

**Untersuchung zu chronisch entzündlichen Pankreas-
gangveränderungen und möglichen Risikofaktoren.
Vergleich eines indirekten Pankreasfunktionstests
mit morphologischen Veränderungen in der ERCP.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

VORGELEGT VON JENS NALOP

AUS SIEGEN

GIEßEN 2007

AUS DEM MEDIZINISCHEM ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN

MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK III

DER UNIVERSITÄTSKLINIKUMS GIEßEN UND MARBURG GMBH

STANDORT GIEßEN

LEITER: PROF. DR. MED. R.G. BRETZEL

GUTACHTER: PROF. DR. MED. P.D. HARDT

GUTACHTER: PROF. DR. MED. E. ROEB

TAG DER DISPUTATION: 30. APRIL 2008

MEINER EHEFRAU

UND

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

„ MILLE MODIS LETI MISEROS, MORS UNA FATIGAT “

G. E. LESSING

Untersuchung zu chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen und möglichen Risikofaktoren. Vergleich eines indirekten Pankreasfunktionstests mit morphologischen Veränderungen in der ERCP.

Inhaltsverzeichnis:

1	ZIELSETZUNGEN DER ARBEIT	1
1.1	Untersuchung zu chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen und möglichen Risikofaktoren	1
1.2	Vergleich eines indirekten Pankreasfunktionstests mit morphologischen Veränderungen in der ERCP.....	2
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Geschichte der Endoskopie.....	3
2.2	Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas, der Gallenwege und der Papilla vateri.....	5
2.2.1	Pankreas	5
2.2.1.1	Anatomie des Pankreas	5
2.2.1.2	Physiologische Grundlagen der Pankreasfunktion	6
2.2.1.2.1	endokrines Pankreas	6
2.2.1.2.2	exokrines Pankreas	6
2.2.1.3	Pankreaserkrankungen.....	10
2.2.1.3.1	Pankreaskarzinom.....	11
2.2.1.3.2	Akute Pankreatitis.....	12
2.2.1.3.3	Chronische Pankreatitis.....	13
2.2.1.4	Pankreasdiagnostik	16
2.2.1.4.1	Morphologie	16
2.2.1.4.2	Pankreasfunktion	17
2.2.2	Gallenwege	19
2.2.2.1	Anatomie der Gallenwege	19
2.2.2.2	Physiologische Grundlagen des Gallensafts.....	19
2.2.2.3	Erkrankungen des Gallengangsystems	20
2.2.2.3.1	Tumore der Gallenblase und Gallenwege	20
2.2.2.3.2	Steinerkrankung der Gallenblase und Gallenwege.....	21
2.2.2.4	Gallenwegsdiagnostik	23
2.2.3	Papilla vateri	24
2.2.3.1	Anatomie der Papilla vateri.....	24
2.2.3.1.1	Muskulärer Aufbau	24
2.2.3.1.2	Mündungsformen.....	24
2.2.3.1.3	Schleimhaut.....	25
2.2.3.2	Physiologische Grundlagen des Papillenspiels.....	25
2.2.3.3	Erkrankungen an der Papilla vateri.....	26
2.2.3.3.1	Formfehler der Papilla vateri.....	26
2.2.3.3.2	Entzündliche Veränderungen der Papilla vateri.....	26
2.2.3.3.3	Schleimhauthyperplasie.....	27
2.2.3.3.4	Adenomyosis.....	28
2.2.3.3.5	Dysfunktion des M. sphinkter Oddi und das Postcholecystektomie-Syndrom.....	28
2.2.3.4	Diagnostik der Papillenerkrankungen.....	29
2.3	Endoskopische Diagnostik und Therapie.....	31
2.3.1	ERCP / EUS	31
2.3.2	Papillotomie / Sphinkterotomie	31
2.4	Pankreasfunktionstests	32
2.4.1	Direkte Pankreasfunktionstests	32
2.4.2	Indirekte Pankreasfunktionstests	32

3	METHODEN	34
3.1	Studienaufbau	34
3.2	Bemerkungen zur Datenerhebung.....	34
3.3	Praktische Durchführung der ERCP/EST	35
3.4	Pankreasfunktionstest/Elastase-1-Bestimmung.....	36
3.5	Statistische Methoden.....	36
4	ERGEBNISSE/DATENANALYSE.....	38
4.1	Auswertung der Datenerhebung	38
4.1.1	Häufigkeiten der erhobenen Patientendaten	38
4.1.1.1	Patientenkollektiv und deren Vorerkrankungen	38
4.1.1.2	Indikationen und endoskopische Untersuchung	39
4.1.1.3	Daten aller erhobenen Befunde.....	40
4.1.1.3.1	Befunde Cholepathien	40
4.1.1.3.2	Papillenveränderungen	41
4.1.1.3.3	Pankreasveränderungen	42
4.1.1.3.4	Elastase 1-Bestimmung	45
4.2	Zusammenhänge zwischen den erhobenen Daten.....	46
4.2.1	Erkrankungen des Gallenwegsystems.....	46
4.2.1.1	Korrelationen Cholepathie untereinander	46
4.2.1.2	Korrelationen Cholepathie vs. Papillenerkrankung	53
4.2.2	Erkrankungen aus dem Bereich des Pankreassystems	59
4.2.2.1	Korrelationen Pankreatopathie untereinander	59
4.2.2.1.1	Chronisch entzündliche Gangveränderungen in der ER(C)P vs. endo- und exokriner Pankreasinsuffizienz	59
4.2.2.1.2	Klinisch definierte chronische Pankreatitis vs. endo- und exokrine Pankreasinsuffizienz	65
4.2.2.2	Korrelationen Pankreatopathie vs. Papillenerkrankungen	69
4.2.2.2.1	Chronisch entzündliche Gangveränderungen in der ER(C)P vs. Papillenerkrankungen	69
4.2.2.2.2	Klinisch definierte chronische Pankreatitis vs. Papillenerkrankungen ..	72
4.2.3	Korrelation biliopankreatischer Erkrankungen.....	74
4.2.3.1	Chronisch entzündliche Pankreasgangveränderungen in der ERCP vs. Cholepathie	74
4.2.3.2	Klinisch definierte chronische Pankreatitis vs. Cholepathie	79
5	DISKUSSION	82
5.1	Cholelithiasis und die benigne Papillenstenose.....	82
5.2	Chronische Pankreatitis bei benigner Papillenstenose	87
5.3	Chronische Pankreatitis durch Cholelithiasis.....	91
5.4	Klinische Bedeutung der exokrinen Pankreasinsuffizienz und Pankreasgangveränderungen bei der chronischen Pankreatitis.....	99
5.5	Klinische Bedeutung der endokrinen Pankreasinsuffizienz und Pankreasgangveränderungen bei der chronischen Pankreatitis.....	103
5.6	Schlussfolgerungen	109
6	ZUSAMMENFASSUNG	110
7	SUMMARY	112
8	ANHANG.....	114
8.1	Tabellenanhang	114
8.2	Dokumentationsbogen.....	120
8.3	Abkürzungsverzeichnis	124
8.4	Literaturverzeichnis	125
8.5	Veröffentlichungen	137
8.6	Erklärung	137
8.7	Danksagung	139
8.8	Lebenslauf.....	137

Untersuchung zu chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen und möglichen Risikofaktoren. Vergleich eines indirekten Pankreasfunktionstests mit morphologischen Veränderungen in der ERCP.

1 ZIELSETZUNGEN DER ARBEIT

1.1 UNTERSUCHUNG ZU CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN PANKREAS- GANGVERÄNDERUNGEN UND MÖGLICHEN RISIKOFAKTOREN

Während die pathophysiologische Bedeutung der Cholelithiasis für die *akute* Pankreatitis allgemein anerkannt ist, sind die Ursachen der *chronischen* Pankreatitis bis heute weitgehend ungeklärt. Überwiegend gilt als Auslöser einer chronischen Pankreatitis der langjährige Alkoholabusus. Verschiedene Berichte über eine erhöhte Prävalenz chronisch inflammatorischer Pankreas-Befunde bei Gallensteinerkrankten in Sektionsstudien^{1/2/3} sowie in diversen Studien mit bildgebenden Verfahren^{4/5/6} legen allerdings auch einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Cholelithiasis und einer chronischen Pankreatitis nahe.

Primäres Ziel dieser Arbeit war es daher im Rahmen einer umfassenden Datenerhebung zu prüfen, in welchem Umfang die Cholelithiasis als Ursache für eine chronische Pankreatitis in Betracht kommt.

Dafür wurden Populationen von Gallensteinpatienten und Kontrollpersonen sowohl hinsichtlich der exokrinen Pankreasfunktion als auch der Pankreasgangmorphologie mittels einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) untersucht und verglichen.

Mit der gleichen Methode wurden neben der Cholelithiasis auch andere Erkrankungen des biliopankreatischen Systems wie beispielsweise eine benigne Papillenstenose oder ein Diabetes mellitus auf ihre verursachende Wirkung für chronisch entzündliche Pankreasgangveränderungen geprüft.

¹ Doerr W. Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 70: 718-758 (1964).

² Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia, Section A 86: 361-365 (1978).

³ Schmitz-Moormann P, Riedel R, Ihm P. Morphometrische Untersuchungen der Kaliberschwankungen am normalen Ductus pancreaticus major. Z Gastroenterol 19: 299-306 (1981).

⁴ Satake K, Umeyama K, Kobayashi K, et al. An evaluation of endoscopic pancreaticocholangiography in surgical patients. Surg Gynecol Obstet 140: 349-354 (1975).

⁵ Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ. Pancreatogram changes in patients with calculous biliary disease. Br J Surg 66: 466-470 (1979).

⁶ Misra SP, Gulati P, Choudhary V, et al. Pancreatic duct abnormalities in gallstone disease: an endoscopic retrograde cholangiopancreaticography study. Gut 31: 1073-1075 (1990).

1.2 VERGLEICH EINES INDIREKTEN PANKREASFUNKTIONSTESTS MIT MORPHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN IN DER ERCP

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis umfasst klinische, morphologische und funktionelle Veränderungen. Ultraschall (US), Endoskopischer Ultraschall (EUS), Computertomographie (CT) und Magnetresonanzcholangiopankreatographie (MRCP) steuern Informationen zur morphologischen Diagnose bei. Doch sind diese Verfahren je nach Fragestellung häufig der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) bei geringerer Sensitivität unterlegen. Daher gilt die ERCP - und inzwischen auch der Endoskopische Ultraschall (EUS) - bis heute als der „Goldstandard“ in der morphologischen Diagnostik.

Allerdings muss der Einsatz der ERCP sorgfältig abgewogen werden, da sie das Risiko schwerer Komplikationen birgt. Daher ist es notwendig, Kriterien zu definieren, anhand derer Risikopatienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer chronischen Pankreatitis erkrankt sind, identifiziert werden können. Neben dem typischen klinischen Bild ist die Beeinträchtigung der exokrinen Funktion ein wichtiger Hinweis auf eine exokrine Pankreaserkrankung.

Dabei gelten die *direkten* Funktionstests zwar als „Goldstandard“ der funktionellen Diagnostik, sie sind jedoch äußerst aufwendig und für den Routinegebrauch ungeeignet. Zudem sind sie kaum standardisiert.

Daher war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, mit Hilfe eines *indirekten* Pankreasfunktionstests, hier mit der Bestimmung der fäkalen Elastase-1, Risikopatienten für die chronische Pankreatitis zu charakterisieren. Um die Aussagekraft dieses indirekten Tests zu prüfen, wurden die Werte der fäkalen Elastase-1 mit dem Schweregrad der chronisch entzündlichen Gangveränderung in einer ERCP verglichen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 GESCHICHTE DER ENDOSKOPIE

Die Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten der modernen Endoskopie haben heutzutage nur noch wenig mit deren Ursprüngen zu tun. Waren die ersten sprichwörtlich mittelalterlichen endoskopischen Untersuchungen wegen mangelnder Lichtquelle und Biegsamkeit des Geräts noch wenig effektiv, ist es doch im Laufe der Zeit einer Reihe von Wissenschaftlern zu verdanken, dass die Methode der Endoskopie im weiteren Sinn heute als eine routinemäßige und sichere Untersuchungsalternative gilt und sowohl aus dem Klinikalltag als auch aus der Praxis des niedergelassenen Arztes nicht mehr weg zu denken ist. Sie ist integraler Bestandteil nicht nur der Inneren Medizin und ihrer Teilgebiete geworden, sondern hat sich auch in den Disziplinen der Chirurgie, Urologie, Gynäkologie sowie der Pädiatrie etabliert⁷.

Erstmals benutzte der Frankfurter Arzt *Philipp Bozzini* 1795 mit Hilfe starrer Instrumente zum Besichtigen von Körperhöhlen eine Kerze als Belichtungsapparat⁸. Nachdem 1826 und 1853 *Segales* und *Desormeux* die technische Weiterentwicklung vor allem der Lichtquelle vorantrieben, war es 1868 *Kussmaul*, dem es gelang, an einem Schwertschlucker die erste Gastroskopie zu demonstrieren⁹. Nachdem 1928 *Baird* - durch zahlreiche letal endende Perforationen animiert - ein optisches System aus Glasquarzfaser entwickelt hatte, konnte über mehrere Entwickler - allen voran *Schindler* und *Wolf* - schließlich von *Hirschowitz* 1958 das erste vollflexible Fiberendoskop mit distaler Lichtquelle vorgestellt werden¹⁰.

Die erste Duodenoskopie mit Kanülierung der Papilla Vateri im Speziellen als Geburtsstunde der ERCP wurde 1968 von *Mc Cune et al.* erstbeschrieben¹¹, von den Japanern *Oli*, *Takemoto* und *Kondo* verfeinert und schließlich von *Demling* 1972 auch in Deutschland eingeführt¹². Es waren auch *Demling et al.*, die bereits zwei Jahre später mit der Methode der endoskopischen Sphinkterotomie (EST) eine neue Ära in der Behandlung von Gallengangskonkrementen und der tiefen Gallenabflussstörungen einleiteten.

Seit 1983 steht neben den vollflexiblen Glasfaserendoskopen mit unterschiedlicher Ausgestaltung ihrer Spitzen in Form prograder Optiken, Seitblick- und Kippoptiken mit weiter verbesserter Bildübertragung und Auflösungs-

⁷ Riemann JF: Klinischer Stand der diagnostischen Endoskopie. In: Buess G (Hrsg.): Endoskopie, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S.95-102 (1990).

⁸ Seifert E: Gastroskopie einst und jetzt. Med. Klin. (65), 51:2253 (1970).

⁹ Kluge F: 120 Jahre Gastroenterologie - Wer war der Erste? Leber, Magen, Darm 4, 217-218 (1987).

¹⁰ Hirschowitz BJ, Curtis LE, Peters CW, Pollard HM: Demonstration of a new gastroscope „the fiberscope“ Gastroenterology 35, 50 (1958).

¹¹ Mc Cune WS, Shorb PE, Moschowitz H: Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. Ann. Swg. 167: 752 (1968).

¹² Classen M, Demling L: Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. Dtsch. med. Wschr. 99: 496-497 (1974).

vermögen auch noch ein so genanntes elektronisches Endoskopiesystem mit Chip-Technik und Videofernsehkette zur Verfügung, das alle Areale des Verdauungstraktes weitgehend zugänglich macht¹³.

Im Jahr 2001 gelang es schließlich japanischen Wissenschaftlern um *Yamamoto* die Lücke zwischen dem oberen und unteren Verdauungstrakt mit Hilfe der Doppelballon- oder auch „Pull and Push“-Endoskopie des Dünndarms zu schließen. Dieses Verfahren ermöglicht erstmals ein suffizientes diagnostisch und therapeutisches Angehen von Dünndarmerkrankungen wie zum Beispiel den obskuren Dünndarmblutungen im Rahmen von Angiodysplasien, das Beseitigen von Dünndarmstenosen bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder das Abtragen von Polypen bzw. die Möglichkeit einer diagnostischen Biopsie¹⁴.

Nach anfänglichen Startschwierigkeiten in Form von erhöhten Komplikationsraten, hat sich die retrograde Darstellung der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse als ein hochsensitives Verfahren in der Diagnostik biliopankreatischer Erkrankungen durchgesetzt¹⁵. Durch die Möglichkeit frühestmöglich morphologische Veränderung im biliopankreatischen System zu erfassen und therapeutisch anzugehen, ist die ERCP mit der Option einer EST bis heute den übrigen alternativ bildgebenden Verfahren wie der Computer- oder der Magnetresonanztomographie überlegen. Einzig der Endoskopische Ultraschall (EUS) bietet je nach Fragestellung eine höhere Sensitivität und eine bessere Punktionsmöglichkeit beispielsweise bei unklaren Pankreastumoren.

