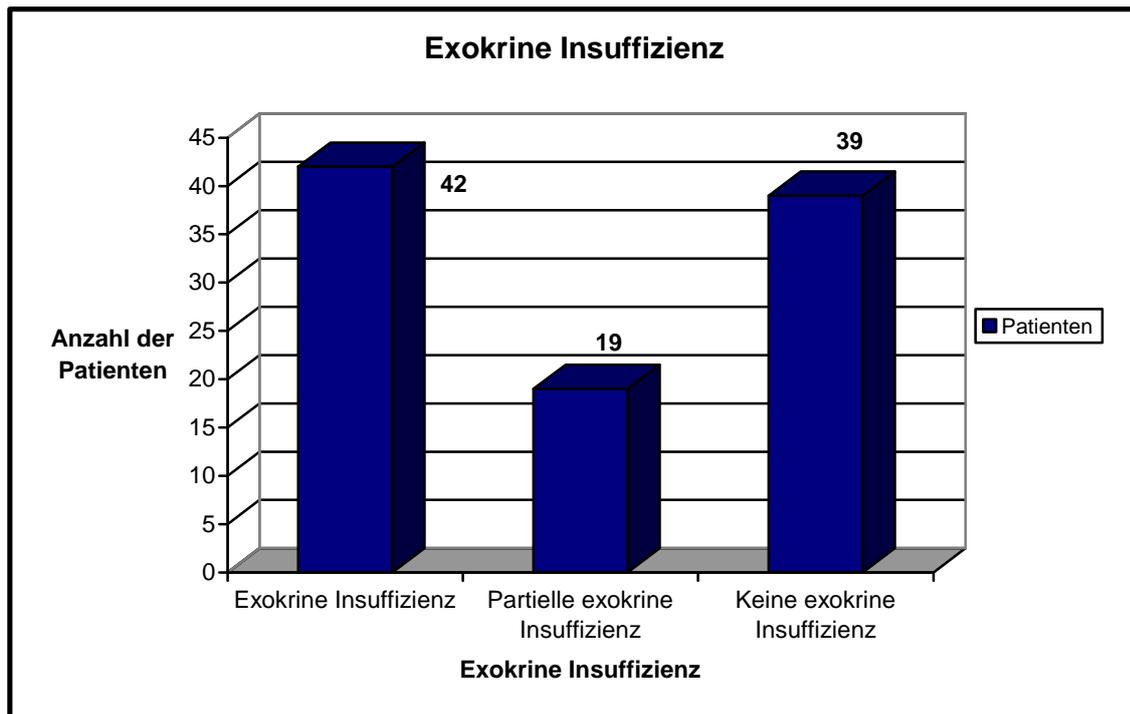


Abbildung 15: Patienten mit exokriner Insuffizienz des Pankreas ( $n = 100$ ).

Einen Diabetes mellitus hatten 42 der Patienten. Bei 58 Patienten konnte noch keine endokrine Insuffizienz nachgewiesen werden.

27 Patienten (27 %) hatten eine zumindest partielle exokrine Insuffizienz und einen Diabetes mellitus.

#### 4.1.9 Bildgebung im Zusammenhang mit M-ANNHEIM

Kalzifizierungen waren zum Zeitpunkt der Klassifikation bei 29 Patienten vorhanden. Pseudozysten zeigte die Bildgebung bei 22 Patienten. Auffälligkeiten des Ductus Wirsungianus waren bei 48 Patienten in der Bildgebung zu erkennen. In 47 Fällen handelte es sich um eine Dilatation des Pankreasgangs und in einem Fall war die Echogenität der Wand des Ductus Wirsungianus erhöht (Abbildung 16).

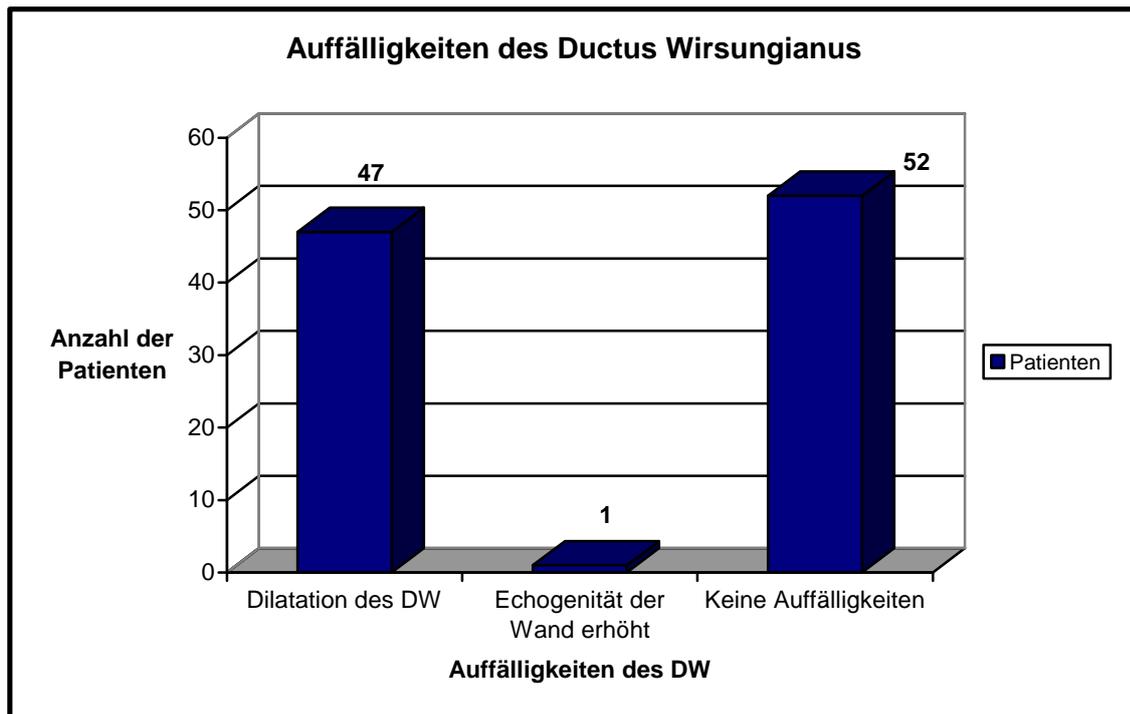


Abbildung 16: Auffälligkeiten des Ductus Wirsungianus in der Bildgebung (n = 100).  
DW = Ductus Wirsungianus.

Bei vier Patienten waren zusätzlich zu der Dilatation des Pankreasgangs Konkremente in diesem zu erkennen.

Aus den vorher genannten Aspekten ergab sich eine Verteilung nach M-ANNHEIM Kriterien bezüglich der pankreatischen Bildgebung und den darin vorhandenen morphologischen Auffälligkeiten (Abbildung 17). Da bei der Diagnostik mit EUS nicht zwischen „zweifelhaft“ und „leicht“ und auch nicht zwischen „mittelgradig“ und „ausgeprägt“ unterschieden wird, sind diese acht Fälle separat aufgeführt worden. Sechs der acht Patienten lagen nach M-ANNHEIM Kriterien zwischen „zweifelhaft“ und „leicht“ und zwei zwischen „mittelgradig“ und „ausgeprägt“.