¹³ Faust U, Ott M, Irion KM: Entwicklungskonzepte zu neuen Bildübertragungssystemen. In: Buess G: Endoskopie. Deutscher Ärzte Verlag, 32-42, Köln (1990).

¹⁴ Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc.* 53: 216-220 (2001).

¹⁵ Herz R, Riemann JF: Indikation und Bedeutung der ERCP. *Int. Welt* 9, 267 (1985).

2.2 ANATOMIE, PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES PANKREAS, DER GALLENWEGE UND DER PAPILLA VATERI

2.2.1 PANKREAS

2.2.1.1 ANATOMIE DES PANKREAS

Das Pankreas entsteht während der embryonalen Entwicklung aus einer ventralen und einer dorsalen Anlage des Vorderdarms. Die ventrale Anlage, die noch vor der 6. Embryonalwoche aus zwei Knospen besteht, wandert nach dorsal und legt sich schließlich unmittelbar dorsocaudal der dorsalen Anlage an. Sowohl das Parenchym als auch die Ausführungsgänge der beiden Pankreasanlagen verschmelzen miteinander. Der gemeinsame Ausführungsgang (Ductus pancreaticus) entsteht dabei aus dem gesamten ventralen sowie dem distalen Anteil des dorsalen Pankreas¹⁶.

Das Pankreas ist beim Erwachsenen etwa 15-20cm lang, 2-3cm dick und wiegt 60-100g. Retroperitoneal gelegen steht das Pankreas in enger Beziehung zu anderen Oberbauchorganen und -gefäßen. Die größte Masse des Organs ist im Pankreaskopf (Caput pancreatis) konzentriert. Dieser legt sich der Konkavität der C-förmigen Duodenalschlinge an. Im oberen Teil des Pankreaskopfes zieht der Ductus choledochus zur Papilla duodeni, den unteren Anteil bildet der hakenförmige Processus uncinatus in Nachbarschaft zu den oberen Mesenterialgefäßen. Der Pankreaskörper (Corpus pancreatis) liegt vor der Lendenwirbelsäule und geht nahe dem Milzhilus in den Pankreasschwanz (Cauda pancreatis) über. Der Hauptausführungsgang der Bauchspeicheldrüse (Ductus pancreaticus) beginnt im Pankreasschwanz durch Konfluenz zahlreicher kleinerer Gänge, durchzieht nahe der Hinterfläche die gesamte Drüse in Längsrichtung, kommt im Pankreaskopf unmittelbar neben dem Ductus choledochus zu liegen und mündet in 77% der Fälle gemeinsam mit diesem auf der Papilla duodeni major (Papilla vateri) in das Lumen des Duodenum. In den übrigen Fällen münden die Gänge getrennt voneinander in das Duodenum¹⁷.

Das Pankreasorgan hat im Wesentlichen zwei Aufgaben zu erfüllen, die für den Körper überaus wichtig sind: in den so genannten Langerhans-Inseln, hauptsächlich im Pankreaskörper und -schwanz gelegen, werden die endokrinen Hormone wie Glucagon und Insulin gebildet.

Der exokrine Anteil des Pankreasorgans besteht in der zeitgleichen Produktion von täglich über einem Liter Bauchspeichel.

Diese exokrinen Zellen, die vornehmlich im Pankreaskopf zu finden sind, und die Langerhans-Inseln sind so eng miteinander verbunden, dass eine Störung des einen Organteils oftmals eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit des anderen bedingt.

¹⁶ Wagner ACC: Pankreas. In: Göke B, Arnold R: Gastroenterologie systematisch. Uni-Med-Verlag, Bremen 267-295, 267f. (1999).

¹⁷ Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen, Uni-Med-Verlag AG, Bremen 14-15 (1999).

2.2.1.2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER PANKREASFUNKTION

2.2.1.2.1 ENDOKRINES PANKREAS

Die endokrinen Anteile des Pankreas werden durch die Langerhansschen Inseln repräsentiert, die im Wesentlichen durch die Produktion der beiden Hormone Insulin und Glucagon den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren. Die Langerhansschen Inseln, deren Gesamtzahl etwa eine Million beträgt, machen von den gesamten Zellen der Bauchspeicheldrüse aber nur zwei Prozent aus. Sie sind wie Inseln als verstreute Zellverbände mit einem Durchmesser von 75-300µm im exokrinen Pankreasgewebe eingelagert und werden von zahlreichen, weitlumigen Gefäßen versorgt¹⁸. Sie haben die Funktion einer endokrinen Drüse und bestehen maßgeblich aus drei verschiedenen Arten von Zellen:

(1) Die *A- (früher α -) Zellen* produzieren das Hormon Glucagon. Es ist eines der Gegenspieler des Insulins und erhöht durch die Aktivierung der so genannten Glykogenolyse den Blutzuckerspiegel und sichert so die Versorgung der Gewebe, insbesondere des Gehirns, mit Glukose beziehungsweise Ketonkörpern. Ungefähr 20% der Inselzellen sind A-Zellen, die neben der Glykogenolyse auch zu einer Steigerung der Lipolyse und Ketogenese führen.

(2) Die *B- (früher β -) Zellen* bilden das Peptidhormon Insulin. Mit einem Anteil von 60-70% sind sie in den Inselzellen am häufigsten vertreten und führen zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels. Die Sekretion wird im Wesentlichen direkt durch die Erhöhung der Glukosekonzentration, aber auch durch Aminosäuren sowie Fettsäuren stimuliert, wobei zahlreiche endokrine, parakrine und nervale Mechanismen die Sekretionsantwort hemmend oder verstärkend beeinflussen¹⁹. Gegenspieler des Insulins bei der Regulation des Zuckerhaushaltes sind zahlreiche Hormone wie Glucagon, Kortisol, Katecholamine und STH.

(3) Die *D- (früher δ -) Zellen* bilden das Hormon Somatostatin und kommen im gesamten Verdauungstrakt vor. Somatostatin hat die Funktion, die Sekretion von Magensaft und Bauchspeichel sowie die Ausschüttung von Insulin und Glucagon zu hemmen.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Funktionen der Langerhansschen Inseln ist es nachvollziehbar, dass ein Ausfall oder eine verminderte Leistung dieser Zellen – sei es durch chronisch, entzündliche Parenchymzerstörung, Pankreastumore oder Autoimmunerkrankungen - zu Störungen im Blutzuckerspiegel führt, die im Allgemeinen unter dem Überbegriff Diabetes mellitus zusammengefasst werden.

2.2.1.2.2 EXOKRINES PANKREAS

Damit die Verdauung richtig funktioniert, ist der Verdauungssaft, den die Bauchspeicheldrüse produziert, unerlässlich. Da die Nährstoffmoleküle in ihrer normalen Form viel zu groß sind, um in den Blutkreislauf aufgenommen zu werden, müssen sie erst zerlegt werden. Dabei helfen die Enzyme des Pankreassaftes.

¹⁸ Wuttke W : Hormone des Pankreas. in Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, 25.Auflage: 756-759 (1997).

¹⁹ Förster H, Mehnert H: Insulin, Insulinsekretion und Wirkung des Insulins. In: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 7. Auflage: 85-99 (1994).

Für diese Produktion des Pankreassekrets wird ungefähr 98% des Gewebes der Bauchspeicheldrüse benötigt. Immerhin produzieren Gang- und Drüsenepithel des Pankreas täglich 1-2 Liter Sekret, in dem zwischen 6 bis 20g Verdauungsenzyme enthalten sind. Das Pankreas produziert und sezerniert damit mehr Protein pro Gramm Gewebe als irgendein anderes Organ des menschlichen Körpers²⁰. Das Bikarbonat der Gangzellen neutralisiert den sauren Speisebrei nach der Magenentleerung, damit die aus den Drüsenzellen größtenteils als inaktive Vorstufen sezernierten Enzyme (Zymogene), die erst im Duodenum aktiviert werden um die Bauchspeicheldrüse nicht selbst zu verdauen, die Nahrung weiter aufspalten können. Hierzu gehören proteinspaltende, fettspaltende, kohlenhydratspaltende und nukleinspaltende Enzyme (siehe Tabelle 1). Schlüsselenzym dieser Aktivierungskaskade ist das Trypsinogen, welches wiederum erst durch Enteropeptidasen im Dünndarm aktiviert wird.

Tabelle 1: Exokrine Pankreasfunktion

Zentroazinäres- u. distales Gangepithel	Azinuszelle
1.) Wasser 2.) Elektrolyte - <u>Anionen</u> : Bikarbonat Chlorid Phosphat - <u>Kationen</u> : Natrium Kalium Calcium Magnesium	1.) Eiweißspaltende Enzyme - <u>Exopeptidasen</u> : (Chymo-) Trypsin Elastase, Kollagenase Kallikrein - <u>Endopeptidasen</u> : Carboxypeptidasen Aminopeptidasen 2.) Fettspaltende Enzyme Lipase und Colipase Phospholipase A und B Cholesterinesterasen 3.) Kohlenhydratspaltende Enzyme α -Amylase Glucosidasen 4.) Nucleinspaltende Enzyme Desoxyribonukleasen Ribonukleasen

Die wichtigsten **proteinspaltenden** Enzyme können in zwei Gruppen eingeteilt werden, die der Endopeptidasen und die der Exopeptidasen. Zu den *Endopeptidasen*, welche Proteinketten spezifisch spalten, gehören neben dem Trypsin und Chymotrypsin auch die pankreatischen Elastasen. Vertreter dieser Gruppe ist auch das Kallikrein, das an der Freisetzung von Kinin aus Kininogen und wahrscheinlich auch an der Aktivierung von Proinsulin beteiligt ist. Da die Elastase-1 mit einem Cholesterol-bindenden Enzym identisch ist, wird auch vermutet, dass es möglicherweise eine Bedeutung beim intestinalen Transport und Stoffwechsel von Cholesterol hat²¹.

Von *Exopeptidasen* spricht man, wenn man die Abspaltung von endständigen Carboxyl- oder Aminogruppen von Proteinen meint. Während die Aminopeptidasen dabei eher lysosomalen Ursprungs sind, werden die Carboxypeptidasen wie die Serinproteasen als inaktive Vorläufer in Zymogengranula verpackt und ebenfalls erst im Dünndarm vom Trypsin aktiviert. Hierzu gehören die Procarboxypeptidasen A und B.

²⁰ Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen, Uni-Med-Verlag AG, Bremen: 17ff. (1999).

²¹ Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen, Uni-Med-Verlag AG, Bremen: 18 (1999).

Die **fettspaltenden** Enzyme des Pankreassaftes sind Lipase, Colipase, Phospholipase und die Gruppen der Esterasen. Dabei gehört die Lipase zu den wichtigsten fettspaltenden Enzymen, die wie die α -Amylase bereits als aktives Enzym im Pankreas vorliegt, ihre volle Wirkung aber erst entfaltet, wenn sie im Dünndarm mit dem Saft aus der Gallenblase in Kontakt kommt. Dort spaltet sie die großen Fettmoleküle in Form der Mizellen in kleinere Moleküle auf, die dann weiterverarbeitet werden können. Die Phospholipase und Colipase werden wieder, wie die eiweißspaltenden Enzyme, in einer inaktiven Form hergestellt und entfalten ihre Aktivität wie die Lipase an Wasser-Fett-Grenzschichten bzw. wie im Falle der Colipase an polaren wie z. B. an hydrophilen Grenzflächen.

Zur Spaltung der Kohlenhydrate enthält der Saft der Bauchspeicheldrüse die α -Amylase (**kohlenhydratspaltendes** Enzym). Diese α -Amylase, die zudem noch in zahlreichen anderen Organen und insbesondere in den Speicheldrüsen nachgewiesen wurde, hat die Aufgabe, pflanzliche und tierische Stärke bis zum Zweifachzucker abzubauen.

Vertreter der **nukleinspaltenden** Enzyme sind die Ribonuclease und Desoxyribonuclease²².

Darüber hinaus existieren noch zwei weitere Eiweißmoleküle als Bestandteile des Bauchspeichelsekrets. Zum einen spricht man von einem Pankreatitis-assoziierten Protein (PAP), das als ein Akutphaseprotein angesehen wird und mit dem Schweregrad einer Pankreatitis gut korreliert²³. Zum anderen entdeckte man eine Substanz, die bei der Anwesenheit großer Mengen von Kalziumkarbonat die Bildung von Kristallen inhibiert: die Lithostatine²⁴.

Die Pankreassekretion, unterteilt in eine interdigestive (basale) und digestive Phase, unterliegt sowohl einer zentralen Stimulation über die Nn. vagi als auch einer endokrinen Regulation durch Zellen des Darmepithels sowie enteropankreatischen vagovagalen Reflexen. Durch die Magensäure stimuliert ist Sekretin für die Bildung eines bikarbonatreichen Pankreassekrets verantwortlich, während Cholezystokinin vorwiegend die Freisetzung von Enzymen bewirkt. Weitere die Pankreassekretion beim Menschen beeinflussende Faktoren sind die Gallensäuren²⁵, der intraduodenale Salzgehalt²⁶ sowie als negativer Feedback-Mechanismus das Vorhandensein von hohen Konzentrationen von Proteasen im Darmlumen²⁷.

Störungen sowohl in der Regulation der Pankreassekretion als auch in der quantitativen Zusammensetzung der Verdauungsenzyme führen dazu, dass Nahrungsbestandteile nicht mehr richtig verdaut werden können. Da das menschliche Pankreas Verdauungsfermente im Überschuss produziert und

²² Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen, Uni-Med-Verlag AG, Bremen, 18-20 (1999).

²³ Keim V, Mössner J: Das Pankreatitis-assoziierte Protein - Molekulare Charakterisierung und klinische Bedeutung, Z Gastroenterol 35: 42-50 (1997).

²⁴ Montalto G, Bonicel J, Multigner L, Rovey M, Sarles H, De Caro A: Partial amino sequence of human pancreatic stone protein, a novel pancreatic secretory protein. Biochem J 238: 227-232 (1986).

²⁵ Koop I, Koop H, Gerhardt C et.al: Do bile acids exert a negative feedback control of cholecystokinin release? Scand J Gastroenterol 24: 315-320 (1989).

²⁶ Dooley CP, Valenzuela JE: Duodenal volume and osmoreceptors in the stimulation of human pancreatic secretion. Gastroenterology 86: 23-27 (1984).

²⁷ Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen 8.5, Weinheim (1991).

sezerniert (bei 150g Fettaufnahme 1000facher Überschuss)²⁸, ist es nicht verwunderlich, dass erhebliche Mengen des Pankreasparenchyms zerstört sein müssen, bevor eine Malabsorption evident wird²⁹.

In späten Stadien der chronischen Pankreatitis spielt auch insbesondere die Fettmaldigestion (Steatorrhoe), weniger jedoch die Stickstoff- oder Kohlenhydratmalabsorption eine Rolle, da für die Eiweiß und Kohlenhydratdigestion noch ausreichende Ersatzmechanismen (bukkale, gastrische und intestinale Enzyme) zur Verfügung stehen. Neben dem Enzymmangel ist aber auch die Fähigkeit der erkrankten Bauchspeicheldrüse Bikarbonat zu sezernieren, erheblich eingeschränkt. Dadurch wird die Neutralisation der Magensäure vermindert, was für die Fettverdauung von entscheidender Bedeutung ist, da u.a. die Lipase bei einem pH unter 5 inaktiv ist³⁰. Dabei spielt es keine Rolle, ob aufgrund Parenchymzerstörung ein absoluter Mangel an Verdauungsekret vorliegt oder aufgrund von passageren Abflusshindernissen (Stenosen, Narben, Tumore) der Mangel relativ ist.

Ist die Bauchspeicheldrüse nicht mehr in der Lage, ausreichend Enzyme zur Verfügung zu stellen, spricht man von einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Ursache für eine solche Störung können u.a. akute oder chronische Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sein (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz³¹

1. Angeborene Störungen	Mukoviszidose Angeborenes Fehlen einzelner Enzyme
2. Wegfall physiologischer Stimuli	Verminderte oder fehlende Freisetzung von Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin bei Zustand nach Magenresektion
3. Ausfall von sezernierendem Parenchym	Chronische Pankreatitis Pankreaskarzinom Pankreas(teil-)resektion Primäre Pankreasatrophie Lipomatose des Pankreas Zystenpankreas
4. Abflussstörungen im Bereich der Ausführungsgänge	Pankreas(kopf-)karzinom Papillenkarcinom Benigne Stenosen der Papilla vateri durch Cholelithiasis/Mikrolithen Chronische, vor allem kalzifizierende Pankreatitis
5. Verminderte Aktivität der Pankreasenzyme bei normaler Sekretion	Mangel an Enteropeptidasen Mangel an Gallensäure Beschleunigte Dünndarmpassage Bakterielle Besiedelung des Dünndarms Zollinger-Ellison-Syndrom

²⁸ Patton JS: Gastrointestinal lipid digestion. In Johnson LR (Hrsg.) Physiologie of the gastrointestinal tract. Raven, New York (1981).