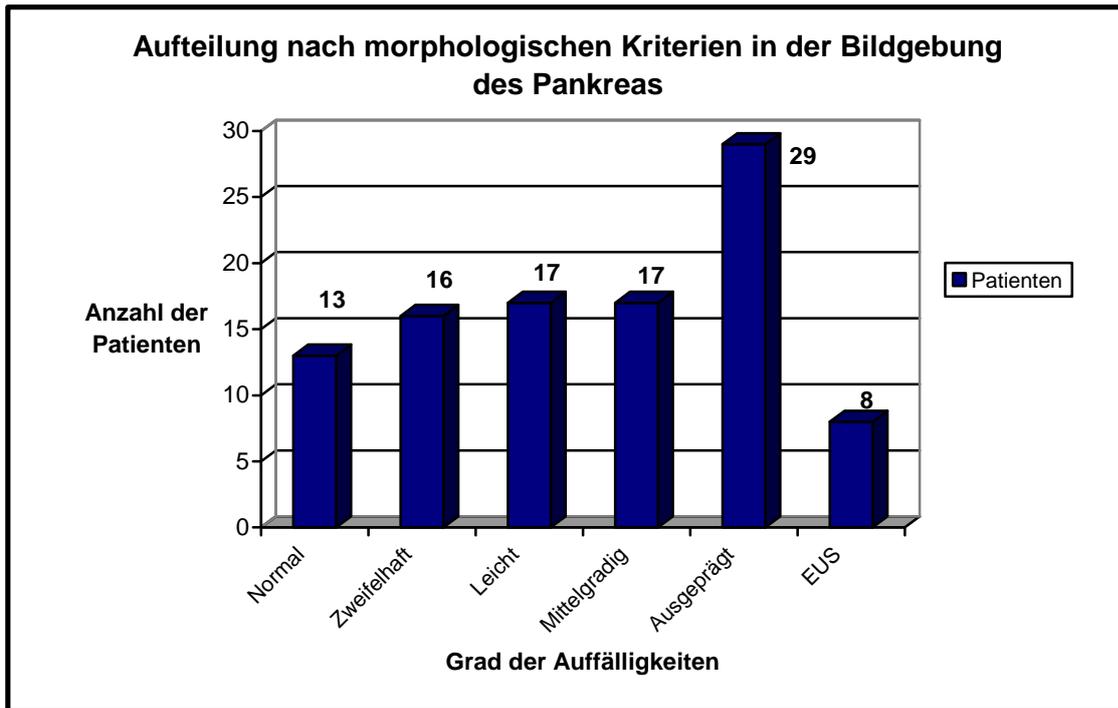


Abbildung 17: Aufteilung nach morphologischen Kriterien in der Bildgebung des Pankreas (n = 100). EUS = endoskopischer Ultraschall.

#### 4.1.10 Bilirubin

51 der Patienten hatten im Krankheitsverlauf eine Bilirubinerhöhung über den Normalwert von 1,21 mg/dl hinaus.

#### 4.1.11 Persönliche Pankreatitis Historie

21 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Klassifikation noch keine Episode einer akuten Pankreatitis erlebt. Weitere 21 hatten genau eine Episode in der Anamnese erwähnt. In 53 Fällen lag eine **rekurrierende** (rek.), akute Pankreatitis vor. Einer dieser Patienten hatte innerhalb von vier Wochen vor der Klassifikation seinen letzten Schub. Bei fünf Patienten war aus den vorliegenden Daten dieses Kriterium nicht eindeutig zu erheben. Einen Überblick bietet Abbildung 18.

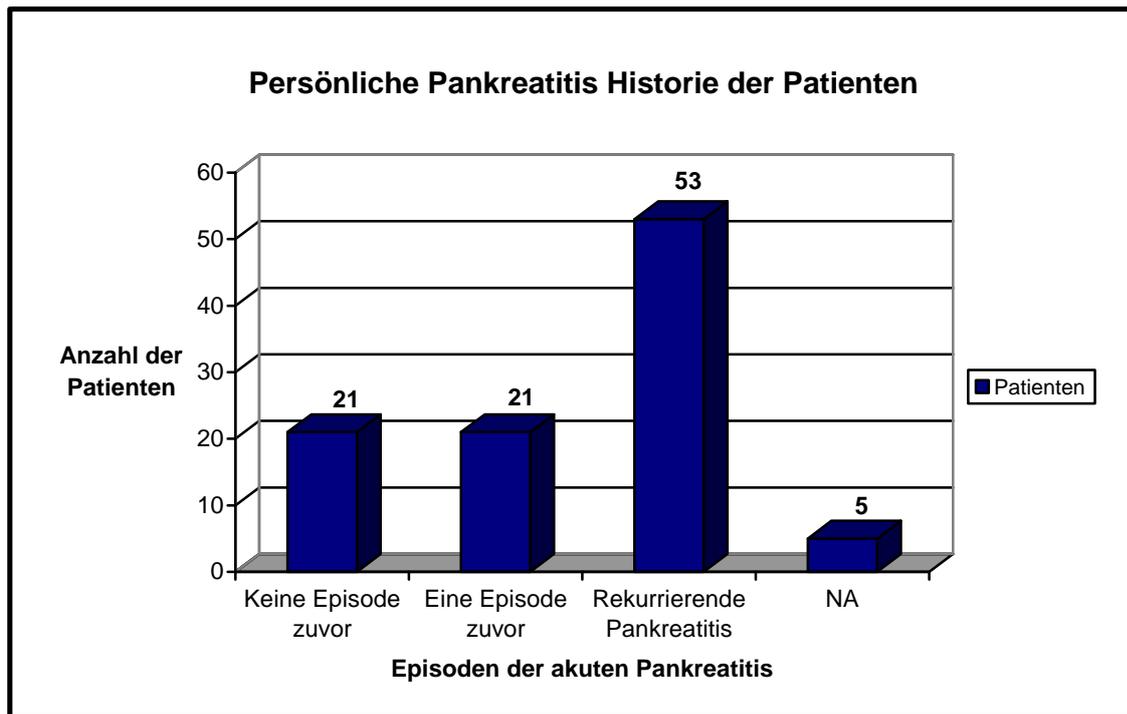


Abbildung 18: Persönliche Pankreatitis Historie der Patienten ( $n = 100$ ).

#### 4.1.12 Level des Severity Index

Die 100 Patienten teilten sich anhand der zuvor genannten Ergebnisse folgendermaßen auf die Severity-Index-Levels auf: In 19 Fällen resultierte ein Severity Index von A, 45 Patienten hatten einen Severity Index von B, einen Severity Index von C hatten 22 Patienten, neun Patienten wurden einem Severity Index von D zugeordnet und in fünf Fällen ergab sich ein Severity Index von E (Abbildung 19).

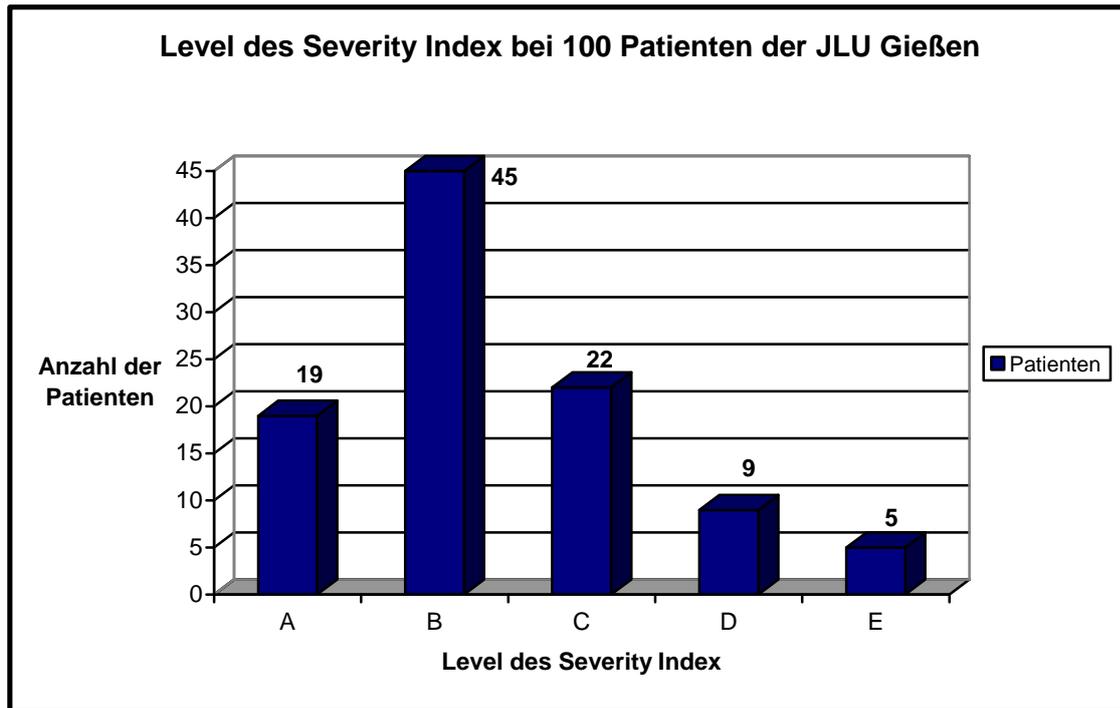


Abbildung 19: Level des Severity Index bei den 100 Patienten.

#### 4.1.13 M-ANNHEIM Stufe

Bezogen auf die M-ANNHEIM Stufe zeigt die Abbildung 20 die Ergebnisse. Sieben Patienten waren der Stufe 0 zuzuordnen, in 21 Fällen erfolgte die Einordnung in Stufe I, 47 der Patienten gehörten zu Stufe II und Stufe III wurde von 25 Patienten erreicht. Stufe IV kam zum Zeitpunkt der Klassifikation nicht vor.

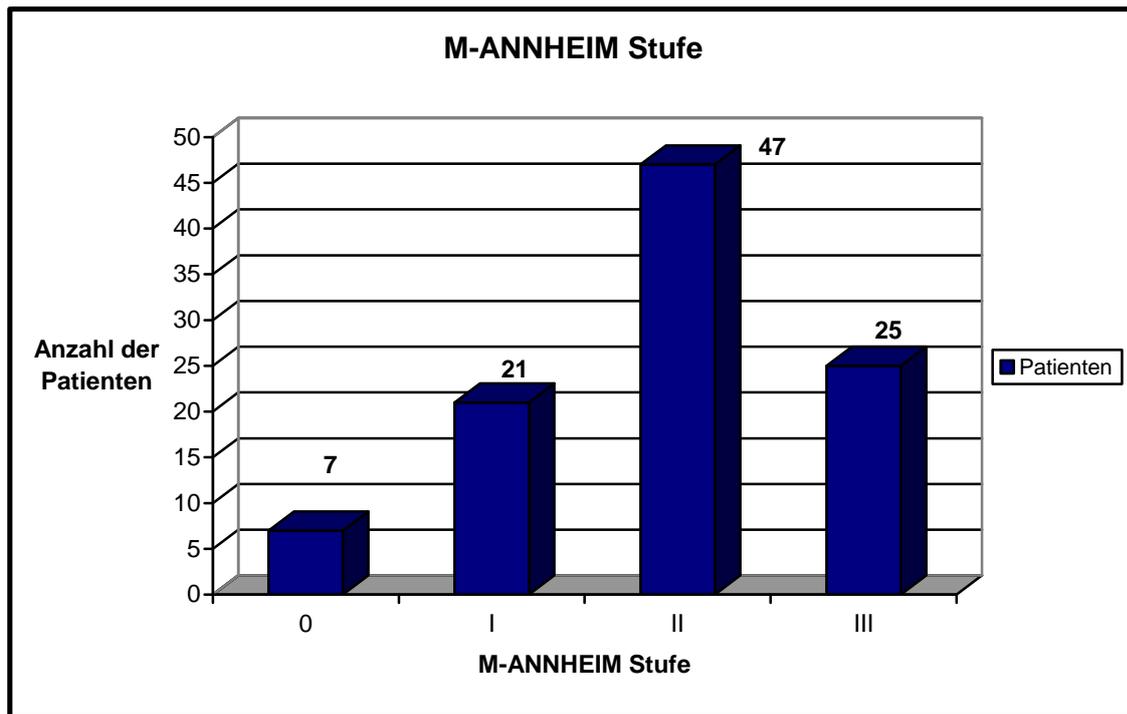


Abbildung 20: M-ANNHEIM Stufe der 100 Patienten.

Die Patienten mit der asymptomatischen Pankreatitis, Stufe 0, gliederten sich folgendermaßen auf: ein Patient war nicht genauer zuzuordnen (0), zwei der Patienten hatten keine Symptome und die chronische Pankreatitis wurde zufällig diagnostiziert (0a), in drei Fällen gab es eine Episode einer akuten Pankreatitis mit möglicher Entwicklung einer chronischen Pankreatitis (0b) und ein Patient hatte eine akute Pankreatitis mit schweren Komplikationen (0c).

In den folgenden Stufen liegt immer eine symptomatische chronische Pankreatitis vor. Stufe I bildet dabei die Stufe ohne Pankreasinsuffizienz. Dieser Stufe waren insgesamt 21 Patienten zuzuordnen. Fünf der Patienten der Stufe Ia hatten eine rekurrende akute Pankreatitis ohne Schmerzen zwischen den einzelnen Episoden. Die sechs Patienten der Stufe Ib hatten rekurrenden oder chronischen Bauchschmerz auch in Abwesenheit von Episoden einer akuten Pankreatitis. In zehn Fällen kamen zu der rekurrenden Pankreatitis, bzw. dem chronischen Bauchschmerz, schwere Komplikationen hinzu.

47 Patienten waren zum Zeitpunkt der Klassifikation in Stufe II, der symptomatischen chronischen Pankreatitis mit partieller Insuffizienz des Organs. 15 davon hatten eine isolierte endokrine oder exokrine Insuffizienz ohne Schmerzen (IIa) und 20 eine isolierte endokrine oder exokrine Insuffizienz mit Schmerzen (IIb). In zwölf Fällen kamen schwere Komplikationen dazu (IIc).

Stufe III spiegelt die komplette Pankreasinsuffizienz mit Schmerzen wider. Einer der in dieser Stufe klassifizierten Patienten ließ sich nicht eindeutig zuordnen (III). 16 Patienten hatten eine endokrine und exokrine Insuffizienz mit Schmerzen aber ohne schwere Komplikationen (IIIa). Bei den anderen acht Fällen kamen schwere Komplikationen hinzu (IIIb).

Stufe IV lag bei den 100 Patienten der JLU Gießen zu diesem Zeitpunkt nicht vor.

Eine Übersicht gibt Tabelle 11.

<b>M-ANNHEIM Stufe</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
0 (nicht a, b oder c zuzuordnen)	1
0 a	2
0 b	3
0 c	1
I a	5
I b	6
I c	10
II a	15
II b	20
II c	12
III (nicht a oder b zuzuordnen)	1
III a	16
III b	8
IV	0

*Tabelle 11: Patienten aufgeteilt in die M-ANNHEIM Stufen (n = 100).*

#### **4.2 Klinische Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation**

Fünf der Gießener Patienten wurden nach der M-ANNHEIM Klassifikation eingeordnet und deren Ätiologie und Krankheitsverlauf genauer dargestellt, um den klinischen Nutzen der M-ANNHEIM Klassifikation aufzuzeigen. Die in den folgenden Tabellen aufgeführten Fälle wurden ausgewählt, da an ihnen die unterschiedlichen Krankheitsverläufe der chronischen Pankreatitis sehr gut deutlich werden. Die Tabellen 12-16 zeigen die Patienten A-E mit ihren Risikofaktoren, dem klinischen Erscheinungsbild und dem daraus resultierendem Severity Index, den M-ANNHEIM Diagnosekriterien und der klinischen Stufe nach M-ANNHEIM.

Die Patienten A, B, C und E stellten sich jeweils mit akuter Pankreatitis vor, bei Patient D kam es innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung zur akuten Pankreatitis. Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis war in allen fünf Fällen unterschiedlich.

Bei den Patienten B, C und D war eine Operation am Pankreas notwendig, Patient E hatte mehrfach endoskopische Interventionen. Eine exokrine Insuffizienz lag in den Fällen A, B und D vor, eine partielle Insuffizienz bei den Patienten C und E. Diabetes mellitus hatten die Patienten B, C und E.

In den Fällen B, C und E kam es im Verlauf der chronischen Pankreatitis zu schweren, teilweise irreversiblen, Komplikationen. Bei Patient B kam es zu einer DHC-Stenose, Aszitesentwicklung und Thrombosen der V. portae und V. lienalis. Patient C hatte eine Pankreasruptur mit Fistelbildung und entwickelte im Krankheitsverlauf ebenfalls eine Thrombose der V. lienalis und der V. mesenterica superior bis zum Beginn der V. portae. Bei Patient E kam es zur Aszitesbildung.

Wie in den Fallbeispielen anhand des Severity Index gezeigt, werden in der M-ANNHEIM Klassifikation auch Verbesserungen im Verlauf der chronischen Pankreatitis berücksichtigt.

Patient A, männlich, Kaukasier, mit multiplen Risikofaktoren (M): Alkohol (A), Nikotin (N) und Nutrition (N).

Alter	Krankheitsdauer (Jahre)	Klinische Charakteristika	M-ANNHEIM Severity Index (Punkte)	M-ANNHEIM Diagnosekriterien	M-ANNHEIM klinische Stufe
44	0	Rezidivierende akute Pankreatitis im Alter von 44 Jahren. Rezidivierende Fieberschübe bis 39 °C , Schmerzen und 10 kg Gewichtsabnahme innerhalb von 4 Wochen. Gelegentlich exzessiver Alkoholkonsum und 42 pack years (aktuell nicht).	1	Grenzwertig	Ia
44	0	Zusätzlich zur bestehenden Symptomatik beim Hausarzt im US festgestellte Pseudozyste.	2	Wahrscheinlich	Ia
44	0	CT: große Pankreaspseudozyste mit Verdacht auf Superinfektion; Labor: E 1 148 µg/g, Therapie mit Antibiotika und Panzytrat. Pankreasschonende Kost empfohlen. Auf Drainage wird zunächst verzichtet.	4	Wahrscheinlich	Iib
44	0	Weiterhin Alkoholkonsum (2 Bier/Tag), kein Nikotin, neu aufgetretene Hypercholesterinämie. Große Pankreaszyste größtenregredient, mehrere kleinere Zysten neu aufgetreten.	4	Wahrscheinlich	Iib
45	1	Kein Alkoholkonsum, keine Zigaretten. Weiterhin Hypercholesterinämie und exokrine Insuffizienz. Keine erneuten Episoden akuter Pankreatitis. Dilatation DW. Weiterhin bestehende Zysten. Neu aufgetretene Kalzifizierungen im Pankreaskopf.	7	Definitiv	Iib

Tabelle 12: Patient A, klinischer Verlauf der CP klassifiziert nach M-ANNHEIM.