²⁹ DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHL: Relation between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 288:813 (1973).

³⁰ Go VLW, Poley JR, Hofmann AF et. al: Disturbances in fat digestion induced by acidid jejunal pH due to gastric hypersecretion in man. Gastroenterology 58: 636 (1970).

³¹ Clain JE: Natural history of chronic pancreatitis in AGA Postgraduate course: 109-115 (May 1998).

2.2.1.3 PANKREASERKRANKUNGEN

Drei Erkrankungen der Bauspeicheldrüse stehen für den Kliniker im Vordergrund: das Pankreaskarzinom, die akute und die chronische Pankreatitis. Der Vollständigkeit halber seien auch die übrigen Erkrankungen kurz erwähnt:

Pankreasgangsteine sind im Allgemeinen außerordentlich selten. Sie treten im Gefolge der chronischen kalzifizierenden Pankreatitis auf, die möglichst noch vor der Steinbildung erkannt werden sollte. Sind Steine erst einmal vorhanden, verursachen sie heftige Koliken bis hin zu epigastrischen Vernichtungsschmerzen, die zum Teil nur schwer von einem Herzinfarkt zu unterscheiden ist.

Die *Pankreaszyste* kann durch Gewebsuntergang infolge einer akuten Pankreatitis entstehen und muss in Klinik und Diagnostik von einem bösartigen Tumor unterschieden werden. Auch das *Adenom* kann oft nur klinisch vom Karzinom differenziert werden.

Genetisch bedingte Erbkrankheiten wie die zystische *Pankreasfibrose* im Rahmen der *Mucoviszidose* können - unbehandelt - beim Säugling in wenigen Monaten zum Tode führen. Die Mucoviszidose ist durch eine Eindickung aller Schleimabsonderungen sowohl in den Lungen als auch in den Speichel- und Schweißdrüsen geprägt. Die Mucoviszidose kann seit einiger Zeit durch einen Stuhl- und Schweißtest in der Säuglingsfrühsorge erkannt werden. Ursächlich liegt diesem Krankheitsbild eine Punktmutation im Bereich des CFTR-Gens zu Grunde, welches als cAMP-abhängiger Chloridkanal fungiert und eine wichtige Rolle für die Bikarbonatsekretion im Sekret von Speicheldrüsen spielt³². Ob bzw. warum es bei einem Mucoviszidosepatienten zu einer Pankreasbeteiligung kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Ebenso unbeantwortet bleibt die Frage, warum es beim Nachweis einer Punktmutation im Bereich des Trypsinogen-Gens im Rahmen der *hereditären Pankreatitis* – welche autosomal dominant vererbt wird – nicht jeder Merkmalsträger auch an einer chronischen Pankreatitis erkrankt. Eine weitere Rolle in Bezug auf die *idiopatische Pankreatitis* spielt eine Mutation im Bereich des Serinprotease-Gens (SPINK-1), das als intrapankreatischer Proteaseinhibitor fungiert und mit dem CFTR-Gen der zystischen Pankreasfibrose assoziiert sein soll. Ein eindeutiger Erbgang konnte für SPINK-1-Mutationen nicht definiert werden, so dass es sich bei diesen Formen der hereditären Pankreatitiden durchaus um polygenetische Erkrankungen handeln könnte³³.

Missbildungen und anatomische Varianten resultieren in der Regel aus einer fehlerhaften Verschmelzung beider Organanlagen, dem Pankreas ventrale und dorsale. Ein *Pankreas anulare* entsteht, wenn die linke Knospe der ventralen Pankreasanlage entgegengesetzt zur rechten Knospe wandert, so dass das Duodenum letztlich vollständig von Pankreasgewebe umgeben ist.

Von einem *Pankreas divisum* spricht man, wenn zusätzlich ein kleiner Ausführungsgang, der Ductus pancreaticus accessorius (Santorini), erhalten bleibt und der proximale Anteil des dorsalen Pankreasgangs nicht obliteriert. Beim kompletten Pankreas divisum wird das Hauptvolumen des Pankreassekrets aus der dorsalen Anlage über den kleineren Ductus santorini und die kleinere Minorpapille sowie der geringere ventrale Pankreasanteil über den Ductus

³² Keim V: Genetic risk factors in pancreatic diseases—significance for general practice. Med. Clin. 15; 97(5): 278-284 (2002).

³³ Teich N et al.: Pathogenetic concepts of chronic pancreatitis. Zentralbl. Chir. 126 (11): 884-888 (2001).

pancreaticus Wirsungianus und Majorpapille drainiert³⁴. Ähnlich wie bei der chronisch obstruktiven Pankreatitis wird hier durch die relative Enge der Minorpapille eine chronische Entzündung bis zum völligen Funktionsverlust des dorsalen Pankreas unterhalten, die erst durch eine endoskopische Sphinkterotomie der Minorpapille zum Ausheilen kommen kann³⁵.

2.2.1.3.1 PANKREASKARZINOM

In Deutschland erkranken jährlich etwa 4.900 Männer und 5.500 Frauen an einem Pankreaskarzinom. Dies macht etwa 3% aller Krebserkrankungen aus. Pankreaskarzinome sind für etwa 5% aller Krebstodesfälle verantwortlich und die sechst häufigste Todesursache bei Männern und Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Männer bei 67, für Frauen bei 74 Jahren³⁶.

Das Pankreaskarzinom - nach Dickdarm- und Magenkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung im Bereich des Verdauungstrakts - gilt als das Malignom mit der bei weitem schlechtesten Prognose von allen Neubildungen des Gastrointestinaltraktes. Fünf Jahre nach Diagnosestellung leben im Durchschnitt noch 4 von 1.000 Patienten. Die mittlere Lebenserwartung beträgt vier bis sechs Monate. Bei 80 bis 90% der Betroffenen ist die Ausdehnung der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist. Das liegt vor allem daran, dass ein Pankreaskarzinom erst sehr spät und auch sehr unspezifische Symptome hervorruft. Zu diesen zählen Meteorismus und Appetitlosigkeit sowie der darauf folgende Gewichtsverlust und Oberbauchschmerz.

Da bis zu 80% aller Pankreaskarzinome im Pankreaskopf sitzen, zeigt sich röntgenologisch eventuell eine eingedrückte Innenkurvatur des Duodenums. Wird der Gallengang abgedrückt, kommt es zum Ikterus, der im Gegensatz zum intermittierenden Gallenwegsikterus bei Cholelithiasis häufig schmerzlos und dauerhaft apparent ist. Oft sind die Metastasen in der Leber, den Wirbelkörpern und der Lunge die ersten Anzeichen und der Primärtumor wird erst nach intensiver Suche entdeckt, nicht selten erst bei der Sektion. Nach einer langen Phase mit unspezifischen Insuffizienzerscheinungen kommt es im Endstadium dann sehr schnell zu einer rapiden Verschlechterung.

Die Ursache des Pankreaskarzinoms ist weitestgehend ungeklärt. Dennoch gilt die chronische Pankreatitis als eine gesicherte Präkanzerose für die spätere Entwicklung eines Pankreaskarzinoms³⁷, möglicherweise begünstigt zudem durch einen erhöhten Konsum von Nikotin, Koffein und Alkohol. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind falsche Ernährung im Sinne von Konsumierung zuviel tierischer Fette, Vorerkrankungen wie eine stattgehabte Gastrektomie sowie angeborene oder erworbene Gendefekte.

³⁴ Lehmann GA et al.: Pancreas divisum: result of minor papilla sphincterotomy. Gastrointest. Endoscopy 40 (1): 117-119 (1994).

³⁵ Gerke H et al.: Outcome of Endoscopic Minor Papillotomy in Patients with Symptomatic Pancreas Divisum. Pancreas 5 (3): 122-131 (2004).

³⁶ Schoppmeyer K, Mössner J: Ösophagus-, Magen-, Leber-, Pankreaskarzinom. Münch Med Wschr/Fortschr Med 145: 30-33, 35 (2003).

³⁷ Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 328: 1433 -1437 (1993).

2.2.1.3.2 AKUTE PANKREATITIS

Klinisch zunächst beeindruckender als das Karzinom verläuft die akute Pankreatitis. Sie wird durch unterschiedliche Noxen verursacht, wobei die Cholelithiasis mit einer Häufigkeit von 40-70% den häufigsten ätiologischen Faktor darstellt. *Knorre* wies aufgrund seiner anatomisch-pathologischen Studien bereits 1964 darauf hin, dass der signifikante Zusammenhang zwischen der Cholelithiasis und der akuten Kopfpankreatitis nicht nur mechanischen Ursprungs sein könne, da nur 4,5% der Fälle mit einer Steineinklemmung der Papille einhergingen. Seiner Ansicht nach müssten vielmehr spezielle Veränderungen im Papillenbereich eine dominierende Rolle spielen³⁸. Damit distanzierte er sich von der nach seiner Auffassung überschätzten Bedeutung vom eingeklemmten Stein, der sog. Opie-Halstaed-Regel. Darüber hinaus vermag ein Gallereflux nach *Fölsch* in das Pankreasgangsystem allein keine inaktiven Vorstufen der Pankreasenzyme zu aktivieren. Hierzu sind andere Begleitfaktoren wie eine bakterielle Besiedlung der Galle oder die Anwesenheit von Alkohol als Nahrungsreiz bei bestehender Abflussstörung von Nöten³⁹.

Bei bis zu 30% der Patienten ist keine Ursache der Erkrankung nachweisbar. Es wird jedoch vermutet, dass es sich möglicherweise auch hier um Patienten mit kleinsten Gallenkonkrementen handelt, da im Duodenalsekret dieser Patienten gehäuft mikroskopische Kristalle (Mikrolithiasis) nachweisbar sind, zumal die Krankheitsmerkmale oft denen der Gallenstein induzierten Pankreatitis entsprechen⁴⁰. Daneben gibt es eine Vielzahl von zum Teil extrem seltenen Ursachen einer Pankreatitis, welche von Fettstoffwechselstörungen, viralen oder bakteriellen Infektionen bis hin zu iatrogen verursachten Pankreatitiden mittels Medikamenten oder auch durch die Intubation der Papilla vateri im Rahmen der ERCP bzw. EST reichen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Ätiologie der akuten Pankreatitis⁴¹

1.	biliär (vor allem Cholelithiasis) ca. 40-70% der Fälle
2.	metabolisch (Hypertriglyzeridämie, Hyperkalzämie [Hyperparathyreoidismus], Niereninsuffizienz)
3.	medikamentös (Azathioprin, Sulfonamide, Thiazide, Furosemid, Valproinsäure, Salizylate, etc.)
4.	infektiös (Mumps, Virushepatitiden, Mykoplasmen, <i>Campylobacter jejuni</i> , etc.)
5.	traumatisch (vor allem stumpfes Bauchtrauma)
6.	postoperativ (nach (nicht-)abdominellen Eingriffen wie z.B. nach Nierentransplantation etc.)
7.	vasculär (ischämisch, embolisch oder im Rahmen einer Vaskulitis wie PAN, sLE etc.)
8.	nach endoskopischer retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP/EST)
9.	Papillenobstruktion (z.B. Papillenstenose, Papillen-/Pankreaskarzinom, Divertikel, Parasiten etc.)
10.	Ganganomalien (vor allem Pankreas divisum)
11.	hereditär (autosomal-dominant, Arginin/Histidin-Missense-Mutation im Trypsinogen-Gen)
12.	Idiopatisch

³⁸ Knorre D: Zur Frage der entzündlichen Genese der akuten Pankreasnekrose. Münch med Wschr 106: 204 (1964).

³⁹ Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen, 8.2, Weinheim (1991).

⁴⁰ Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 326: 589-593 (1992).

⁴¹ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen; 250-257 (252); 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

Bei der akuten Pankreatitis werden morphologisch zwei Verlaufsformen unterschieden. Bei der interstitiellen-ödematösen akuten Pankreatitis (75-85%) finden sich ein Ödem sowie feingeweblich Granulozyteninfiltrate im Interstitium. Fakultativ können Fettgewebsnekrosen auftreten. Die seltenere hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis (15-25%) zeigt zusätzlich Parenchymnekrosen und Einblutungen in das Gewebe. Im Gegensatz zur interstitiellen-ödematösen akuten Pankreatitis ist die hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis mit zahlreichen Komplikationen (Pseudozysten, Thrombosen, abdominelle Blutungen, infizierte Nekrosen über Sepsis zum ARDS/Nierenversagen, etc.) assoziiert, die zu einer hohen Letalität von bis zu 50% führen.

Durch den Entzündungsprozess werden Enzyme in aktivierter Form freigesetzt, die das eigene Organ angreifen. Wird die auslösende Ursache behandelt und beseitigt, heilt das Pankreas wieder aus und die Funktion normalisiert sich.

Ob auch Alkohol direkt eine akute Pankreatitis hervorrufen kann, ist bis heute unklar. Es gibt gegenwärtig weder gesicherte klinische noch experimentelle Hinweise dafür, dass ein einmaliger Alkoholexzess ohne Vorschädigung der Bauchspeicheldrüse eine akute Pankreatitis auslöst. Die alkoholinduzierte Pankreatitis wird deshalb heute nicht mehr als akute Pankreatitis, sondern eher als ein akuter Entzündungsschub bei der chronischen Pankreatitis verstanden^{42/43}.

2.2.1.3.3 CHRONISCHE PANKREATITIS

Die chronische Pankreatitis, die einen Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, ist häufiger als allgemein angenommen. Bei Routine-Untersuchungen in den fünfziger und siebziger Jahren an hunderten von Pankreaspräparaten fand man heraus, dass nur 30% aller Pankreata - bei Wegfall der Kinder und Jugendlichen unter dem 20. Lebensjahr sogar nur 16% - unverändert waren. Berücksichtigte man nur die Fälle über dem 30. Lebensjahr so betrug der Wert nur noch 14% und sank mit jedem Dezennium bis auf einen Prozentsatz von 8% bei Fällen über dem 60. Lebensjahr (Doerr 1952⁴⁴, Becker 1957⁴⁵ und u.a. Födisch 1972⁴⁶).

Die chronische Pankreatitis ist eine überwiegend schleichend progrediente Erkrankung, bei der das funktionstüchtige Pankreasgewebe im Rahmen irregulärer sklerosierender Prozesse allmählich degeneriert und somit zu einem Verlust der Pankreasfunktion führt⁴⁷. Trotz einiger Fortschritte ist die Ätiopathogenese dieser Erkrankung nach wie vor nicht vollständig geklärt. Selbst im Rahmen von zahlreichen internationalen Konferenzen von Marseille bis Atlanta ist es nicht endgültig gelungen, eine für die Klinik befriedigende allgemeine Definition der chronischen Pankreatitis vorzunehmen⁴⁸.

⁴² Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen; 250-257 (253); 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

⁴³ Steer ML: Etiologie and pathophysiologie of acute pancreatitis. In: The exocrine pancreas. Biologie, pathobiologie and diseases. Hrsg. GO VLW et. al. 581-591. Raven Press, New York (1993).

⁴⁴ Doerr W: Akute und chronische interstitielle und parenchymatöse Pankreopathien. Verh DGVS 16: 129 (1952).

⁴⁵ Becker V, Bargmann W und Doerr W (Hrsg.): Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Heft 1, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

⁴⁶ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (48), Thieme, Stuttgart (1972).

⁴⁷ Frey CF: Classification of pancreatitis: State of the art, 1986. Pancreas 1:62, (1986).

⁴⁸ Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 29: 949-960 (1994).

Ein Ansatz stellt die Unterscheidung zwischen der chronisch kalzifizierenden Pankreatitis (CCP) und der chronisch obstruktiven Pankreatitis (COP) dar. Bei der **CCP** sind die Pankreasgänge in den erkrankten Parenchymanteilen häufig von Eiweißpfropfchen, Steinen (Kalk) oder Narben eingengt oder verschlossen. Die Entzündungsvorgänge können fokal, segmental oder diffus ablaufen und sind üblicherweise von permanenten oder rezidivierenden Schmerzen begleitet.

Die **COP** ist bedingt durch einen Verschluss bzw. durch eine flussrelevante Stenose des Ductus pancreaticus (durch Tumor, Entzündungsprozess oder Narbenstenose) mit einer praestenotischen Dilatation des Gangsystems und einer diffusen Atrophie des azinären Gewebes begleitet von einer uniformen diffusen Fibrose. Verkalkungen werden bei dieser Art der chronischen Pankreatitis nicht beobachtet und die histologischen Veränderungen können sich - im Gegensatz zu der CCP - bei der COP zurückbilden, sofern das Hindernis rechtzeitig beseitigt wird⁴⁹.