Patient B, männlich, Kaukasier, mit multiplen Risikofaktoren (M): Alkohol (A) und Nikotin (N).

Alter	Krankheitsdauer (Jahre)	Klinische Charakteristika	M-ANNHEIM Severity Index (Punkte)	M-ANNHEIM Diagnosekriterien	M-ANNHEIM klinische Stufe
40	0	Akute Pankreatitis mit intensivmedizinischer Betreuung. Ausgiebiger Alkohol- und Nikotinkonsum.	?	Grenzwertig	0b
40	0	Erneuter akuter Schub einer chronischen Pankreatitis einige Monate später nach Diätfehler. Gürtelförmige Schmerzen im Oberbauch. Schmerzmedikation notwendig. Diät empfohlen.	3	Wahrscheinlich	Ia
41	1	Akute nekrotisierende Pankreatitis bei Alkoholmissbrauch pankreasschwanzbetont. Nebenbefundlich Pfortaderthrombose. Heparinisierung. Unter Nahrungskarenz, Alkoholentzug und Antibiose Besserung. Notwendigkeit einer strikten Alkoholkarenz mehrfach erläutert.	7	Definitiv	Ic
44	4	Stentimplantation wegen narbiger Stenosen im Pankreaskopf und DHC Stenose.	9	Definitiv	Ic
45	5	Mehrfach Stentwechsel.	9	Definitiv	Ic
45	5	Erneute Vorstellung zum Stentwechsel. Postprandiale Krämpfe. Exokrine Pankreasinsuffizienz mit E 1 78 µg/g. Diabetes mellitus Typ IIIC. Momentan 30 pack years, kein Alkoholkonsum mehr seit letzter Pankreatitis-Episode. Dilatation DW, Atrophie Pankreasschwanz und Kalzifizierungen im Pankreaskopf. Zusätzlich Milzvenenverschluss.	23	Definitiv	IIIb
45	5	Wiedervorstellung nach einigen Tagen wegen gürtelförmiger Schmerzen. Therapie mit Opioiden.	23	Definitiv	IIIb
45	5	Erneuter Pankreatitisschub. Starke Oberbauchschmerzen, Schlaptheit, Appetitlosigkeit und Obstipation. Schmerzen am stärksten 30 Minuten postprandial. 31 py, kein Alkoholkonsum. Gewichtsabnahme circa 6 Kilogramm. Kein Nachtschweiß. Verdacht auf großenprogrediente Pseudozyste im Pankreaskopf. Tumor nicht sicher auszuschließen. Langstreckige Pfortaderthrombose, Thrombose der V. lienalis und Aszites. Entfernung DHC- Stent. Pankreaskopfresektion. Kein Anhalt für Malignität. Elastase 1 39 µg/g.	26	Definitiv	IIIb

45	5	Postoperative Hämatombildung mit nicht auszuschließender Anastomoseninsuffizienz und Superinfektion. Fieber und C-reaktives Protein (CRP)-Erhöhung.	26	Definitiv	IIIb
48	8	Seitdem keine Wiedervorstellung.	26	Definitiv	IIIb

*Tabelle 13: Patient B, klinischer Verlauf der CP klassifiziert nach M-ANNHEIM.*

Patient C, männlich, Kaukasier, mit multiplen Risikofaktoren (M): Nikotin (N) und Nutrition (N).

Alter	Krankheitsdauer (Jahre)	Klinische Charakteristika	M-ANNHEIM Severity Index (Punkte)	M-ANNHEIM Diagnosekriterien	M-ANNHEIM klinische Stufe
44	0	Intermittierende leichte Oberbauchschmerzen. Therapie mit Protonenpumpenhemmern, welche zunächst erfolgreich ist.			
49	0	Oberbauchschmerzen nehmen zu. Gewichtsabnahme von 10 Kilogramm in 5 Monaten. 30 Zigaretten/Tag für 20 Jahre. Protonenpumpenhemmer nicht mehr wirksam. Akute exsudative Pankreatitis. Pseudozystenkonglomerat. 3-wöchige Therapie mit Nahrungskarenz, Antibiotika und Schmerzmedikation. Danach ständig rezidivierende Pankreatitisschübe. Verlegung in das Universitätsklinikum Gießen.	4	(ohne Bildgebung, da nicht vorliegend)	Wahrscheinlich Ib
49	0	Nekrotisierende Pankreatitis. Deutliche Kaliberschwankungen des DW mit Rarefizierung der Seitenäste. Mehrere infizierte Pseudozysten bei Pankreasruptur und explorativer Laparatomie. Nekrosehöhle in Korpusmitte. Postoperativ abszendierendes Fistelsystem und akutes Nierenversagen.	16		Definitiv Ic
53	4	Starke gürtelförmige epigastrische Schmerzen mit Appetitlosigkeit und Blähungen. Fragliche akute Pankreatitis. E 1 112 µg/g, aber keine Stuhlauffälligkeiten.	10		Wahrscheinlich Ib
54	5	Hypertriglyceridämie und Diabetes mellitus Typ III. Elastase 1 im Normbereich.	11	(ohne Bildgebung)	Wahrscheinlich Ib
56	7	V.a. biliäre Pankreatitis mit spontanem Konkrementabgang bei massiven Schmerzen. Milzvenenthrombose und Thrombose der V. mesenterica superior bis zum Beginn der V. portae mit portaler Hypertension. Neugebildete Pankreaspseudozysten. Patient steht Drainage mit Splenektomie kritisch gegenüber. Konservatives Vorgehen. Partielle exokrine Insuffizienz.	22		Definitiv IIb

Tabelle 14: Patient C, klinischer Verlauf klassifiziert nach M-ANNHEIM.

## Patient D, weiblich, Kaukasier, Pankreatitis mit hereditärem Risikofaktor (H).

Alter	Krankheits- dauer (Jahre)	Klinische Charakteristika	M- ANNHEIM Severity Index (Punkte)	M- ANNHEIM Diagnose- kriterien	M- ANNHEIM klinische Stufe
21	0	21-jährige Patientin stellt sich mit Verdacht auf chronische Pankreatitis vor. Spink 1 N 34 S Mutation beim Vater bekannt. CT zeigt deutlich erweiterten DW bei atrophem Pankreas. Keine Parenchymverkalkungen.	3	Definitiv	0a
21	0	Akuter Schub der chronischen Pankreatitis. DW nach wie vor deutlich erweitert.	4	Definitiv	Ia
22	1	Hereditär chronische Pankreatitis, duodenerhaltende Pankreaskopfresektion. Exokrine Pankreasinsuffizienz.	11	Definitiv	IIa
22	1	Wiedervorstellung bei Verdacht auf erneuten Pankreatitisschub. Im CT und in ERCP keine Hinweise darauf.	11	Definitiv	IIb
31	10	Kontroll-MRT. Keine Hinweise auf einen Tumor. Intermittierende Schmerzepisoden.	13	Definitiv	IIb
32	11	Kontroll-MRT. Keine Hinweise auf einen Tumor.	13	Definitiv	IIb

Tabelle 15: Patient D, klinischer Verlauf der CP klassifiziert nach M-ANNHEIM.

Patient E, weiblich, Kaukasier, mit multiplen Risikofaktoren (M): Nutrition (N), chronisches Nierenversagen Stadium III (M) und Stenose der Papilla Vateri.