Die chronische Pankreatitis bzw. deren akuter Schub wird zum einen durch ihre klinischen Beschwerden charakterisiert. Diese reichen von rezidivierenden, häufig nahrungsabhängigen Oberbauchschmerzen, Meteorismus, Steatorrhoe bis hin zum Gewichtsverlust. Allerdings verläuft die chronische Pankreatitis in 10-20% der Fälle schmerzfrei, so dass hier in der Regel der Diabetes mellitus oder eine Steatorrhoe die ersten Anzeichen sind⁵⁰. Zum anderen können sich morphologische Veränderungen in Form von Verkalkungen, Zysten oder dilatiertem, unregelmäßig begrenztem Ductus pancreaticus zeigen. Letztlich kann sie zu einem progredienten exokrinen und endokrinen Funktionsverlust mit konsekutiver Maldigestion und Diabetes mellitus führen.

In der Literatur werden verschiedene ätiopathogenetische Faktoren der chronischen Pankreatitis, welche mit denen der akuten Form im Wesentlichen vergleichbar sind, mit unterschiedlicher Häufigkeit diskutiert. Immer wieder durchzusetzen scheint sich der chronische Alkoholabusus. Diese Ursache wird bis heute mit einer Häufigkeit von 70-80% angegeben, unabhängig von der Tatsache, dass zweifellos nicht alle, die dem chronischem Alkoholenuss erlegen sind, erkranken bzw. nach unserer Erfahrung bei weitem nicht alle Erkrankten einem solchen Alkoholkonsum nachgehen. Da bis heute kein gewebstoxischer Nachweis des Alkohols vorliegt, ist zu vermuten, dass der Alkohol aufgrund eines veränderten Proteinmusters des Bauchspeichels ebenso wie eine hochkalorische Mahlzeit einerseits zu einer Mehrsekretion und andererseits zu einer Modulation des Pankreassekrets führt⁵¹, was beim Vorliegen bereits leichter Abflussbehinderungen zu einem Sistieren und somit zu einer Autoaktivierung der Enzyme noch im Pankreas führt. Neben einer solchen Abflussbehinderung im Pankreasgangsystem, die sich aufgrund der Enzymmodulation aus Proteinpräzipitaten und daraus sich entwickelnden Pankreasgangverkalkungen ergeben kann, spielt hier vor allem die Papilla Vateri eine zentrale Rolle. Sie steuert den Fluss der digestiven Sekrete von Leber und Pankreas. Eine Beeinflussung oder gar Störung dieser Funktion, vor allem beim Aufstau von Galle und Bauchspeichel, kann im

⁴⁹ Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen 8.4, Weinheim (1991).

⁵⁰ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen 250-257 (254). 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

⁵¹ Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen 8.2, Weinheim (1991).

Pankreas durch die „Sekretion gegen Hindernisse“⁵² aufgrund wiederholter lokaler Entzündungen nach dauernd sich wiederholender Abpressung wässriger Speichelbestandteile dieser chronische Krankheitsprozess herbeigeführt werden. Tatsächlich kann bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhter Pankreasgewebedruck gemessen werden⁵³.

Als zweiter ätiopathogenetischer Faktor werden in der Literatur entzündliche Gallenwegserkrankungen bzw. die Cholelithiasis angeführt. Nicht zuletzt wegen des Nachweises von Mikrolithen im Gallensaft und Darmlumen sowie des Nachweises von benignen Papillenstenosen durch aufwändige Papillenuntersuchungen, die signifikante Zusammenhänge zwischen Steinträgern und Papillenveränderungen hervorbrachten, kann die Steinerkrankung mit ihren Folgen ebenso wie bei der akuten Pankreatitis zur häufigsten Ursache werden. So haben *Classen et al.* bereits in den 70er Jahren gefordert, auch das biliäre System röntgenologisch mit darzustellen, da bei $\frac{2}{3}$ der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis der Gallengang verändert war. Dabei handelte es sich um unterschiedlich konfigurierte Stenosen, Strikturen und Gallensteine⁵⁴. Damals wurden die Erkrankungen im Pankreaskopf überwiegend als Ursache für Veränderungen am distalen Gallengang interpretiert. Heute gilt jedoch eher der umgekehrte Schluss, so dass die Verursachung der chronischen Pankreatitis durch verborgene Erkrankungen der Gallenwege insbesondere durch unentdeckte Gallensteine (Mikrolithiasis, Sludge) ernsthaft diskutiert wird⁵⁵.

Daneben gibt es weitere deutlich seltenere Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis. Dabei spielen Grunderkrankungen wie eine Hyperlipoproteinämie, ein Hyperparathyreoidismus, die Mukoviszidose, bestimmte Medikamente oder Vaskulitiden genauso eine Rolle wie das Vorliegen von Mutationen oder Anlageanomalien wie dem Pankreas anulare oder divisum. Unabhängig von der Ursache - und das ist das eigentliche Schicksal dieser Erkrankung - steht am Ende eines jeden mehr oder weniger „ausgebrannten“ Pankreas die Pankreasinsuffizienz. Je nach Lokalisation und Progredienz der Erkrankung entscheidet sich, wann und wie sie apparent wird. Die chronische Pankreatitis führt des Weiteren neben einer rein exokrinen Pankreasfunktionsstörung, die sich in Maldigestion, Meteorismus und Steatorrhoe äußert, zwangsläufig zu einem Diabetes mellitus, der im allgemeinen 3-5 Jahre nach Erkrankungsbeginn mittels Glukosetoleranztest nachweisbar wird und progredient verläuft⁵⁶. Dieses hat unter Umständen eine lebenslange Substitutionstherapie mit Insulin zur Folge - mit all ihren möglichen Komplikationen auf vaskulärer, nephro- und neurogener Ebene. Nicht zu vergessen, dass die chronische Pankreatitis, wie unter 2.2.1.3.1 bereits angeführt, eine Präkanzerose für das Pankreaskarzinom darstellt.

⁵² Becker V, Bargmann W und Doerr W (Hrsg.): Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Heft 1, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

⁵³ Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB: Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 6: 556 (1986).

⁵⁴ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149, (128) Enke, Stuttgart (1979).

⁵⁵ Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 326: 589-593 (1992).

⁵⁶ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen; 250-257 (254); 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

2.2.1.4 PANKREASDIAGNOSTIK

Die Pankreasdiagnostik basiert auf klinischen, laborchemischen (hier ist vor allem die Erhöhung der pankreasspezifischen Lipase im Blut zu nennen) sowie auf morphologischen und funktionellen Parametern. Wegen der bekannt schlechten Korrelation dieser Parameter in der Frühphase von Pankreaserkrankungen sind die morphologischen und funktionellen diagnostischen Vorgehensweisen als komplementäre Verfahren anzuwenden.

2.2.1.4.1 MORPHOLOGIE

(1) Das bildgebende Verfahren der ersten Wahl ist die **Sonographie**, da sie für den Patienten ohne Belastung und Nebenwirkungen überall einsetzbar ist. Die Sensitivität der sonographischen Untersuchung des Pankreas bei Verdacht auf chronische Pankreatitis beträgt zwischen 70 und 80% bei einer Spezifität von 80-90%⁵⁷. Doch ist die sonographische Beurteilung insbesondere in der Frühphase der chronischen Pankreatitis sowie bei nicht selten vorhandenem Meteorismus schwierig und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

(2) Eine **Computertomographie** (CT) ist in der Regel dann indiziert, wenn die Ultraschalluntersuchung technisch schwierig ist oder unklare Befunde zeigt sowie zur Verifizierung regionaler Komplikationen wie z.B. der Affektion benachbarter Organe, die nicht eindeutig in der Sonographie nachzuweisen sind. Die Sensitivität und Spezifität der Computertomographie zum Nachweis oder Ausschluss einer chronischen Pankreatitis liegt im Bereich von 80-90%⁵⁸.

(3) Das sensitivste Verfahren in der Diagnostik der Pankreaserkrankungen ist – neben dem Endoskopischen Ultraschall (EUS) - die **ERP**. Sie ist damit der „Goldstandard“ der morphologischen Diagnostik⁵⁹. Mit keinem anderen bildgebenden Verfahren lassen sich vor allem in der Frühphase der chronischen Pankreatitis Veränderungen im Gangsystem der Bauchspeicheldrüse besser erfassen. Die Cambridge-Klassifikation zur morphologischen Einteilung des Schweregrads der Gangveränderungen hat sich international durchgesetzt⁶⁰. Die Sensitivität und Spezifität der ERP wird hier mit 90-95% angegeben⁶¹. Neben der exakten Darstellung des Pankreasgangsystems ermöglicht die ERCP auch eine Inspektion des Duodenums und der Papillenregion sowie die Darstellung des Ductus choledochus. Darüber hinaus gibt die ERCP wichtige Hinweise zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Pankreaskarzinoms und bietet bei Patienten mit Konkrementen im Gallen- bzw. Pankreasgang sowie bei umschriebenen Stenosen im Bereich der Papilla Vateri gleichzeitig endoskopisch-therapeutische Optionen wie die Papillotomie, die Steinentfernung oder das Einlegen eines Stents. Weiterhin bietet die ERP die Möglichkeit der Gewinnung einer Zytologie oder Histologie durch den Einsatz der Bürste oder Biopsie-Zange.

⁵⁷ Löser Chr, Fölsch UR: Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Dtsch med Wschr 121: 243-247 (1996).

⁵⁸ Lankisch PG, Staritz M, Freise J: Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Z Gastroenterol 28: 253-258 (1990).

⁵⁹ Cotton PB: Progress report. ERCP. Gut 18: 316 (1977).

⁶⁰ Axon ATR: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. Cambridge classification. Radiol. Clin. N. Amer. 27: 39 (1989).

⁶¹ Niederau C, Grendell JH: Diagnosis of chronic pancreatitis. Gastroenterology 88: 1973-1995 (1985).

(4) Verfügt die ERCP zwar über ausgezeichnete Aussagekraft bezüglich der Darstellung der Gangsysteme, liegt ihre Limitation jedoch bei der frühen Erkennung intraparenchymatöser Veränderungen. Hier kann der **Endoskopische Ultraschall (EUS)** bei ähnlich hoher Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf Gangveränderungen z.B. bei der chronischen Pankreatitis zudem auch parenchymatöse Veränderungen detektieren⁶². Allerdings ist auch diese Untersuchung in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

(5) Die **Kernspintomographie** spielte lange Zeit in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren klinisch keine Rolle. Bedingt durch die erheblichen technischen Fortschritte in den letzten Jahren, muss der Stellenwert der MRT neu evaluiert werden⁶³. Aktuelle Studien belegen, dass die Kernspintomographie zu einer ernsthaften Konkurrenz für die ERCP als diagnostisches Verfahren im Rahmen der Abklärung einer chronischen Pankreatitis werden kann, zumal die kernspintomographische Darstellung des Pankreas und der Gallenwege (MRCP) ein nicht invasives Verfahren ohne notwendige Kontrastmitteln oder Röntgenstrahlen darstellt und somit ausnehmend patientenfreundlich ist. Erste vergleichende Untersuchungen zwischen der ERCP und MRCP belegen die gute Sensitivität und Spezifität^{64/65}. Allerdings ist es bisher in der MRCP nicht gelungen, kleine und somit frühe Gangveränderungen im Bereich der Seitengänge so sensitiv zu erfassen wie mittels ERP. Zudem bietet die MRCP nicht die Möglichkeit von gleichzeitigen operativen Eingriffen, wie z.B. das Entfernen von Gallensteinen oder das Spalten des Papillensphinkters.

2.2.1.4.2 PANKREASFUNKTION

(1) Exokrine Pankreasfunktion

Zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion stehen seit Jahren direkte Methoden, mit denen die Parameter der Pankreassekretion erfasst werden, und indirekte Methoden, bei denen aus dem Nachweis einer verminderten Verdauungsleistung (Maldigestion) auf eine verminderte Pankreasfunktion geschlossen werden kann, zur Verfügung⁶⁶.

(1.1) Zu den direkten exokrinen Pankreasfunktionstests gehören u.a. der Sekretin-Pankreozymin-Test oder auch Sekretin-Cholezystokinin Test und der Lundh-Test. Nicht alle Universitätskliniken und nur wenige nicht universitäre Zentren verfügen zur Zeit über direkte Pankreasfunktionstests, weil deren Schwierigkeit in der Durchführung, insbesondere der technische und zeitliche Aufwand, die Kosten und die Patientenbelastung, diese Methode als Routine-Verfahren ungeeignet erscheinen lassen.

(1.2) Meistens werden nicht nur außerhalb spezieller gastroenterologischer Zentren indirekte Pankreasfunktionstests verwandt. Aus praktischen Gründen eignet sich zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion am besten die Bestimmung der Elastase-1

⁶² Nattermann Chr, Goldschmidt JW, Dancygier H: Endosonographie bei chronischen Pankreatitis. *Ultraschall in Med* 13: 263-270 (1992).

⁶³ Schunk K, Adamek HE: Diagnostik von Erkrankungen des biliopankreatischen Systems und des Darms. *Internist* 42: 507-515 (2001).

⁶⁴ Barish M, Soto J, Ferrucci J: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 29: 487-495 (1997).

⁶⁵ Bearcroft PW, Lomas DJ: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gut* 41: 135-137 (1997).

⁶⁶ Malfertheiner P, Glasbrenner B: Exokrine Pankreasfunktionstests. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer M (Hrsg.): *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 147 (1995).

im Stuhl⁶⁷, sicherlich auf Kosten einer niedrigeren Sensitivität vor allem bei der leichten bis mittleren Pankreasinsuffizienz. Zu den indirekten Funktionstests zählen weiterhin der Pancreolauryltest, ein Urin- und Serumtest, die Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl sowie die quantitative Stuhlfettanalyse.

Alle Tests, in Tabelle 4 nochmals zusammengefasst, wurden entwickelt, um eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachzuweisen. Kein Test gestattet jedoch die Differenzierung, ob die Insuffizienz Folge einer chronischen Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms oder einer anderen Pankreaserkrankung ist. So ist der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz nicht gleichbedeutend mit chronischer Pankreatitis. Die Pankreasinsuffizienz kann reversibel sein, z.B. nach einer akuten Pankreatitis oder aber progredient verlaufen, was für eine chronische Pankreatitis typisch ist. Eine normale Pankreasfunktion schließt andererseits morphologische Pankreasveränderungen nicht aus. Ein normaler Pankreozymin-Sekretin-Test ist z.B. zu erwarten bei distaler Pankreatektomie von bis zu 50% oder bei umschriebenen Läsionen im Bereich des distalen Pankreas⁶⁸.

Tabelle 4: Übersicht exokriner Pankreasfunktionstest⁶⁹

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Direkte Tests		
- Sekretin-Cholezystokinin Test	>80 – 100	> 90
- Lundh-Test	70 – 90	> 80
Indirekte Tests		
- Pancreolauryltest	40 – 85	75
- Chymotrypsin im Stuhl	60 – 80	70
- Elastase 1 im Stuhl	35 – 100	83

(2) Endokrine Pankreasfunktion

Bei Verdacht auf Vorliegen einer endokrinen Pankreasinsuffizienz wird neben der Bestimmung des Nüchternblutzuckers, der mittelfristigen Glukosekonzentration in Form des HbA1C-Wertes sowie der Bestimmung von Blutzuckertagesprofilen auch ein endokriner Pankreasfunktionstest, der orale Glukose-Toleranztest (OGGT), unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Nach Messung des Nüchternblutzuckers werden 75g Glukose in Form einer Trinklösung oral zugeführt. Nach 2 Stunden erfolgt eine erneute Bestimmung des Blutglukose-spiegels. Die Bewertungskriterien sind in Tabelle 5 nach aktuellen Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft zusammengefasst.

Tabelle 5: Leitlinien oraler Glukosetoleranztest (OGTT)⁷⁰

Zeitpunkt	Glukosekonzentration im venösen Plasma [mg/dl]	Interpretation
nüchtern	< 110	Normal
	≥ 110 – < 126	Abnorme Nüchternglukose (IFG)
	≥ 126	Diabetes mellitus
2 Stunden nach 75g Glukose	< 140	Normal
	≥ 140 – < 200	Gestörte Glukosetoleranz (IGT)
	≥ 200	Diabetes mellitus

⁶⁷ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen; 250-257 (251); 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

⁶⁸ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen; 250-257 (251); 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

⁶⁹ Malfertheiner P, Glasbrenner B: Exokrine Pankreasfunktionstests. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer M (Hrsg.): Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 147 (1995).

⁷⁰ Brückel J, Köbberling J. Leitlinien DDG. Diabetes und Stoffwechsel 11, Suppl. 2 (2002).

2.2.2 GALLENWEGE

2.2.2.1 ANATOMIE DER GALLENWEGE

Die Gallenwege setzen sich intrahepatisch aus baumartig verästelten Gallenkapillaren, Ductuli interlobulares und Ductus interlobares zum Ductus hepaticus dexter und sinister zusammen. Der gemeinsame Ductus hepaticus communis wird zumeist aus zwei, seltener aus drei oder vier Gängen gebildet. In Abhängigkeit von der Einmündung des Ductus cysticus beträgt die Länge des Ductus choledochus 1,5 bis 9cm. Die Gallenblase bestehend aus Korpus, Fundus und Collum ist etwa 8,5cm lang, 3cm breit, birnenförmig und fasst ca. 30-50ml Gallenflüssigkeit. Die Varianten von Gallenblase und Ductus cysticus sind zahlreich, nur wenige sind beim Ductus hepaticus und Ductus choledochus bekannt. Die Kenntnis der Varianten und Anomalien ist für die Bewertung von Cholangiographien und zur Durchführung operativer Eingriffe von Bedeutung⁷¹.

2.2.2.2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES GALLENSAFTS

Die täglich von den epithelialen Leberzellen produzierte Gallenflüssigkeit beträgt zwischen 800 und 1000 ml. Sie kann physikochemisch als quartärnes System (Wasser, Cholesterin, Phospholipiden (Lezithin) und diversen Gallensäuren) bezeichnet werden, bestehend zu 80% aus Wasser und zu 20% aus gelösten Substanzen, wovon die Gallensäuren mit 65% den Hauptanteil bilden. Neben 20% Phospholipiden und rund 5% Plasmaproteinen und Cholesterin sind noch zahlreiche andere Substanzen wie Enzyme, Hormone, Elektrolyte und Medikamente in der Gallenflüssigkeit gelöst. Heute wird angenommen, dass das Cholesterin der aktiven Ausscheidung von Gallensäuren und Phospholipiden in Form von kleinen Vesikeln passiv folgt. Die Tatsache, dass man vor einiger Zeit ein Transportprotein für Cholesterin im Darm beschrieben hat⁷², lässt allerdings vermuten, dass auch das biliäre Cholesterin über einen Carrier ausgeschieden wird.

Die Galle, die ihre typische Farbe durch die Hämoglobin-Abbauprodukte Bilirubin und Biliverdin erhält, wird bei im Nüchternzustand geschlossener Papilla Vateri in der Gallenblase gespeichert, wo sie um den Faktor 3 bis 5 eingedickt wird. Wird Nahrung aufgenommen, stimulieren vor allem Fette und Aminosäuren die Cholezystokininproduktion in der Duodenalwand. Cholezystokinin wirkt gemeinsam mit vagalen und intrinsisch neuronalen Mechanismen auf die Kontraktion der Gallenblase. Der Druck in der Gallenblase erhöht sich dabei auf etwa 25cm Wassersäule während er im Choledochus auf 15cm Wassersäule ansteigen kann. Der Sphinkter Oddi erschlafft und die Galle entleert sich in das Duodenum. Dort helfen die Gallensäuren vor allem bei der Fettverdauung, bis sie im Jejunum durch passive Absorption bzw. im Ileum durch ein aktives Transportsystem rückresorbiert werden. Aus dem Pfortaderblut werden sie durch ein hocheffizientes, natriumabhängiges aktives Transportsystem in der sinusoidalen Membran des Hepatozyten aufgenommen. Dort werden sie dann wiederum konjugiert und via kanalikuläre Membran in die Galle abgegeben (enterohepatischer Kreislauf). Eine

⁷¹ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149, (105-106) Enke, Stuttgart (1979).

⁷² Donovan JM: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. Gastroenterol Clin North Am; 28 (1): p. 75-97 (1999).

tägliche Neusynthese von ca. 0,5g/die ersetzt die fäkalen Verluste, um den Gallensäurepool bei 3-6g zu halten.

Das Löslichkeitsgleichgewicht der unterschiedlichen Komponenten in der Galle ist von entscheidender Bedeutung. Insbesondere die Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure - sie sind als Natrium- und Kaliumsalze mit Glyzin, Taurin und Zystin konjugiert - spielen dabei eine große Rolle. Unter physiologischen Bedingungen werden die in der Galle enthaltenen Cholesterinmoleküle von Gallensäuren und Lecithin in Mizellen eingeschlossen, wobei die hydrophilen Gruppen nach außen gerichtet sind und das Cholesterin in Lösung halten. Ändern sich die Konzentrationsverhältnisse in der Galle, d.h. nimmt die Gallensäureproduktion ab, gehen Gallensäuren bei chronischer Diarrhoe, Darmentzündung oder etwa nach Resektion des terminalen Ileums vermehrt verloren oder ist der Cholesterinanteil aufgrund zu fettreicher Nahrung wie in den Industrieländern stark erhöht, wird das Löslichkeitsprodukt des Cholesterins unterschritten, die Lithogenität der Galle steigt und es bilden sich Kristallisationspunkte gleichsam als Keimzentren für Gallensteine.

2.2.2.3 ERKRANKUNGEN DES GALLENGANGSYSTEMS

Neben der Stein- und Tumorerkrankung der extrahepatischen Gallenwege gibt es eine Vielzahl von weiteren Leiden, die dieses System betreffen können. Einige zählen zu den möglichen Folgen bzw. Komplikationen der oben genannten Erkrankungen – zu nennen sind hier vor allem die Entzündungen der Gallenblase oder der ableitenden Gänge im Rahmen der Cholelithiasis, die Gallenblasenperforation oder der Gallensteinileus. Andere wiederum stellen ein eigenes Krankheitsbild dar, wie z.B. die primär sklerosierende Cholangitis oder die primär biliäre Zirrhose. Um dem Schwerpunkt dieser Arbeit gerecht zu werden, wird neben den Tumorerkrankungen des extrahepatischen Gallengangsystems vor allem auf die Cholelithiasis einzugehen sein.

2.2.2.3.1 TUMORE DER GALLENBLASE UND GALLENWEGE

(1) Gutartige Tumore der Gallenblase und der Gallenwege sind selten. Es handelt sich dann häufig um Adenome, Papillome sowie um Fibrome oder Hämangiome⁷³. Im Cholecystogramm zeigen sich z.B. benigne Blastome als wandständige Kontrastmittelaussparungen, die im Gegensatz zu Gallensteinen ihre Lokalisation weder bei Lagewechsel noch bei leichter Kompression verändern. Im Einzelfall können extrahepatisch lokalisierte Gallenwegstumore für eine obstruktive Cholestase oder Hämobilie verantwortlich sein.

(2) Das primäre Gallenblasenkarzinom macht etwa 5% aller malignen Geschwülste des Menschen aus⁷⁴. Alters- und Geschlechtsverteilung von Steinen und Karzinomen der Gallenblase sind identisch. Die Beobachtung, dass $\frac{4}{5}$ aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom Steinträger sind, untermauert die Hypothese, dass die Cholelithiasis

⁷³ Christensen AH, Ishak KG: Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report on 80 cases. Path 90: 423 (1990).

⁷⁴ Markhoff N,: Tumoren der Gallenblase. In: Hornbostel H: Innere Medizin in Praxis und Klinik Thieme, Stuttgart (1973).

mit chronischer Cholecystitis zum Karzinom führt^{75/76/77}.

Das Karzinom der extrahepatischen Gallenwege wiederum ist mit 0,7% aller bösartigen Neoplasien des Menschen ein eher seltenes Tumorleiden. In der Regel handelt es sich um ein polypös oder zirrhös wachsendes Adenokarzinom, das häufiger in der Nähe der Papilla Vateri als in der Nachbarschaft des Leberhilus lokalisiert ist und bis zur Entwicklung einer Verschluss symptomatik von einer eher uncharakteristischen Klinik geprägt ist⁷⁸.

2.2.2.3.2 STEINERKRANKUNG DER GALLENBLASE UND GALLENWEGE

Die weitaus häufigste Erkrankung dieses Systems stellen die Gallensteine dar. Etwa jeder 20. Mitteleuropäer mittleren Alters ist bereits Gallensteinträger. Jenseits des 50. Lebensjahres sind ein Drittel, jenseits des 70. Lebensjahres zwei Drittel der Bevölkerung davon betroffen. Das Verhältnis weiblich zu männlich beträgt ca. 3:1⁷⁹.

Gallensteine liegen einzeln oder zu mehreren in der Gallenblase oder in den Gallengängen. Ihre Größe variiert von einigen Millimetern, als Gries oder auch Sludge bezeichnet, bis hin zu zentimetergroßen Steinen. Zu den Risikofaktoren gehören neben genetischen vor allem hormonelle Faktoren (fat, fair, fourty, female, fertile), Übergewicht mit plötzlicher Gewichtsabnahme, Hyperlipidämien, Diabetes mellitus mit oder ohne Insulintherapie, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen (M. Crohn) und parenterale Ernährung.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Cholesterin- und Pigmentsteinen. Etwa 30% sind reine Cholesterinsteine, 65% sind Cholesterinpigmentkalksteine, sog. Mischsteine mit variablen Kalzium- und Pigmentanteil. Reine Pigmentsteine dagegen sind eine Rarität (etwa 5%) und können im Rahmen hämolytischer Erkrankungen, bei Leberzirrhose, Cholestase und Infektionen entstehen, wobei die Bakterienglukuronidase das gut lösliche Bilirubinglukuronid in schlecht lösliches Monoglukuronid und Bilirubin überführt.

Ursache der Lithogenese der häufigeren Cholesterinsteine ist - wie unter 2.1.2.2 bereits erläutert - einerseits ein Ungleichgewicht zwischen Gallensäuren, Phospholipiden und Cholesterin - letztlich mit einer Cholesterinübersättigung der Galle, sei es z.B. aufgrund eines Überangebots des Nahrungscholesterins (Plasmalipoproteinen) oder aufgrund von Mangel an Gallensäuren oder Phospholipiden, welche das Cholesterin in Lösung halten. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bei Steinträgern die Aktivität des Schrittmacher-enzym der Gallensäuresynthese, die Cholesterin-7-alpha-Hydroxylase, häufig erniedrigt ist, während das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterin-Neusynthese, die Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase eine erhöhte Aktivität aufweist⁸⁰. Daneben helfen eine Reihe von Eiweißen und

⁷⁵ Hart J, Modan B, Shani M: Cholelithiasis in the Etiology of Gallbladder Neoplasmas. Lancet 1: 1151-1153 (1971).

⁷⁶ Gradisan IA, Kelly TR: Primary carcinoma of the gallbladder. Ach Surg 100: 232-235 (1970).

⁷⁷ Fraumeni JF: Cancers of the Pancreas and Biliary Tract. Cancer Res 35: 3440-3445 (1975).

⁷⁸ Whelton MJ, Petrelli M, George P, Young WB, Sherlock S: Carcinoma at the junction of the main hepatic ducts. Quart J Med 28: 211 (1969).

⁷⁹ Ammann RW: Diagnose und Therapie der alkoholischen chronischen Pankreatitis. Eine kritische Standortbestimmung. Schweiz Med Wschr. 115 Suppl 19: 42-51 (1985).

⁸⁰ Coym MJ, Bonnorris GG, Goldstein LI et al: Effect of chenodeoxycholic and phenobarbital on the rate limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile synthesis in patient with gallstones. J Lab Clin Lab 87: 281-291 (1976).

anderen Substanzen, die in der Tabelle 6 zusammengefasst wurden, Cholesterin in Lösung zu halten (antinukleierende Faktoren) oder zu präzipitieren (pronukleierende Faktoren).

Tabelle 6: Pro-/Antinukleierende Faktoren

Pronukleierende Faktoren	Antinukleierende Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Muzin und andere Glykoproteine • Kalziumbilirubin (Gallegrüß) • Spezifisches Galleprotein MW ~130'000 • Immunglobuline • Akutphasenproteine 	<ul style="list-style-type: none"> • Apolipoprotein A1 und A2 • Spezifische Galleproteine MW ~20'000 und ~80'000 • Kalzium-bindendes Protein MW ~5'000

Andererseits können Steine nur an solchen Orten entstehen, wo die Galle ohne Durchmischung über längere Zeit zum Sistieren kommt. Hier wirken sich vor allem eine Entleerungsstörung der Gallenblase oder eine Abflussstörung im Bereich der ableitenden Gallenwege begünstigend für die Steinentstehung aus. Insbesondere kommt es auch beim Vorliegen von stenosierenden Abflussbehinderungen aus der Vaterschen Papille zu einem Sistieren der Galle, was zu einem Auskristallisieren kleinster Cholesterinkristalle bis hin zur Bildung von Gallengangssteinen führen kann. Zahlreiche Studien haben in diesem Zusammenhang belegt, dass sich in Abhängigkeit vom Steinleiden eine Papillitis entwickeln kann (s. Tabelle 7). Als eine der möglichen Folgen ist die Hyperplasie der Papillenschleimhaut und damit verbunden die homologe Form der Adenomyosis zu nennen⁸¹, welche letztendlich zu einem kompletten Funktionsausfall der Vaterschen Papille führen kann (s. Kapitel 2.1.3.3).

Tabelle 7: Übersicht Steinleiden und Veränderungen an der Papilla Vateri

1961	Kirthley und Young Blood verfügen über ein Beobachtungsgut von 68 Papillenstenosen, davon 21mal bei Cholelithiasis, 5mal bei steinloser Cholecystitis, weitere 9mal ohne Veränderungen im Cholecystogramm und 33mal als Substrat des sog. Postcholecystektomie-Syndroms ⁸² .
1961	Nach Hess ist die einfache Steingallenblase in etwas mehr als einem Fünftel der Fälle, Choledochussteine sogar in 51%, steinfreie Cholecystitiden hingegen nur in 13% mit einer Abflussbehinderung im Bereich der Papille vergesellschaftet ⁸³ .
1965	Nieder und Kiefs Statistik von 1095 Operationen im Gallenwegssystem enthält 312 Fälle von Papillenstenosen, was einem Prozentsatz von rund 28% entspricht ⁸⁴ .
1965	Grassberger und Seyss sahen zwischen 1957 und 1964 119 Fälle von „Papillitis“ und zwar 51 ohne, 68 mit Choledochussteinen ⁸⁵ .
1966	Kraft und Walz fanden in einem Fünfjahreszeitraum bei 1914 Eingriffen am Gallenwegssystem 112mal Papillenstenosen, unter 390 Erstoperationen (29mal ohne, 69mal mit Choledocholithiasis, 14mal bei akuter Pankreatitis) und 24mal unter 29 Zweit- und Mehroperationen ⁸⁶ .

⁸¹ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (52), Thieme, Stuttgart (1972).

⁸² Kirthley YA, Young Blood RW: Strictures of the common bile duct and ampulla. Ann. Surg. 153; 725-734 (1961).

⁸³ Hess W: Die Diagnose der Papillitis und Papillenstenose. Dtsch. Med. Wschr. 90 2289-2290 (1965).

⁸⁴ Nieder FF, Kief H: Klinische und mikromorphologische Untersuchungen zur Pathogenese der Papillenstenose. Med. Welt 16; 26-30 (1965).

⁸⁵ Grassberger A, Seyss R: Zur Röntgendiagnostik der Papillitis. Med. Welt 16; 1155-1158 (1965).

⁸⁶ Kraft E, Walz UM: Zur Chirurgie des Hepato-Choledochus und der Papilla Vateri. Diagnostik, Indikationsstellungen und Erfahrungen aus 1914 Gallenoperationen aus den Jahren 1961-1965. Med. Welt 17; 2541-2550 (1966).

Anfallsweise, wellenförmige, sehr heftige Schmerzen, die oft in die rechte Schulter bzw. Schulterblattregion ausstrahlen, werden als Gallenkoliken bezeichnet. Vor allem kleinere Steine lösen Koliken aus, wenn sie sich bei normaler Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase einklemmen. Die glatte Muskulatur wird dabei zu maximaler Kontraktion angeregt, um das Hindernis zu überwinden, was im Extremfall in einer vielstündigen Dauerkolik resultieren kann. Wenn der eingeklemmte Stein den Ductus cysticus endgültig verschließt, erlebt der Steinträger im Laufe des Lebens unter Umständen nur eine einzige Kolik. Die Gallenblase wird aber auf Dauer funktionsunfähig. Spätkomplikationen folgen erst nach Jahren oder Jahrzehnten. Ebenso häufig wie die Koliken werden jedoch dumpfe, unbestimmt lokalisierbare, zuweilen stechende Schmerzen im rechten Oberbauch angegeben, die meist durch fett- und volumenreiche Nahrungsaufnahme ausgelöst werden.

Wie bereits erwähnt, ist die Gallensteinerkrankung insgesamt sehr häufig, führt allerdings nur in etwa 25% der Fälle zu Beschwerden. Über die Hälfte aller Betroffenen haben demnach zeitlebens keinerlei Symptome zu beklagen. Diese stummen Gallensteine sind kleiner und werden höchstens zufällig diagnostiziert. Bislang galt als Lehrmeinung, dass solche Steine nicht behandelt werden müssen, da sie keine Beschwerden auslösen.