Alter	Krankheitsdauer (Jahre)	Klinische Charakteristika	M-ANNHEIM Severity Index (Punkte)	M-ANNHEIM Diagnosekriterien	M-ANNHEIM klinische Stufe
67	0	Patient stellt sich mit 67 Jahren mit akuter Pankreatitis vor. Adipositas und Hyperlipidämie. Kein Alkohol und keine Zigaretten. ERCP zeigt extrem stenosierte kleine Papille mit Nebenpapillenstruktur. Papillotomie. Außerdem einen nicht komplett gefüllten DW mit deutlichen Gangunregelmäßigkeiten und Seitenastrarefizierung. Folgendes CT zeigt exsudative Kopfpankreatitis. DW nicht erweitert. Im Verlauf keine Nekrosestraßen.	8	Definitiv	0b
68	1	Akuter Schub der chronischen Pankreatitis. Rezidivierende Papillenstenosen mit folglich ERCPs. Im US Pankreaskalzifizierung zu erkennen.	8	Definitiv	Ia
69	2	Intermittierende Schmerzen. Bildgebung unverändert. Keine endoskopische Intervention notwendig. Keine Insuffizienz. Gewichtszunahme.	7	Definitiv	Ib
71	4	Diabetes mellitus Typ 2.	11	Definitiv	IIb
76	9	Vorstellung mit intermittierenden Oberbauchschmerzen und akutem Nierenversagen. Strikturen in Korpusmitte. Therapie mit ERCP und Novalgin. Partielle Exokrine Insuffizienz. Kein Tumor. Aszites.	16	Definitiv	IIIb
78	11	Unklarer Gewichtsverlust. Kein Hinweis auf Tumor. Aszites. Sonst unverändert.	16	Definitiv	IIIb

Tabelle 16: Patient E, klinischer Verlauf der CP klassifiziert nach M-ANNHEIM.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Allgemeines**

Die Klassifikation einer Krankheit dient der interinstitutionellen Vergleichbarkeit. Daraus ergibt sich die Möglichkeit Patienten nach ausgewählten Kriterien einzuordnen und nach den gültigen Leitlinien zu behandeln. Die Klassifikation der chronischen Pankreatitis ist seit dem Jahr 1963 mit der ersten Marseille-Klassifikation [36] einem stetigen Wandel und Fortschritt unterlegen. Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes bezüglich der Ätiologie, den unterschiedlichen Symptomen und Komplikationen und des variablen Krankheitsverlaufs ist es schwierig, die chronische Pankreatitis in ihrer Gesamtheit mit nur einer einzigen Klassifikation zu erfassen.

Die gesuchte Klassifikation sollte einfach, objektiv und akkurat ohne invasive Diagnostik sein [15]. Beinhalten sollte sie die Ätiologie, die Pathogenese, die Struktur und noch vorhandene Funktion des Organs, sowie die Klinik des Patienten [15]. Im Rahmen dieser Doktorarbeit ist die M-ANNHEIM Klassifikation retrospektiv angewandt worden. Dies führt dazu, dass nicht alle relevanten Daten und Befunde vorliegen. Aufgrund der Fülle der vorliegenden Informationen wird die generelle Aussagekraft dadurch jedoch nicht gemindert. Das Fehlen von Daten ließe sich durch eine in Zukunft folgende klinische Studie mit Follow-up vermeiden.

### **5.2 Die M-ANNHEIM Klassifikation im Vergleich zu vorherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis**

Die erste Marseille-Klassifikation [36] beinhaltet hauptsächlich die histopathologischen Aspekte der Pankreatitis. Die Krankheit wird unterteilt in die akute Pankreatitis, die akute, rezidivierende Pankreatitis, die rezidivierende, chronische Pankreatitis und die primär schmerzlose chronische Pankreatitis ohne erkennbare Krankheitsschübe. Der Zusammenhang zwischen anatomischen und funktionellen Veränderungen wird nicht hergestellt und auch die Klinik findet keine Berücksichtigung. Der Übergang von der akuten zur chronischen Pankreatitis gilt als Seltenheit. Diese Klassifikation spiegelt den Wissensstand zum damaligen Zeitpunkt wider, hat aber heutzutage keine wissenschaftliche Relevanz mehr.

Die revidierte Marseille-Klassifikation [43] beinhaltet lediglich die akute und die chronische Pankreatitis mit der Sonderform der obstruktiv bedingten chronischen Pankreatitis, die bei Beseitigung der Stenose reversibel ist. Die histopathologische Einteilung der chronischen Pankreatitis wird präzisiert. Der Übergang von der akuten zur chronischen Pankreatitis wird weiterhin als selten betrachtet. Funktionsstörungen während und nach einer akuten Pankreatitis werden erwähnt, jedoch nicht genauer erläutert. Auf ätiologische Faktoren im Rahmen der Klassifikation wird bewusst verzichtet.

In der Marseille-Rom-Klassifikation [37] wird die chronische Pankreatitis um die chronisch-inflammatorische und die chronisch-kalzifizierende Form ergänzt. Die Ätiologie wird teilweise berücksichtigt, nach wie vor liegt das Hauptaugenmerk allerdings auf den histopathologischen Aspekten. Demnach erschließt sich für die Marseille-, die revidierte Marseille- und die Marseille-Rom-Klassifikation im Vergleich zur M-ANNHEIM Klassifikation Folgendes: Die früheren Klassifikationen konzentrieren sich auf die morphologischen Kriterien der chronischen Pankreatitis. Grundsätzlich wichtige Faktoren wie Ätiologie, Klinik und Verlauf werden teilweise bewusst, teilweise aufgrund von zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnissen unberücksichtigt gelassen. Aus diesem Grund ergeben sich klare Vorteile der M-ANNHEIM Klassifikation, die die Komplexität der chronischen Pankreatitis weitaus besser erfassen kann.

Die Cambridge-Klassifikation [15, 38] entstand etwa zur gleichen Zeit wie die revidierte Marseille-Klassifikation. Im Gegensatz zu dieser wird sie jedoch auch heute noch genutzt. Allerdings nicht zur Klassifikation der chronischen Pankreatitis als Krankheitsbild als solches, sondern vielmehr zum Staging, wenn die Diagnose bereits gestellt ist. Bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und ERCP werden genutzt, um Hinweise auf den Schweregrad der chronischen Pankreatitis zu sammeln. Die Ätiologie und die Klinik haben auch in dieser Klassifikation eine untergeordnete Relevanz. Aufgrund der sehr genauen und bewährten morphologischen Einteilung der Pankreatitis nach der Cambridge-Klassifikation ist diese Teil der M-ANNHEIM Klassifikation. Sie wird im Bereich der Diagnostik mit Hilfe von bildgebenden Verfahren angewandt. Ergänzt wird die Cambridge-Klassifikation um die neueren Verfahren wie EUS und MRT. Somit hat die Cambridge-Klassifikation einen hohen Stellenwert als Teil der M-ANNHEIM Klassifikation, ist aber als alleinige Klassifikation nicht ausreichend.

Die Klassifikation der Japan Pancreas Society [19] dient hauptsächlich der Standardisierung der diagnostischen Kriterien der chronischen Pankreatitis. Zweifellos ist dies ein wichtiges Element in jeder akkuraten Klassifikation einer chronischen Krankheit, jedoch kann es als alleiniger Gesichtspunkt nicht alle nötigen Aspekte erfassen.

Die Zürich-Klassifikation [1] ist im Gegensatz zu den vorher erwähnten Klassifikationen sehr komplex. Gegenstand sind Ätiologie, diagnostische Kriterien, klinische Einschätzung und Schmerzprofil. Dadurch wird der Krankheitsverlauf gut erfasst. Allerdings liegt das Hauptaugenmerk auf der alkoholinduzierten Form der chronischen Pankreatitis. Alkoholismus ist in circa 80 % der Fälle Ursache für die chronische Pankreatitis [17]. Diese Klassifikation wird jedoch den anderen Ursachen nicht gerecht.

Die TIGAR-O-Klassifikation [15] teilt die chronische Pankreatitis anhand ihrer ätiologischen Risikofaktoren ein. Hierbei werden auch die zum Entstehungszeitpunkt der Klassifikation neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse im Bereich der Genetik berücksichtigt. Zweifelsohne hat die Ätiologie einen großen Stellenwert in der Einteilung der chronischen Pankreatitis, als alleiniger Aspekt ist sie aber keinesfalls genügend. Der Vorteil der M-ANNHEIM Klassifikation gegenüber der TIGAR-O-Klassifikation liegt in der Berücksichtigung klinischer Schweregrade und der Erfassung der Dynamik der Krankheit.

Die ABC-Klassifikation [32, 40] teilt die Patienten nach ihrem klinischen Erscheinungsbild den Gruppen A bis C zu. Je nachdem ob Komplikationen vorliegen, erfolgt die weitere Einteilung in die Untergruppen 0 bis 3. Innerhalb dieser Gruppen ist es nicht möglich, unterschiedliche Schweregrade der chronischen Pankreatitis abzugrenzen. Zudem werden nicht alle klinischen Erscheinungsbilder erfasst.

Im Falle des Manchester-Systems [4, 40] treten die gleichen Probleme auf wie bei der ABC-Klassifikation. Es erfolgt eine Einteilung in „mild“, „moderat“ und „end-stage“, die klinischen Symptome werden jedoch nicht ausreichend berücksichtigt.

Somit kommt man im Bezug auf die bisherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis zu dem Schluss, dass stets einige Aspekte unberücksichtigt bleiben und das Krankheitsbild daher nicht in seiner Vollständigkeit erfasst wird. Das wiederum macht es schwierig die Patienten einzuordnen, zu vergleichen und letztendlich leitliniengerecht zu behandeln und eine Prognose für den weiteren Verlauf zu treffen.

Durch das von Schneider et al. entwickelte Punktesystem der M-ANNHEIM Klassifikation wird dies nun möglich.

Ein weiterer Fortschritt der M-ANNHEIM Klassifikation gegenüber den vorherigen Ansätzen ist die Integration der genetischen Mutationen und der unterschiedlichen Risikofaktoren [40]. Die vorangehenden Klassifikationen unterteilten die chronische Pankreatitis in die alkoholbedingte, die nicht-alkoholbedingte oder idiopathische und die genetisch bedingte Form [40]. Da davon auszugehen ist, dass das Auftreten der chronischen Pankreatitis, der Verlauf und auch die Prognose entscheidend von der Kombination und Variabilität der einzelnen ätiologischen Faktoren abhängig sind, ist eine solche Klassifikation nicht mehr zeitgerecht [40].

Seltene Risikofaktoren sind mühevoll ausfindig zu machen. Bei der Evaluation kommt erschwerend hinzu, dass relativ große Fallzahlen benötigt werden, um eine statistische Signifikanz zu erreichen [40]. Da die chronische Pankreatitis kein überaus häufiges Krankheitsbild ist, scheint dies zunächst schwierig. Die M-ANNHEIM Klassifikation bietet durch die genaue Aufschlüsselung der Risikofaktoren die Möglichkeit, Patienten gründlich zu erfassen und dann durch eine interinstitutionelle Zusammenarbeit wissenschaftlich relevante Ergebnisse zu erzielen [40].

Die M-ANNHEIM Klassifikation bietet eine grundlegende Erneuerung gegenüber den vorherigen Klassifikationen: Es ist möglich, die Patienten im Verlauf zu beobachten und klinisch einzuschätzen. Die anderen Klassifikationen, wie zum Beispiel die Cambridge-Klassifikation, erfassen jeweils nur Momentaufnahmen. Dies ist bei einer chronischen Krankheit ein deutliches Manko, da so die Dynamik des Krankheitsbildes nicht widerspiegelt wird. Im Ergebnisteil dieser Arbeit wird aufgezeigt, dass die Dynamik der chronischen Pankreatitis durch die M-ANNHEIM Klassifikation erfasst wird. Der Vorteil dieser Möglichkeit liegt auf der Hand: durch die Erfassung von möglichst vielen Patienten kann der Verlauf der Krankheit beim Einzelnen besser eingeschätzt werden. Im Optimalfall kann so die Therapie der chronischen Pankreatitis bereits bei ersten Anzeichen der Krankheit durch zielführende Interventionen verbessert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die M-ANNHEIM Klassifikation umfangreicher und komplexer ist als die bisherigen Klassifikationen. Aufgrund der Multifaktorialität besteht die Möglichkeit einer genaueren Einstufung des Patienten. Genau hierin kann allerdings auch ein Problem liegen: Ist eine zeitlich und diagnostisch so anspruchsvolle Klassifikation für den Klinikalltag praktikabel?

### 5.3 Praktikabilität der M-ANNHEIM Klassifikation im Klinikalltag

Die M-ANNHEIM Klassifikation erfasst sehr viele Faktoren. Hierbei spielen sowohl eine gründliche Anamnese, als auch die Diagnostik eine große Rolle. Durch die Komplexität steigt die Genauigkeit, aber auch der zeitliche und technische Aufwand gleichermaßen. Hinzu kommt, dass einige klassifikationsrelevante Punkte nicht objektiv zu evaluieren sind, sondern von der Mitarbeit des Patienten und seiner subjektiven Wahrnehmung abhängig sind. So gibt es zum Beispiel im Bezug auf den Alkohol- und Zigarettenkonsum Hinweise, aber der Beweis ist ohne die ehrliche Aussage des Patienten kaum zu erbringen. Ein ähnliches Problem ergibt sich bei der Vergleichbarkeit der Punkte bezüglich des Schmerzes und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenz, da bekanntlich das Schmerzempfinden eines jeden Menschen unterschiedlich ist. Jedoch sind der Schmerz und dessen Verlauf entscheidende klinische Symptome im Verlauf der chronischen Pankreatitis und müssen daher ohne Zweifel ein Faktor in der Klassifikation sein.

Die anderen Daten, wie zum Beispiel Heredität, Komplikationen und endo- und exokrine Insuffizienz sind objektiv zu ermitteln. Hierbei hat die präzise und frühzeitige Diagnostik einen entscheidenden Stellenwert. Umfangreiche Diagnostik ist jedoch auch immer mit hohen Kosten verbunden und gerade in der asymptomatischen Phase der chronischen Pankreatitis wird es schwierig sein diese zu rechtfertigen. Jedoch sollte man in Erwägung ziehen, dass durch eine einheitliche Klassifikation möglicherweise die Therapie der Krankheit verbessert werden kann und somit durch die Minimierung der Krankenhausaufenthalte und auftretende Komplikationen die Kosten in Verbindung mit der Behandlung der chronischen Pankreatitis aller Wahrscheinlichkeit nach gesenkt werden können.

Die M-ANNHEIM Klassifikation erfasst von der ersten Episode einer akuten Pankreatitis, über eine mögliche chronische Pankreatitis bis zur gesicherten Diagnose mit ihren Konsequenzen alle Stufen der Krankheit. Sie erfasst über den Severity Index sowohl Verbesserungen im Krankheitsverlauf, als auch Verschlechterungen. Dadurch ist es möglich verschiedenartige Behandlungskonzepte zu vergleichen und zu bewerten. Spezielle Therapieverfahren können somit zielsicher bei jenen Patientengruppen angewandt werden, die wirklich davon profitieren [40].

## 5.4 Nachbemerkungen

Folgende Hauptaussagen können getroffen werden:

- Die vorherigen Klassifikationen der chronischen Pankreatitis erfassen nicht die Komplexität der Krankheit und sind aufgrund der neueren Forschungsergebnisse größtenteils auch nicht mehr zeitgerecht.
- Die M-ANNHEIM Klassifikation vereint Ätiologie, klinische Schweregrade und unterschiedliche Stufen der Krankheit.
- Der zeitliche Aufwand bei der Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation im Vergleich zu den vorherigen Klassifikationen scheint höher.
- Im Gegensatz zu den anderen Klassifikationen wird die M-ANNHEIM Klassifikation der Komplexität und der Dynamik der chronischen Pankreatitis gerecht.
- Die M-ANNHEIM Klassifikation führt zu einer verbesserten interinstitutionellen Vergleichbarkeit von Patienten und kann somit sowohl wissenschaftliche, als auch klinisch-therapeutische Fortschritte mit sich bringen.

Der tatsächliche zeitliche Aufwand bei der Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation bei Patienten mit der ersten Episode einer akuten Pankreatitis oder einer bereits bestehenden chronischen Pankreatitis ist anhand dieser retrospektiven Arbeit nicht einzuschätzen. Dies sollte in einer prospektiven klinischen Studie weiter untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Klassifikation einer Krankheit dient der interinstitutionellen Vergleichbarkeit von Patienten. Durch leitlinienentsprechende Therapie soll die Behandlung optimiert und dadurch die Prognose verbessert werden. Bei der chronischen Pankreatitis gestaltet sich das schwierig, da Ätiologie, klinische Symptomatik und der Krankheitsverlauf von Patient zu Patient sehr variabel sind und es nur relativ geringe Fallzahlen gibt.

Aus diesem Grund gab es im Verlauf der letzten Jahrzehnte einige Klassifikationen der chronischen Pankreatitis, die zwar immer dem derzeitigen Wissensstand entsprachen, aber nie die chronische Pankreatitis in ihrer Komplexität erfassten.