2.2.2.4 GALLENWEGSDIAGNOSTIK

Auch bei der Erkrankung der Gallenwege stellt die *transabdominale Sonographie* die Untersuchung der ersten Wahl dar. Die Sensitivität für das Vorliegen von Gallensteinen ab einer Größe von 3mm - ein Schallschatten gilt allseits als beweisend - beträgt 85-95%. Darüber hinaus gibt sie beim Vorfinden dilatierter Gallenwege mögliche Hinweise über das Vorliegen einer Obstruktion. Allerdings ist die Aussagekraft bei Darmgasüberlagerung oder bei adipösen Patienten eingeschränkt.

Die *Computertomographie (CT)* spielt in der Gallensteindiagnostik eine untergeordnete Rolle, zeigt oft jedoch besser Details über angrenzende Strukturen und ist gegebenenfalls bei adipösen Patienten vorzuziehen. Sie erlaubt ebenfalls den Nachweis von Steinverkalkungen sowie von tumorösen Veränderungen der Leber und Gallenwege.

Die *Magnet-Resonanz-Cholangiographie (MRC)* verkörpert eine nicht-invasive Darstellung der Gallenwege ohne Strahlenbelastung für den Patienten. Für einen Routineeinsatz ist sie noch zu teuer, könnte jedoch die rein diagnostischen Untersuchungsverfahren wie die orale Cholecystographie, biliäre Szintigraphie und die intravenöse sowie endoskopische Cholangiographie verdrängen. Diese Untersuchungsmethode ist wenig belastend, bietet jedoch nicht wie die endoskopische Darstellung der Gallenwege (ERC) die Möglichkeit von gleichzeitigen therapeutischen bzw. operativen Eingriffen, wie das Zerkleinern und Entfernen von Gallengangsteinen, das Einlegen von Drainagen bei tumorösen Veränderungen oder das Beseitigen von Stenosen im distalen Mündungsgebiet des Gallengangs.

Nicht zuletzt auch aus diesen Gründen ist daher die ERC ebenso wie die ERP bei der Pankreasdiagnostik letztlich der „Goldstandard“ in Diagnostik und Therapie von Gallenwegserkrankungen.

2.2.3 PAPILLA VATERI

Waren es früher lediglich Anatomen, die das komplizierte Faltenwerk und das raffinierte Muskelspiel sowie die Art und den Winkel des Zusammenflusses von Gängen kennen lernen wollten, ist das Interesse an der Vaterschen Papille und den zuführenden Gängen in den letzten 50 Jahren einem ständigem Wechsel unterworfen. Im Gefolge der Chirurgen und Pathologen vervollständigten auch die Endoskopiker und Radiologen das Wissen um das Sekretionsspiel, vor allem die Engen der Papille und die Druckmessungen, so dass man mehr über Druck und Drucküberwindung als über den feingeweblichen Aufbau der Papille weiß. Dabei existieren über den Feinbau der Papille zahlreiche Untersuchungen. Die wohl aufwändigste wurde bereits Anfang der siebziger Jahre von Hansjörg Födisch vorgelegt⁸⁷. Die getroffenen Aussagen über funktionell-anatomische und kausalgenetische Zusammenhänge im System der abführenden Gallenwege sowie der Bauchspeicheldrüse beruhen auf der Untersuchung von 500 - dem Obduktionsgut wahllos entnommenen - Papillen sowie auf weiteren 18 chirurgisch-operativ entnommenen Papillenkeilexidaten.

2.2.3.1 ANATOMIE DER PAPILLA VATERI

Die Papilla duodeni major ist in über 50% der Fälle in Höhe der mittleren Pars descendens duodeni, 6-9cm aboral des Pylorus zu finden und hat einen im Durchmesser nur 1mm großen Porus papillaris. Andere Lokalisationen sind möglich und in der Literatur mit unterschiedlicher Häufigkeit angegeben⁸⁸. Die Papilla minor befindet sich -falls vorhanden- einige Zentimeter oberhalb der Vaterschen Papille und imponiert meist als kegelförmiges Gebilde, dessen Orifizium als kleiner weißer oder rötlicher Punkt auf der Kegelspitze zu sehen ist⁸⁹.

2.2.3.1.1 MUSKULÄRER AUFBAU

Die Papilla duodeni major besteht nicht nur aus einem Sphinkter, sondern aus einem komplexen glattemuskulären Verschlussapparat, bezeichnet als M. sphinkter Oddi. Er wird in einen M. sphinkter ductus choledochi, einen M. sphinkter pancreatici sowie in einen M. sphinkter ampullae hepatopancreaticae unterteilt⁹⁰. Zudem existieren Verstrebungen dieser drei Systeme in Längs-spiralform sowie Verankerungen in die Duodenalmuskulatur, welche nicht zu einer Kompression des Gangsystems führen dürfen⁹¹.

2.2.3.1.2 MÜNDUNGSFORMEN

Der Ductus choledochus bildet in ca. 75% der Fälle zusammen mit dem Ductus pancreaticus major (Wirsungianus) einen gemeinsamen Ausführungsgang mit einer Ampulla hepatopankreatika (Mündungstyp I oder Y-Typ). In etwa 20% der

⁸⁷ Becker V, Stolte M: Funktionelle Morphologie. In: Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 133-149, Enke-Verlag, Stuttgart (1979).

⁸⁸ Printz H: Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. In: Göke B, Arnlid R: Gastroenterologie systematisch. Uni-Med-Verlag: 251-264 (251), Bremen (1999).

⁸⁹ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (100), Enke, Stuttgart (1979).

⁹⁰ Printz H: Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. In: Göke B, Arnlid R: Gastroenterologie systematisch. Uni-Med-Verlag: 251-264 (251), Bremen (1999).

⁹¹ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (134), Enke, Stuttgart (1979).

Fälle münden Gallen- und Pankreasgang ohne gemeinsames Endstück (Mündungstyp II oder V-Typ). In ca. 5% der Fälle findet sich ein unabhängiger Verlauf beider Gänge mit getrennten Mündungsöffnungen ins Duodenum (Mündungstyp III oder U-Typ)⁹².

2.2.3.1.3 SCHLEIMHAUT

Kennzeichnendes Merkmal der Papillenstruktur sind zarte, längsgestellte Schleimhautfalten, die sich im Mündungsgebiet zu jalousieartigen Klappen modellieren und damit eine wirksame Einrichtung zur Stromregulierung darstellen. Querschnitte durch das Organ zeigen dessen schichtenförmige Bauweise: zu unterscheiden sind Tunica mucosa (mit Lamina epithelialis, propria und Muscularis mucosae), Tunica muscularis und Adventitia. Das Oberflächenepithel weist in unterschiedlicher Menge fünf Zelltypen auf. In absteigender Häufigkeit sind das die Hauptzellen, Stützellen, Becherzellen und die eher seltenen Panethschen Körnerzellen sowie die so genannten Hellen Zellen. Schleimhautdrüsen liegen nur in der Lamina propria, selten randständig im Bereich von Muskellücken.

Dieses mikroskopische Normalbild, dem sich lediglich noch Strukturmerkmale wie intramural liegende Nebengänge, Besonderheiten im Mündungsgebiet der Papille sowie ektopisches Pankreasgewebe hinzugesellen, dient als Grundlage zur Abgrenzung pathologischer Befunde⁹³.

2.2.3.2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES PAPILLENSPIELS

Die normale Papille entleert die Galle in synchronem Rhythmus mit der Duodenalmotorik oder in kontinuierlichem Fluss, da sie in der Lage ist, durch den komplexen muskulären Verschlussapparat eine Hochdruckzone aufzubauen. Die Papillenstenose erhöht den zwischen Gallengang und Duodenum vorhandenen Druckgradienten erheblich und kann angenommen werden, wenn der Druckgradient 15cm Wassersäule überschreitet⁹⁴. Röntgenologische Funktionsuntersuchungen mit Hilfe von Kontrastmittelinsufflation, Manometrien im Papillen- und Gangbereich sowie die pharmakologische Stimulierung bzw. Hemmung des Papillenspiels, stellen Versuche dar, einen genaueren funktionellen Einblick über die pathologisch veränderte Papille zu bekommen.

Des Weiteren ist die Papilla Vateri in der Lage, Schleimstoffe unterschiedlichster Natur in allen Abstufungen je nach Bedarf vom neutralen bis zum rein sauren Bereich zu liefern. Daher muss sie über ihre sonstige mechanische Funktion hinaus auch als sekretorisch tätiges Organ bezeichnet werden. Histochemische Untersuchungen an den Becherzellen der Papillenschleimhaut decken sich weitgehend mit denen anderer Lokalisation. Ähnlich dem Oberflächen- und Drüsenepithel scheint auch ihre Schleimbildung funktionsabhängig zu sein⁹⁵.

⁹² Printz H: Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. In: Göke B, Arnold R: Gastroenterologie systematisch. UNI-MED-Verlag, Bremen 251-264, 251 (1999).

⁹³ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (51), Thieme, Stuttgart (1972).

⁹⁴ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (100), Enke, Stuttgart (1979).

⁹⁵ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (11), Thieme, Stuttgart (1972).

2.2.3.3 ERKRANKUNGEN AN DER PAPILLA VATERI

Sieht man vom Papillenkarcinom ab, haben unter den pathologischen Veränderungen der Papilla vateri neben seltenen kongenitalen Formfehlern vor allem die Entzündung, die Schleimhauthyperplasie sowie die Adenomyosis praktische Bedeutung.

2.2.3.3.1 FORMFEHLER DER PAPILLA VATERI

Als isolierte konnatale Fehlbildungen werden die Epispadie, eine rinnenförmige Umgestaltung der Papille, und das Papillendachdivertikel angeführt. Dem Divertikel liegt eine zirkumskripte Wandschwäche aller - wenn insgesamt auch nur ausgedünnter- Wandschichten zugrunde. Damit stellt es die wohl bekannteste extrapancreatische Ursache einer Kompression von außen dar. Denn während eine Einengung des Gallenganges durch solch ein Divertikel eher selten beobachtet wird, trifft es meistens das Pankreasgangsystem, das im Vergleich zum flexibleren Gallengang dem Abflusshindernis nicht ausweichen kann. Demzufolge kommt es auch häufiger zu einem konsekutiven Speichelödem, das letztlich in einer chronisch fibrosierenden Pankreatitis enden kann, als etwa zu einem Verschlussikterus⁹⁶.

Einen ähnlichen Verlauf, jedoch häufiger als das angeborene Papillendachdivertikel, nehmen die Pseudodivertikel oder juxtapapillären Divertikel, die in einer Häufigkeit von bis zu 4% in einem unausgelesenen Selektionsgut zu finden sind und mit zunehmenden Alter häufiger werden. Es handelt sich um Mucosahernien durch die Darmmuskulatur. Prädilektionsstellen sind jene Muskellücken, durch die Gefäße ziehen, sowie die juxtapapilläre Region. Die Papilla vateri kann dabei am Rand oder innerhalb des Divertikels liegen. Statistische Erhebungen zeigen eine Korrelation zwischen juxtapapillärem Divertikel und Gallensteinen⁹⁷. Unklar ist jedoch, welche der beiden Veränderungen die andere verursacht oder ob es sich um zwei voneinander unabhängige, mit dem Alter zunehmende, Veränderungen handelt.

2.2.3.3.2 ENTZÜNDLICHE VERÄNDERUNGEN DER PAPILLA VATERI

Entzündliche Veränderungen der Papilla vateri finden sich in 50% eines unausgewählten Obduktionsgutes und liegen somit an der Spitze in der Skala krankhafter Veränderungen. Die Papillitis zeigt mit dem Alter einen Häufigkeitsanstieg und weist deutliche Beziehungen zu Entzündungen in der Nachbarschaft sowie zum Steinleiden der ableitenden Gallenwege auf⁹⁸. Doch muss aus Gründen exakter Begriffsformulierung auf eine weit verbreitete, unsachgemäße Terminologie hingewiesen werden. So haben bereits in den 70er Jahren führende Pathologen bemängelt, dass die Behauptung aufgrund röntgenologischer, manometrischer oder chirurgischer Befunderhebung eine Papillitis diagnostizieren zu können, genauso unobjektiv sei wie die wahllose Verwendung des exakt umschriebenen Begriffs der Papillitis stenosans für jede

⁹⁶ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (136), Enke, Stuttgart (1979).

⁹⁷ Hoffmann L, Weiss W: Untersuchungen zum Juxtapapillären Divertikel. Inn Med 5: 22 (1978).

⁹⁸ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (25), Thieme, Stuttgart (1972).

gutartige Stenose im Mündungsbereich beider Gänge⁹⁹. Denn den entzündlich bedingten Stenosen stehen eine Reihe von weiteren nicht malignen Stenosemöglichkeiten gegenüber. Insbesondere bezüglich der Papillitis-Morphologie stehen zwei Formen im Vordergrund. Zum einen spricht man zunächst von einer akuten Entzündung - auch als Ausscheidungspapillitis bezeichnet-, die sich durch Leukozyteninfiltrationen aller Gewebsschichten definiert, welche im Zuge von chirurgischen Papillensondierungen, akuten Steinabgängen sowie durch fortgeleitete Infektionen aus Gallen- und Pankreasgang aber auch aus dem Duodenum auftreten können. Klingt der Entzündungsreiz ab, dürfte eine Ausheilung die Regel sein. Schweren Zerstörungen der Papillenschleimhaut, wie z.B. bei der Papillensteineinklemmung, folgt allerdings der Übergang in eine chronisch-granulierende Form. Die überschießende Neubildung von Granulationsgewebe führt zur Stenose und geht kontinuierlich in ein Narbenstadium über. Eine Mitbeteiligung der Muskulatur im Sinne narbiger Aufsplitterung, Sklerose, Atrophie oder Hypertrophie ist häufig.

Bei der zweiten Form der Papillitis handelt es sich um eine von Anfang an chronisch verlaufende Entzündung. Sie äußert sich - z.B. bei einer blanden Choledocholithiasis - neben der Schleimhautinfiltration von vor allem Lymphozyten und Monozyten in Strukturveränderungen in Form von Schleimhautverdickung, Verklebung und Verwachsung der Schleimhautfalten bis hin zu irreparablen Veränderungen an der Papille¹⁰⁰.

Letzten Endes kann es jedoch bei beiden Formen über eine Papillensklerose, die alle Wandschichten betrifft, zu einem kompletten Funktionsausfall der Vaterschen Papille kommen. Dabei ist die reine Papillensklerose nicht als obligates Altersbild der Papilla Vateri aufzufassen, sondern Folge eines schweren chronischen Entzündungsprozesses¹⁰¹.

2.2.3.3.3 SCHLEIMHAUTHYPERPLASIE

Die Schleimhauthyperplasie, eingeteilt in eine glanduläre und in eine fibroglanduläre Form, besteht in einer Dickenzunahme der Mukosa und zeigt sowohl auf Grund der Häufigkeit als auch der Altersverteilung weitgehende Übereinstimmung mit der Papillitis. Die glanduläre Schleimhauthyperplasie zeichnet sich neben einer Vermehrung der Drüsen vor allem vom mukoiden Typ auch durch eine Durchsetzung der Schleimhaut mit Entzündungszellen aus, was auf eine entzündliche Genese der Hyperplasie hinweist. Die häufige Kombination mit der Choledocholithiasis und damit der chronischen Choledochitis in Analogie des morphologischen Bildes mit entzündlich bedingten drüsigen Schleimhauthyperplasien in der Gallenblase, spricht ebenfalls für diese Ansicht. Bei der fibroglandulären Hyperplasie bestimmt neben der Drüsenzunahme in erster Linie die Proliferation des Bindegewebes das Gesamtbild. Letzten Endes lassen sich bei beiden Formen kontinuierliche Übergänge zur Adenomyosis

⁹⁹ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (19), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁰⁰ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (20f.), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁰¹ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (25), Thieme, Stuttgart (1972).

finden, die fibroadenomartigen Komplexe stellen so dann bei ausgeprägter Sklerosierung ein echtes Kontraktionshindernis dar¹⁰².

2.2.3.3.4 *ADENOMYOSIS*

Die Adenomyosis ist eine gutartige Heterotopie der Papillenschleimhaut in der Muskulatur und adventitiellen Bindegewebsschicht des Organs und stellt eine überaus häufige Erscheinung dar. Mit der homologen und heterologen Form können zwei Typen unterschieden werden. Während die homologe Form als unmittelbare Folge der Schleimhauthyperplasie aufzufassen ist, gilt die heterologe Form als eigenständiges Krankheitsbild.