Die M-ANNHEIM Klassifikation ist ein multifaktorielles System, das Ätiologie, klinische Schweregrade und unterschiedliche Stufen der Krankheit vereint. Bezüglich der Ätiologie werden die neuesten Forschungsergebnisse, zum Beispiel im Bereich der Genetik, berücksichtigt. Als bildgebende Verfahren werden in Ergänzung zur Cambridge-Klassifikation EUS und MRT herangezogen.

Das Punktesystem und der daraus resultierende Severity Index ermöglichen es die Dynamik der chronischen Pankreatitis darzustellen. Von der ersten Episode einer akuten Pankreatitis bis zu der fortgeschrittenen chronischen Pankreatitis mit Komplikationen werden alle Stadien der Krankheit erfasst. Zusätzlich werden Verbesserungen und Verschlechterungen durch das Punktesystem verdeutlicht.

Bei der retrospektiven Erfassung der 100 Patienten der Justus-Liebig-Universität Gießen hat sich herauskristallisiert, dass der Aufwand bei der Anwendung der M-ANNHEIM Klassifikation eventuell etwas höher ist als bei den vorherigen Klassifikationen. Dies müsste allerdings in einer prospektiven klinischen Studie überprüft werden. Die hierfür benötigten Informationen sind einer ausführlichen Anamnese und gründlichen Diagnostik zu entnehmen.

Setzt sich die M-ANNHEIM Klassifikation im Klinikalltag durch, besteht die Chance, dass durch die umfassenden Daten die wissenschaftlichen Kenntnisse und die Therapie der chronischen Pankreatitis verbessert werden.

**Abstract**

The classification of a disease serves to compare patients of different institutions. There is a need to follow the guidelines in order to optimize the treatment and thereby improve the prognosis.

Concerning chronic pancreatitis this is hard to achieve because etiology, clinical presentation and course of disease from patient to patient are highly variable and there is only a relatively small number of cases.

For this reason several classifications of chronic pancreatitis were established over the last decades which always covered the current knowledge, but never met the chronic pancreatitis in its complexity.

The M-ANNHEIM classification is a system that combines multiple factors such as etiology, clinical severity and different stages of the disease. Regarding the etiology results of the latest research are taken into account, for example in the field of genetics. In addition to the Cambridge-classification EUS and MRI can be used as imaging methods.

The scoring system and the resulting severity index make it possible to show the dynamics of chronic pancreatitis. From the first episode of acute pancreatitis to the advanced chronic pancreatitis with complications, all stages of the disease are recognized. In addition, improvements and deteriorations are made visible due to the scoring system.

In this retrospective study with 100 patients of the JLU Gießen it has become clear, that the effort in the application of the M-ANNHEIM classification is possibly slightly higher than in previous classifications. This would need to be verified in a prospective clinical study. The required information can be obtained through a detailed anamnesis and thorough clinical diagnostics.

If the M-ANNHEIM classification is established in clinical practice, there might be a chance that due to the comprehensive data the scientific understanding and treatment of chronic pancreatitis can be improved.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ACE-Hemmer:	Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ADA:	American Diabetes Association
AP:	akute Pankreatitis
bil.:	biliär
BMI:	Body-Mass-Index
CA:	Karzinom
CFTR:	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CP:	chronische Pankreatitis
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
d:	Tag
DHC:	Ductus Hepatocholedochus
dl:	Deziliter
DM:	Diabetes mellitus
DW:	Ductus Wirsungianus
E 1:	Pankreas-Elastase-1
ERCP:	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP:	Endoskopische Retrograde Pankreatikographie
ESWL:	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
EUS:	endoskopischer Ultraschall
g:	Gramm
gen.:	genetisch
h:	Stunde
HPT:	Hyperparathyreoidismus
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
lfg:	impaired fasting glucose
IV:	Intervention
JLU Gießen:	Justus-Liebig-Universität Gießen
kg:	Kilogramm
Kompr.:	Kompression
LADA:	Late onset autoimmunity diabetes in the adult
ltd.:	limited

m:	männlich
M-ANNHEIM:	Multiple; Alcohol; Nicotine; Nutritional; Hereditary; Efferent pancreatic duct; Immunological; Metabolic
mg:	Milligramm
min:	Minute
µg:	Mikrogramm
mm:	Millimeter
MODY:	Maturity-Onset of Diabetes in the Young
MRI:	Magnetic Resonance Imaging
MRP:	Magnetresonanzpankreatikographie
MRCP :	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
n:	Anzahl
NA:	nicht angegeben
n. Chr.:	nach Christus
NI:	Niereninsuffizienz
OP:	Operation
P.:	Pankreatitis
Pat.:	Patient
PD:	Pankreas divisum
PRSS1:	kationisches Trypsinogen
PSC:	primär sklerosierende Cholangitis
PU:	Processus uncinatus
PV:	Papilla Vateri
py:	pack years
rek.:	rekurrierend
sek.:	sekundär
SPINK1:	Serinprotease-Inhibitor, Kazal-Typ 1
Tab.:	Tabelle
TIGAR-O:	Toxic-Metabolic; Idiopathic; Genetic; Autoimmune; Recurrent and Severe Acute Pancreatitis; Obstructive
UK:	United Kingdom
US:	Ultraschall
V.:	Vena
v. Chr.:	vor Christus
w:	weiblich
WHO:	World Health Organization
z.Z.d.:	zur Zeit der

## 8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: M-ANNHEIM PUNKTESYSTEM ZUR EINSTUFUNG KLINISCHER ASPEKTE BEI CP .....	18
TABELLE 2: DIABETES MELLITUS KRITERIEN NACH WHO UND AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.....	22
TABELLE 3: CAMBRIDGE-KLASSIFIKATION DER PANKREASMORPHOLOGIE BEI CP IN DER ERCP .....	23
TABELLE 4: PANKREASMORPHOLOGIE IN CT UND US.....	25
TABELLE 5: EUS KRITERIEN DER CP .....	26
TABELLE 6: M-ANNHEIM PANKREASBILDGEBUNGSKRITERIEN FÜR US, CT, MRT/MRCP U. EUS BASIEREND AUF DER CAMBRIDGE-KLASSIFIKATION .....	27
TABELLE 7: SEVERITY INDEX DER M-ANNHEIM KLASSIFIKATION.....	30
TABELLE 8: BEISPIEL DER M-ANNHEIM KLASSIFIKATION .....	33
TABELLE 9: ANZAHL DER PATIENTEN IN DEN EINZELNEN ALTERSGRUPPEN BEI DIAGNOSESTELLUNG ODER ERSTEN KLINISCHEN ZEICHEN EINER CP .....	36
TABELLE 10: SCHWERE REVERSIBLE KOMPLIKATIONEN.....	48
TABELLE 11: GIEßENER PATIENTEN AUFGETEILT IN DIE M-ANNHEIM STUFEN .....	49
TABELLE 12: PATIENT A, KLINISCHER VERLAUF DER CP KLASSIFIZIERT NACH M-ANNHEIM.....	58
TABELLE 13: PATIENT B, KLINISCHER VERLAUF DER CP KLASSIFIZIERT NACH M-ANNHEIM.....	60
TABELLE 14: PATIENT C, KLINISCHER VERLAUF KLASSIFIZIERT NACH M-ANNHEIM .....	61
TABELLE 15: PATIENT D, KLINISCHER VERLAUF DER CP KLASSIFIZIERT NACH M-ANNHEIM.....	62
TABELLE 16: PATIENT E, KLINISCHER VERLAUF DER CP KLASSIFIZIERT NACH M-ANNHEIM.....	63

### 8.2 Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: WHO-STUFENSHEMA .....	19
ABBILDUNG 2: ALTER DER PATIENTEN BEI DIAGNOSESTELLUNG ODER ERSTEN KLINISCHEN ZEICHEN EINER CP .....	36
ABBILDUNG 3: KRANKHEITSDAUER IN MONATEN BEI DEN KLASSIFIZIERTEN PATIENTEN. ....	37
ABBILDUNG 4: ANZAHL DER RISIKOFAKTOREN BEI DEN PATIENTEN .....	38
ABBILDUNG 5: ALKOHOLKONSUM IN DER ANAMNESE ALS RISIKOFAKTOR .....	39
ABBILDUNG 6: NIKOTINKONSUM IN DER ANAMNESE ALS RISIKOFAKTOR.....	40
ABBILDUNG 7: GENETISCHE PRÄDISPOSITION ALS RISIKOFAKTOR .....	41
ABBILDUNG 8: FORMEN DES EFFERENT DUCTS .....	42
ABBILDUNG 9: IMMUNOLOGISCH BEDINGTE RISIKOFAKTOREN .....	43
ABBILDUNG 10: WEITERE RISIKOFAKTOREN ZUR ENTSTEHUNG EINER CP.....	44

---

ABBILDUNG 11: VON DEN PATIENTEN BERICHTETE HÄUFIGKEIT DER SCHMERZEN ZUM ZEITPUNKT DER KLASSIFIKATION.....	45
ABBILDUNG 12: SCHMERZMEDIKATION UND INTERVENTIONEN .....	46
ABBILDUNG 13: SCHWERE REVERSIBLE UND SCHWERE IRREVERSIBLE KOMPLIKATIONEN IM VERLAUF DER ERKRANKUNG.....	47
ABBILDUNG 14: SCHWERE IRREVERSIBLE KOMPLIKATIONEN.....	49
ABBILDUNG 15: PATIENTEN MIT EXOKRINER INSUFFIZIENZ DES PANKREAS .....	50
ABBILDUNG 16: AUFFÄLLIGKEITEN DES DUCTUS WIRSUNGIANUS IN DER BILDGEBUNG.....	51
ABBILDUNG 17: AUFTEILUNG NACH MORPHOLOGISCHEN KRITERIEN IN DER BILDGEBUNG DES PANKREAS.....	52
ABBILDUNG 18: PERSÖNLICHE PANKREATITIS HISTORIE DER PATIENTEN.....	53
ABBILDUNG 19: LEVEL DES SEVERITY INDEX BEI DEN 100 PATIENTEN .....	54
ABBILDUNG 20: M-ANNHEIM STUFE DER 100 PATIENTEN.....	55

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] *Ammann RW*: A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215–21.
- [2] *Avram MM*: High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron* 1977; 18: 68-71.
- [3] *Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR*: Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984; 25: 1107–12.
- [4] *Bagul A, Sirivardena AK*: Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *JOP* 2006; 7:390–6.
- [5] *Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H*: Pancreas divisum is probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990; 5: 248–54.
- [6] *Bolondi L, Li BS, Gaiani S, Barbara L*: Sonography of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 815–833.
- [7] *Bourliere M, Barthelet M, Berthezene P, Durbec JP, Sarles H*: Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut* 1991; 32: 1392–5.
- [8] *Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ*: Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 11–7.
- [9] *Cavallini G, Talamini G, Vaona B, Bovo P, Filippini M, Rigo L, et al*: Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9: 42–6.

- [10] *Chari ST, Singer MV*: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949–60.
- [11] *Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS*: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Engl J Med* 1998; 339: 653-658.
- [12] *Comfort M, Gambill E, Baggenstoss A*: Chronic relapsing pancreatitis: A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterol* 1946; 6: 238-276.
- [13] *Comfort MW, Steinberg AG*: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
- [14] *Cotton PB*: Congenital anomaly of pancreas divisum can cause obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21: 105–14.
- [15] *Etemad B, Whitcomb DC*: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
- [16] *Freeny PC, Lawson T*: *Radiology of the Pancreas*. Springer, New York 1982.
- [17] *Gumaste VV*: Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterology* 1995; 108: 297–9.
- [18] *Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, Sanders R, Adams DF, Alderson PO, Finberg HJ, Abrams HL*: A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. *Radiology* 1982; 143: 129–133.
- [19] *Homma T, Harada H, Koizumi M*: Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14–5.
- [20] *Imoto M, DiMagno EP*: Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 115–9.

- [21] *Kahl S, Malfertheiner P*: The place of endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. In: Dominguez-Munoz JE, editor. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. Oxford: Blackwell Publishing 2005; 246–52.
- [22] *Lankisch PG, Layer P*: Chronische Pankreatitis: Update- Diagnostik und Therapie 2000. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97: A 2169-2177.
- [23] *Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W*: Natural course in chronic pancreatitis. Digestion 1993; 54: 148–55.
- [24] *Lankisch PG, Schreiber A, Otto J*: Pancreoauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. Dig Dis Sci 1983; 28: 490–3.
- [25] *Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, Rueff B, Bernardes B*: A multidimensional case–control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. Pancreas 1995; 10: 231–8.
- [26] *Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y*: Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case – control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Pancreas 2000; 21: 109–14.
- [27] *Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al*: Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005; 54: 510–4.
- [28] *Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu A, Ditschuneit H*: Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 1987; 2: 59–66.
- [29] *Malfertheiner P, Büchler MW*: Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am 1989; 27: 51–64.

- [30] *Modlin IM, Hults C, Kidd M, Hinoue*: A historical and critical appraisal of chronic pancreatitis. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P (Eds) *Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK 2002.
- [31] *Niederau C, Grendell JH*: Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1973–1995.
- [32] *Ramesh H*: Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis. The ABC system. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 67–70.
- [33] *Rizzo RJ, Szucs RA, Turner MA*: Congenital abnormalities of the pancreas and biliary tree in adults. *Radiographics* 1995; 15: 49–68.
- [34] *Robinson PJ, Sheridan MB*: Pancreatitis: Computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 401–408.
- [35] *Sahai AV, Zimmermann M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, Van Velse A, et al*: Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18–25.
- [36] *Sarles H*: Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963. *Bibl. Gastroenterol.* 7; hrsg. v. Sarles H. Karger, Basel–New York 1965, VII–VIII.
- [37] *Sarles H, Adler G, Dani R, et al*: The pancreatitis classification of Marseille Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 651–652.
- [38] *Sarner M, Cotton PB*: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756–9.
- [39] *Sarner M, Cotton PB*: Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 865–70.

- [40] *Schneider A, Löhr JM, Singer MV*: The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of gastroenterology* 2007; 42: 101–119.
- [41] *Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al*: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 1998; 339: 645–52.
- [42] *Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF*: Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology* 1999; 210: 605–610.
- [43] *Singer MV, Gyr KE, Sarles H*: Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-690.
- [44] *Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G*: Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256-2270.
- [45] *Talamini G, Bassi C, Falconi M, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, et al*: Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 131–7.
- [46] *Trivedi CD, Pitchumoni CS*: Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(8): 709–716.
- [47] *Whitcomb DC*: Genetic predisposition to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:531–47.
- [48] *Whitcomb DC*: Hereditary diseases of the pancreas. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 2147–65.

- [49] *Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al:* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genet* 1996; 14: 141-145.
- [50] *Wiersema MJ, Hawes RH, Lehmann GA, Kochmann ML, Sherman S, Kopecky KK:* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25: 555–64.
- [51] *Witt H, Luck W, Hennies HC, et al:* Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genet* 2000; 25: 213-216.
- [52] *Witt H, Simon P, Lerch MM:* Genetic aspects of chronic pancreatitis. *Dtsch med Wochenschr* 2001; 126 (36): 988-993.

## **10 Anhang**

Die Rohdaten können bei Bedarf bei der Autorin eingesehen werden.

## **11 Publikationen aus dieser Arbeit**

- 1: M. Hantelmann, Die M-ANNHEIM Klassifikation der chronischen Pankreatitis, 29.4.2013, Gynäkologie des Städtischen Klinikums, Braunschweig.

Eine Publikation im Rahmen der Gesamtauswertung des Mannheimer Projektes unter Koautorenschaft von M. Hantelmann und PD Hardt ist in Vorbereitung.

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

### Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

### 13 Danksagung

Ich danke mein Doktorvater Prof. Dr. med. Hardt für die Überlassung des Themas und die Hilfe während der Entstehung dieser Dissertation.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Worte können schwerlich ausdrücken wie entscheidend ihr Anteil an dieser Dissertation ist.

Meinen Eltern Martina Janssen und Andreas Hantelmann danke ich für die unendliche Unterstützung vor, während und auch nach dem Studium.

Meiner kleinen Schwester Lisa-Marie Hantelmann danke ich für ihre warmen und manchmal auch bewusst gewählten etwas kühleren Worte, die mich immer motiviert haben diese Arbeit zu beenden.

Peter Janssen danke ich für die konstruktive Kritik, die sowohl den Anfang, als auch das Ende dieser Dissertation ausschlaggebend mit beeinflusst hat.

Meiner Freundin Mirka Jersch kann ich gar nicht genug danken. Nach mir ist sie die treueste Leserin dieser Arbeit und hat mit ihren Hinweisen entscheidend zur Vollendung beigetragen. Ihre Liebe, der grenzenlose Optimismus und die endlose Geduld bereichern jeden Augenblick.

Yvonne Albrecht möchte ich dafür danken, dass sie mir geholfen hat, in die wunderbare Welt der Word Formatierung einzutauchen.

Jedem meiner Freunde möchte ich dafür danken, dass sie mir geholfen haben, aus dieser wunderbaren Welt auch regelmäßig wieder aufzutauchen.