Bei der Adenomyosis sind als Hauptursache der gestörten Organfunktion eine Wandverdickung und Muskeldestruktion auf der einen Seite, zunehmende Kompression auf der anderen Seite festzustellen, die sich von der behinderten Ampullenfüllung über den erschwerten Kontraktionsablauf bis zur Verminderung des Ausstoßungsvolumens erstreckt. Auch hier ist eine Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades mit dem Alter festzustellen, wenn auch die heterologe Form eine gleichmäßigere Verteilung auf alle Altersgruppen zeigt und beim männlichen Geschlecht öfter vorkommt.¹⁰³

2.2.3.3.5 *DYSFUNKTION DES M. SPHINKTER ODDI UND DAS POSTCHOLECYSTEKTOMIE-SYNDROM*

Wenn auch der Begriff des Postcholecystektomie-Syndroms heute vielfach verpönt und als Phantasieprodukt bezeichnet wird¹⁰⁴, hat er doch seine Berechtigung. Ist man nämlich seiner allgemeinen Aussage bewusst, ist er jedenfalls Aufforderung zu genauen diagnostischen Maßnahmen. Pribram prägte einst diesen Begriff für Beschwerden, die er spezifisch für den Verlust der Gallenblasenfunktion erklären wollte. Diese Auffassung allein ist heute allerdings nicht mehr vertretbar¹⁰⁵.

Nach allen einschlägigen Berichten liegen diesem Syndrom verschiedenste Schmerzursachen zugrunde, die funktionell oder organisch bedingt sein können und kausalgenetisch Gallenwege, Leber, Pankreas und Verdauungssystem umfassen. In etwa 40% der Fälle findet sich die Ursache in stenosierenden Veränderungen der Papilla Vateri¹⁰⁶. Wie Ritter bereits 1967 feststellte, äußern sich die Stenosen nach der Operation in einer zunehmenden Erweiterung des großen Gallengangs, da ein Ausgleich der resultierenden Mitteldruckerhöhung durch die Gallenblase nicht mehr möglich ist¹⁰⁷.

Zudem liegen bei rund 5% der Patienten nach Cholecystektomie das oft kontrovers diskutierte Syndrom der Sphincter of Oddi-Dysfunktion (SOD) vor. Für dieses Syndrom, als Stenose oder Dyskinesie unabhängig von einer

¹⁰² Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (29), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁰³ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (31ff.), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁰⁴ Dadgar-Dehkordie J: Über den Wert der Papillenplastik. Brun's Beitr Klin Chir 216: 256-263 (1968).

¹⁰⁵ Pribram BOC: Postcholecystectomy syndromes. JAMA;142: 1262 (1950).

¹⁰⁶ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (50), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁰⁷ Ritter U: Zur Pathophysiologie des Postcholecystektomiesyndroms. Gastroenterologia (Basel) 107: 73-81 (1967).

Cholecystektomie zu betrachten, hat sich eine Einteilung nach Geenen und Hogan durchgesetzt. Danach beinhaltet Typ I - als schwerste Form der SOD - neben unklaren biliären Schmerzen, das Vorliegen erhöhter Cholestase-anzeigenden Enzymen, eine Erweiterung des Gallengangs auf über 12mm und eine Kontrastmittelretention von mehr als 45 Minuten Dauer nach einer ERC. Während der Typ II durch eine oder zwei dieser objektiven Kriterien definiert wird, verbleiben beim Typ III lediglich die charakteristischen Schmerzen ohne fassbaren Befund (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht SOD nach Geenen und Hogan¹⁰⁸

SOD-Typ I	biliäre Schmerzen Leberwerterhöhung DHC-Erweiterung > 12mm
SOD-Typ II	biliäre Schmerzen entweder Leberwerterhöhung oder DHC-Erweiterung > 12mm
SOD-Typ III	biliäre Schmerzen

Neuere klinische Studien haben für die SOD gezeigt, dass das Ergebnis der Sphinktermanometrie nicht immer mit dem Therapieerfolg der endoskopischen Sphinkterotomie (EST) korreliert. Die EST war beim Typ I mit obstruktiver Sphinkterdysfunktion nahezu in 100% der Fälle erfolgreich, obwohl ein Drittel der Patienten wahrscheinlich infolge einer fibrosierenden Papillitis manometrisch keinen erhöhten M. Sphinkter-Basaldruck hatten. Die Sphinktermanometrie ist daher beim biliärem Typ I, sofern sie wegen der doch häufigen Papillen-obstruktion überhaupt gelingt, nicht indiziert. Während der Zusammenhang beim Typ II zwischen einem erhöhten M. Sphinkter-Basaldruck (>40mmHg) und dem EST-Erfolg noch mit immerhin 65% angegeben wird, ist eine EST in den meisten Fällen erfolglos, wenn weder der Gallengang dilatiert noch die Kontrastmittelausscheidung nach einer ERC verzögert war (Typ III)¹⁰⁹.

2.2.3.4 DIAGNOSTIK DER PAPILLENERKRANKUNGEN

Gelingt der Nachweis einer Cholestase in der Regel sowohl klinisch, laborchemisch als auch mittels morphologischen Untersuchungsverfahren problemlos, bleibt doch die Ursache der Papillenobstruktion meist unklar. Die Sphinktermanometrie konnte sich bis heute bei entzündlichen Papillenveränderungen nicht als verlässliche Methode durchsetzen. Im Hinblick auf unklare Papillenstenosen spielt jedoch gegenwärtig der Endoskopische Ultraschall (EUS) eine wichtige Rolle.

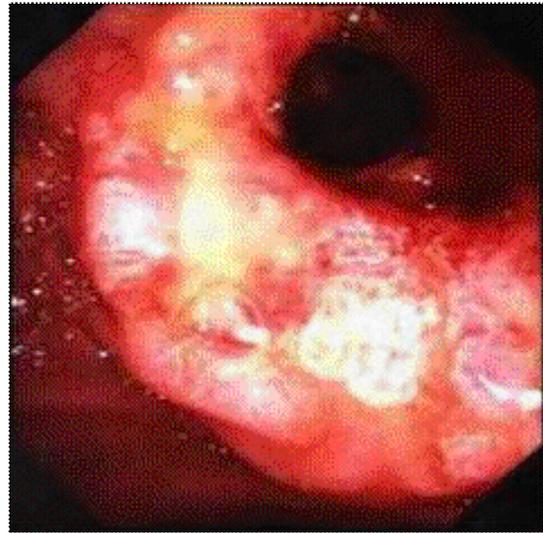
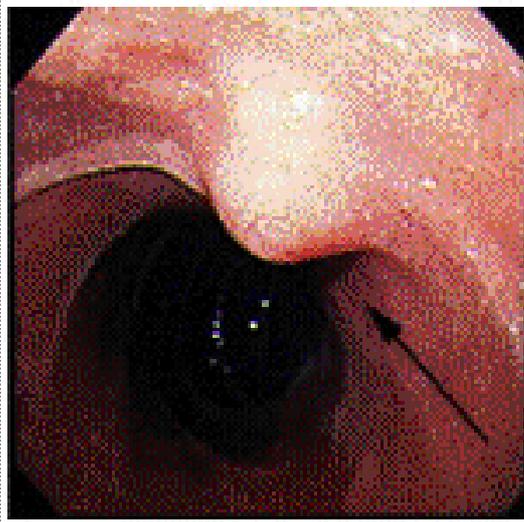
Werden histologische Untersuchungsergebnisse von Papillenbiopsien weithin als repräsentativ betrachtet, vermitteln sie jedoch aus mehreren Gründen von der Stenose nicht immer das richtige Bild. Erstens entstammen sie zumeist der vordersten Mündungsregion und zeigen nur in den seltensten Fällen pathologische Umbauprozesse. Zweitens erfassen sie selten mehr als die Schleimhaut.

¹⁰⁸ Geenen JE, Hogan WJ et al.: The efficacy of endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. NEJM (320): 82-87 (1989).

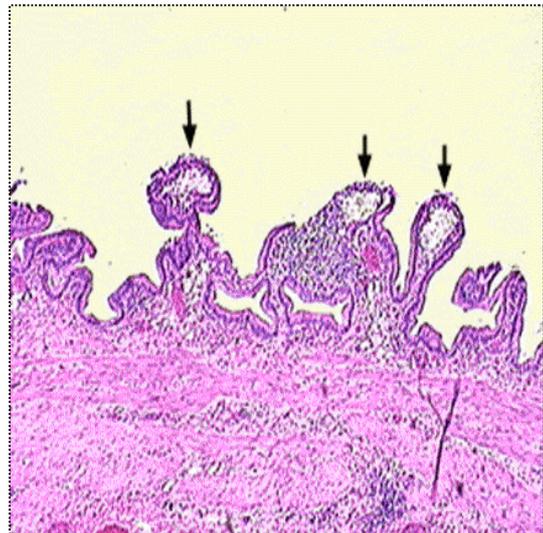
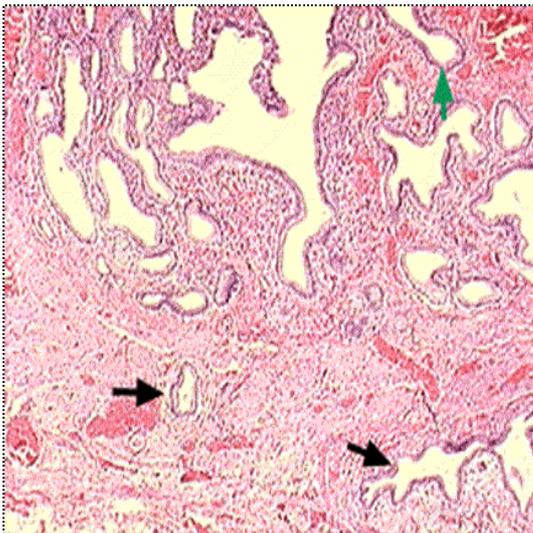
¹⁰⁹ Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ: Postcholecystectomy patients with objective signs of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings and results of therapy. Gastrointest Endosc 39: 778 (1993).

Denn stärkere Grade einer Schleimhauthyperplasie sowie die Adenomyosis sind vorwiegend im mittleren und dorsalen Drittel lokalisiert¹¹⁰. Daher liefern nicht alle mündungsnahen Exzisionen dieser Art repräsentative Befunde, es sei denn, man wählt eine Lokalisation am Schnittrand nach einer Papillotomie.

Papilla Vateri mit Schnittrand nach erfolgter Sphinkterotomie



Lumen des distalen DHC (grüner Pfeil) mit bereits eingelagerten Mucosakristallen (schwarze Pfeile) im Sinne einer Mikrolithiasis



aus: AKH Wien - Gastroenterologie/Hepatologie

¹¹⁰ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (46), Thieme, Stuttgart (1972).

2.3 ENDOSKOPISCHE DIAGNOSTIK UND THERAPIE

2.3.1 ERCP / EUS

Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) und der Endoskopische Ultraschall haben sich als ein hochsensitives Verfahren in der Diagnostik biliopankreatischer Erkrankungen durchgesetzt¹¹¹. Die ERCP erlaubt zum einen die Direktdarstellung der Gallenwege sowie des Pankreasganges und beinhaltet zum anderen die Möglichkeit therapeutischer Eingriffe, insbesondere die der Steinextraktion. Sie ist jedoch im Gegensatz zu anderen morphologischen Untersuchungsverfahren wie dem EUS invasiver.

Eine Prämedikation bewirkt eine Sedierung des Patienten und eine Hypotonie des Duodenums. In Linksseitenlage wird ein Endoskop eingeführt und bis in das Duodenum vorgeschoben. Die in der Regel in der Pars descendens duodeni gelegene Papilla Vateri wird aufgesucht und nach Sondierung und Kontrastmittelinstillation die Gallengänge bzw. das Pankreasgangsystem dargestellt.

Vor Einführen des Endoskops kann eine orientierende Durchleuchtung und die Anfertigung von Übersichtsaufnahmen zum Nachweis konkrementverdächtiger Verschattungen, von Kontrastmittelresten oder Fremdkörpern erfolgen. Die Kontrastmittelinstillation erfolgt ebenfalls unter Durchleuchtungskontrolle zur Vermeidung einer Überfüllung der Gangsysteme. Ist die Füllung optimal, werden befundbezogene Aufnahmen angefertigt. Erfolgt in gleicher Sitzung eine Steinextraktion oder Drainageneinlagerung können auch diese Maßnahmen radiologisch dokumentiert werden¹¹².

2.3.2 PAPILOTOMIE / SPHINKTEROTOMIE

In der Regel ist im Rahmen benignen Stenosen im Mündungsbereich der Vaterischen Papille sowie bei Steinextraktionen aus dem Ductus hepatocholedochus bei Choledocholithiasis eine Papillenspaltung (endoskopische Sphinkterotomie, EST) erforderlich. Hierzu wird ein Katheter zunächst in den Choledochus eingeführt und die Lage durch eine Kontrastmittelinjektion überprüft. Um Komplikationen zu minimieren, wird nun über den liegenden Katheter ein Führungsdraht plaziert, über den dann wiederum das Papillotom eingeführt werden kann bis ca. die Hälfte des Schneidedrahtes in der Ampulle verschwunden ist. Unter Anspannen dieses Drahtes erfolgt dann mittels kurzer Stromstöße in der Schnittrichtung bei elf Uhr die diathermische Inzision des Papillendaches in kleinen Schritten. Die EST soll im Allgemeinen nicht länger als 15mm sein. Größere Schnitte gehen mit einem größeren Blutungsrisiko einher und bergen darüber hinaus die Gefahr einer retroduodenalen Perforation. Im Anschluss können kleine weiche Konkreme durch einen oberhalb aufgeblasenen Ballonkatheter, größere Choledocholithen mittels Lithotripter und Dormiakörbchen eingefangen und herausgezogen werden¹¹³.

¹¹¹ Herz R, Riemann JF: Indikation und Bedeutung der ERCP. Int Welt 9: 267 (1985).

¹¹² Riemann JF: ERCP. In: Blum AL, Ottenjann R, Siewert JR (Hrsg.): Aktuelle gastroenterologische Diagnostik. Springer Verlag, Heidelberg-Berlin, 1984 (1985).

¹¹³ Pott G, Schrameyer A: ERCP-Atlas. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1-6 (1989).

2.4 PANKREASFUNKTIONSTESTS

2.4.1 DIREKTE PANKREASFUNKTIONSTESTS

Der Sekretin-Pankreozymin-Test zählt zum „Goldstandard“ der Pankreasfunktionsdiagnostik¹¹⁴. Bei diesem muss allerdings nach Platzierung einer Duodenalsonde und Stimulation mit Sekretin und Cholezystokinin bzw. Caerulein der Duodenalsaft über ca. eine Stunde gesammelt werden. Im Anschluss daran kann die Bikarbonatkonzentration und Enzymsekretion von Amylase wie auch Lipase bestimmt werden. Dabei stimuliert Sekretin hauptsächlich die Sekretion von Flüssigkeit und Bikarbonat, während Cholezystokinin-Pankreozymin die Sekretion von Enzymen bzw. ihrer inaktiven Vorstufen, den Zymogenen wie Amylase, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin fördert. Beide Substanzen werden im Test entweder in einer zweizeitigen oder in einer kontinuierlichen, einzeitigen Stimulation eingesetzt. Beim so genannten Lundh-Test erfolgt die Stimulation über eine definierte Testmahlzeit. Bewertungskriterium ist letztendlich die Stimulierbarkeit der Sekretionsleistung durch Messung der Sekretionsprodukte¹¹⁵.

Der Sekretin-Pankreozymin-Test ist mit einer Sensitivität von 80-90% und einer Spezifität von über 90% das empfindlichste Verfahren zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion¹¹⁶. Der erhebliche Aufwand steht einer breiten Anwendung allerdings im Wege. Dazu gehört die Notwendigkeit nüchtern zu sein, das Legen einer doppelumigen Duodenalsonde unter Röntgen-Kontrolle und die Eiskühlung des gewonnenen Duodenalsekrets bis zur Analyse. Zudem ist die Anwendung von Cholecystokinin-Pankreozymin wegen der Gefahr der Mobilisation von Gallensteinen bei Gallensteinträgern kontraindiziert¹¹⁷.

2.4.2 INDIREKTE PANKREASFUNKTIONSTESTS

Lange Zeit galt der Pancreolauryl-Test oder Fluoreszein-Dilaurat-Test als der beste indirekte Pankreasfunktionstest in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Andere indirekte sondenlose Pankreasfunktionstests wie der Aminosäureabsorptionstest, die Bestimmung von immunreaktivem Trypsin im Serum oder diverse Atemtestverfahren haben sich in verschiedenen Studien nicht für den klinischen Einsatz empfehlen können oder werden zur Zeit noch in weiteren Studien getestet¹¹⁸.

Viel Aufmerksamkeit ist seit Mitte der 90er Jahre der Elastase-1-Bestimmung im Stuhl gewidmet worden, die ähnlich dem Chymotrypsin-Test eine Bestimmung von Pankreasfermenten im Stuhl darstellt. Dieser Test hat gegenüber anderen Funktionsuntersuchungen den Vorteil, dass Pankreasenzympräparate aus Schweinepankreatin nicht abgesetzt werden müssen, da spezifisch die humane Elastase-1 mittels eines Enzymimmunoassays mit zwei monoklonalen

¹¹⁴ Lankisch PG: Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 14: 9-20 (1993).

¹¹⁵ Lundh G: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory diseases. *Gastroenterology* 42: 275 (1962).

¹¹⁶ Malfertheiner P, Büchler M: Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin N Amer* 27:51 (1989).

¹¹⁷ Bank S, Chow KW: Diagnostic tests in chronic pancreatitis. *The Gastroenterologist* 2:224-232 (1994).

¹¹⁸ Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen, Uni-Med-Verlag AG, Bremen 68-70 (1999).

Antikörpern erfasst wird. Es ist weder ein 24 Stunden Sammelstuhl noch eine Kühlung während des Transports erforderlich, ausreichend ist eine Stuhlprobe von lediglich ca. 10g für die Pankreas Elastase-1-Bestimmung im Labor.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass eine mäßige bis schwere Pankreasinsuffizienz, gesichert durch einen Sekretin-Pankreozymin-Test und eine quantitative Stuhlfettbestimmung, bzw. eine schwere chronische Pankreatitis, diagnostiziert durch eine ERCP oder Computertomographie, mit einer Sensitivität von 93-100% erfasst werden kann¹¹⁹. Bei der leichten bis mäßigen Insuffizienz bzw. Erkrankung sind die Ergebnisse etwas weniger überzeugend.

¹¹⁹ Löser Chr, Möllgaard A: Faecal elastase 1: A novel highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. Gut 39: 580-586 (1996).

3 METHODEN

3.1 STUDIENAUFBAU

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde an der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 1998 in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der JLU Gießen unter den unterschiedlichsten Gesichtspunkten eine endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) durchgeführt wurde. Zugleich wurden bei diesen Patienten sämtliche Elastase-1 Stuhlproben im Zeitraum von 1996 – 1999 berücksichtigt, die mit der Fragestellung einer möglichen exokrinen Pankreasinsuffizienz im hiesigen Labor für Gastroenterologie und Stoffwechsel analysiert wurden.

Die Auswertung der klinischen Daten, bildgebenden Verfahren und der Laborparameter erfolgte zum größten Teil prospektiv.

Die Patienten wurden über den Studiencharakter aufgeklärt und nahmen nach schriftlicher Zustimmung freiwillig teil. Die klinische Untersuchung erfolgte in engem zeitlichem Zusammenhang zur ERCP und wurde maximal 3 Tage vorher durchgeführt. Jede durchgeführte ERCP der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde in einen eigens für diese Arbeit angefertigten Erfassungsbogen (vgl. Anhang 7.2 Dokumentationsbogen) aufgenommen. Die Studien-Parameter schlossen anamnestische Angaben zu Vorerkrankungen aus dem biliopankreatischen System wie eine vorhandene Cholelithiasis, eine durchgeführte Cholecystektomie sowie einen bestehenden Diabetes mellitus und weitere Begleiterkrankungen wie eine Fettstoffwechselstörung und Alkoholabusus ein. Zudem wurden aktuelle Beschwerden wie Schmerzanamnese, Nausea, Emesis und Meteorismus aufgeführt. Darüber hinaus wurde neben den Daten der körperlichen Untersuchung auch die Indikation für die durchgeführte ERCP erfasst. Des Weiteren wurden ERCP-Befund und Schmerz-Scores vor und nach der ERCP, Labordaten wie Serumwerte von Leber und Pankreasenzymen sowie Entzündungsmarker und Blutbild vor und nach einer Untersuchung berücksichtigt. Abschließend wurden Komplikationen mit Schweregrad und deren Behandlung dokumentiert.

3.2 BEMERKUNGEN ZUR DATENERHEBUNG

Um die Diagnose der chronischen Pankreatitis stellen zu können, kann man nicht nur von den erfassten Parametern der Pankreasgangveränderungen in der ERCP bzw. der Pankreasfunktion ausgehen, sondern es muss sich ein Gesamtbild ergeben, welches die Klinik des Patienten wesentlich mit einbezieht. Aus diesem Grund wurden anamnestische Angaben, Laborparameter und Befunde verschiedener bildgebender Verfahren (Sonographie, ERCP und CT) in die Diagnosestellung einbezogen. Von Seiten der Klinik interessierten uns Angaben über Oberbauchschmerzen sowie typisch ringförmig bzw. in den Rücken ausstrahlende Schmerzen, das Vorhandensein von Diarrhoen und/oder Meteorismus sowie der angegebene Alkoholkonsum. Weiterhin wurde die

Diagnose eines Diabetes mellitus erfasst, um auf einen eventuellen Zusammenhang von exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz schließen zu können.

3.3 PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER ERCP/EST

Die Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Endoskopikern nach der unter Punkt 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Art durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, sowohl den Ductus choledochus als auch den Ductus pancreaticus zu sondieren und darzustellen. Bei nicht geglückter Darstellung des Ductus pancreaticus wurden die restlichen Parameter erfasst, jedoch nicht statistisch ausgewertet. Die Röntgenbilder der übrigen Pankreatogramme wurden unabhängig von den Endoskopikern und ohne Kenntnis der Befunde von zwei Personen ausgewertet. Pankreasgangveränderungen wurden in Anlehnung an die Cambridge-Klassifikation (s. Tabelle 9) dokumentiert¹²⁰.

Tabelle 9: Erkrankungen des exokrinen Pankreas „Cambridge Klassifikation“¹²¹

PANKREASGANGVERÄNDERUNGEN IN DER ERCP	
KEINE PANKREASGANG-VERÄNDERUNGEN	Optimale Füllung des Pankreasganges bis zum Pankreasschwanz ohne Kaliberschwankungen mit Darstellung sämtlicher Seitenäste
CHRONISCHE PANKREATITIS I° NACH CAMBRIDGE	Kaliberschwankungen der Seitenäste mit Durchmesser > 3mm (sog. Besenreißer)
CHRONISCHE PANKREATITIS II° NACH CAMBRIDGE	Zusätzliche Kaliberschwankungen des D. Wirsungianus mit Durchmesser > 8mm
CHRONISCHE PANKREATITIS III° NACH CAMBRIDGE	Starke Kaliberschwankungen D. Wirsungianus, zystische Deformation der Seitenäste, Gangkonkremente, Verkalkung im Gewebe, Pseudozysten

Klassifikation: chronische Pankreatitis nach Cambridge aus: AKH Wien - Gastroenterologie/Hepatology

↓ I° nach Cambridge



↓ II° nach Cambridge



↓ III° nach Cambridge



Es wurden Fakten wie Pankreas- und Gallengangdurchmesser, Papillenstenose und das Vorhandensein von Steinen oder Schlamm in den verschiedenen Bereichen des hepatobiliären Systems genauso beachtet, wie das Auffinden von charakteristischen Tumoren oder entzündlichen Lebererkrankungen. Weitere Befunde wie ein parapapilläres Divertikel oder eine Papillitis wurden ebenfalls in das ERCP-Protokoll übernommen.

Alle Daten hierzu sind im Tabellen-Anhang detailliert aufgeführt.

¹²⁰ Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. Gut 25: 756-759 (1994).

¹²¹ Sarles H: Definitions and classification of pancreatitis. Pancreas 6: 4 (1991).

3.4 PANKREASFUNKTIONSTEST/ELASTASE-1-BESTIMMUNG

Neben der routinemäßigen Blutuntersuchung auf der Station am jeweiligen Vortag einer ERCP wurde von jedem Patienten eine Stuhlprobe auf direktem Weg dem Labor zugeführt. In diesen Proben wurde die Elastase-1 Konzentration durch einen ELISA analysiert, indem zwei monoklonale Antikörper spezifisch für menschliche Elastase-1 verwendet wurden, welche auf unterschiedlichen Epitopen des Enzyms binden (Elastase-1 Stuhltest, Schebo-Tech, Giessen, Deutschland). Die Konzentration wurde photometrisch im Vergleich mit einer Standardlösung gemessen. Die intraassay-Abweichung betrug 5,8%, die interassay-Abweichung 7,7%¹²². Die Ergebnisse wurden in µg/g angegeben. Für diese Studie wurde festgelegt, dass Werte unter 100µg/g eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz, Werte von 100 bis 149µg/g eine mittlere und von 150 bis 200µg/g eine leichte exokrine Insuffizienz darstellen. Werte über 200µg/g wurden als eine regelgerechte exokrine Pankreasfunktion angesehen (s. Tabelle 10)¹²³. Lag bei einem Patienten mehr als eine Stuhl-Bestimmung vor, wurde mit dem jeweiligen Mittelwert gerechnet.

Tabelle 10: Referenzwerte nach Scheefers-Borchel et al.¹²⁴

EXOKRINE PANKREASFUNKTION	µg E1/g STUHL
NORMAL	>200
LEICHTE BIS MITTLERE INSUFFIZIENZ	100-200
SCHWERE INSUFFIZIENZ	< 100

3.5 STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Erfassung sowie Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung des Computerprogramms SPSS für Windows, Version 13.0.

Zur Überprüfung der wissenschaftlichen Vermutungen wurden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie wurden bei Gruppenvergleichen so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wurde diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine *richtige* Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt, dabei galten die Ergebnisse der statistischen Tests als signifikant bei $p<0,05$ und als hochsignifikant bei $p<0,001$.

Die Arbeitshypothesen in dieser Arbeit hatten folgende Formulierung: hat der Parameter A einen Einfluss auf die Werte des Parameters B. Es wurde also die Hypothese eines Ursache/Wirkungsverhältnisses gestellt und untersucht. Hat der Parameter B wenigstens eine ordinale Verteilung, wurden die Hypothesen der

¹²² Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D: Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. Clin Biochem 2: 85-89 (1989).

¹²³ Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Sziegoleit A: Pankreatische Elastase 1. Parameter für die akute und chronische Pankreatitis. Labor Med 16: 427-432 (1992).

¹²⁴ Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Sziegoleit A: Pankreatische Elastase 1: Parameter für die chronische und akute Pankreatitis. Labor Med 16: 427-432 (1992).

obigen Form folgendermaßen statistisch behandelt: in den Gruppen des Parameters A (Ursache) wurde die (Rang-)Verteilung des Parameters B (Wirkung) mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests analysiert. Gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede, konnte von einem signifikanten unterschiedlichen Einfluss des Ursachenparameters A auf die Zielvariable B ausgegangen werden. Bei mehr als zwei Gruppen des Parameters A wurden signifikante Unterschiede mit Hilfe eines nichtparametrischen Anschlussstests weiter untersucht.

In der statistischen Darstellung wurden die Rangmittelwerte in den Gruppen der Ursachenvariablen A und der p-Wert des Kruskal-Wallis-Test aufgezeigt. Bei signifikanten Ergebnissen wurden noch die Gruppen des Anschlussstests mit signifikantem Ausgang mitgeteilt¹²⁵.

Der Chi-Quadrat-Test kam zur Anwendung, wenn Merkmale nichtquantitativer Art mit mehreren Ausprägungen vorlagen. Geprüft wurde, ob sich die tatsächliche Verteilung der in Kontingenztafeln zusammengefassten Daten von der bei der Unabhängigkeit zu erwartenden Verteilung unterschied und so die Feststellung zulässig war, dass verschiedene Verteilungsmuster vorlagen bzw. dass beim Vergleich zweier Merkmale Abhängigkeiten zwischen diesen bestanden¹²⁶.

Die graphische Darstellung erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS für Windows, Version 13.0.

¹²⁵ Sachs L: Angewandte Statistik. 7. Auflage; 393 ff., Springer Verlag (1992).

¹²⁶ Hartung J: Statistik: Lehr und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenburg, München, Wien (1985).

4 ERGEBNISSE/DATENANALYSE

4.1 AUSWERTUNG DER DATENERHEBUNG

Obwohl es sich bei der Erfassung der Patientendaten um eine prospektive Datenauswertung handelt, kann es vereinzelt vorkommen, dass die Zahl der tatsächlich hinsichtlich eines bestimmten Parameters untersuchten Patienten von der Gesamtzahl der erfassten Patienten abweicht. Neben der fehlenden Pankreatogramme sind einzelne Fälle jeweils aus der Datenliste ersichtlich.

4.1.1 HÄUFIGKEITEN DER ERHOBENEN PATIENTENDATEN

4.1.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND DEREN VORERKRANKUNGEN

Von den ursprünglich 251 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, konnten 38 überwiegend nicht berücksichtigt werden, da ein Pankreatogramm von ihnen nicht vorlag. Von den übrig gebliebenen 213 Patienten waren 104 männlich, 109 weiblich, das Durchschnittsalter betrug 53,6 Jahre (8-89) und der BMI lag im Schnitt bei 24,85 kg/m². Insgesamt klagten 120 (60,1%) Patienten über chronische oder rezidivierende abdominelle Schmerzen, 66 (31,0%) erwähnten eine Fettintoleranz, 30 (14,1%) Patienten gaben häufigen (bis 60g/die), 11 (5,2%) Patienten regelmäßigen (>60g/die) Alkoholkonsum an. Bei 83 Patienten (39,0%) lag eine Fettstoffwechselstörung vor und bei insgesamt 76 (35,7%) ein Diabetes mellitus. Die Geschlechts- und Altersverteilung, der Body-Mass-Index sowie relevante Begleiterkrankungen werden in den Tabellen 11 - 14 zusammengefasst (die genauen Angaben sind im Anhang in den Übersichtstabellen 1-8 nochmals aufgeführt).

Tabelle 11: Geschlecht

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Männlich	104	48,8	118	47,0
	Weiblich	109	51,2	133	53,0
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabelle 12: Alter in Dekaden

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	bis 20a	8	3,8	8	3,2
	21-30	13	6,1	15	6,0
	31-40	27	12,7	33	13,1
	41-50	33	15,5	37	14,7
	51-60	55	25,8	65	25,9
	61-70	45	21,1	55	21,9
	71-80	27	12,7	33	13,1
	über 80a	5	2,3	5	2,0
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabelle 13: Body-Mass-Index (BMI) klassifiziert

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Untergewicht (<18,5)	13	6,1	14	5,6
	Normalgewicht (18,5-25)	89	41,8	104	41,4
	Präadipositas (>25-30)	69	32,4	81	32,3
	Adipositas (>30)	20	9,4	27	10,8
	Gesamt	191	89,7	226	90,1
Fehlend	keine Daten	22	10,3	25	9,9
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabelle 14: Vorerkrankungen Übersicht

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Keine Vorerkrankungen	62	29,1	76	30,3
	OB-Schmerzen i. d. Anamnese	120	60,1	156	62,2
	Fettstoffwechselstörung	83	39,0	96	38,2
	Diabetes mellitus	76	35,7	84	33,5
	Fettintoleranz	66	31,0	75	29,9
	Z.n. Cholecystektomie	53	24,9	64	25,5
	Strumaerkrankung	46	21,6	58	23,1
	regelmäßiger Alkoholkonsum	41	19,3	46	18,3
	Hepatitis	17	8,0	20	8,0
	Leberzirrhose	12	5,6	14	5,6
	anderes	10	4,7	10	4,0

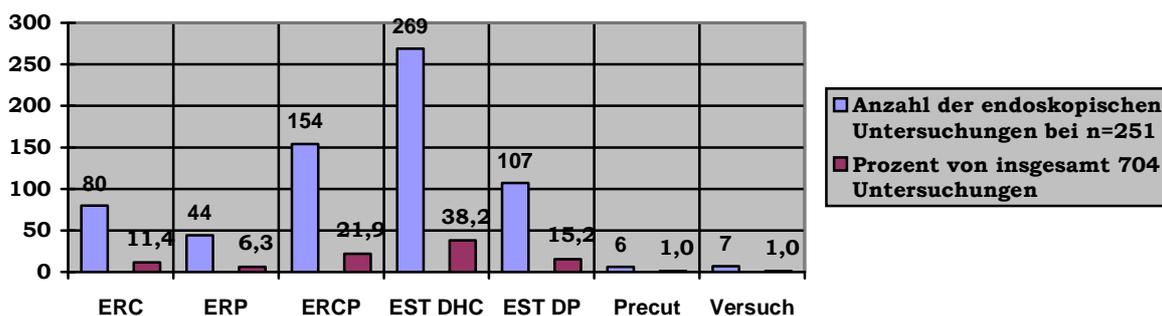
4.1.1.2 INDIKATIONEN UND ENDOSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Bei 113 (53,1%) Patienten bestand der Verdacht einer chronischen Pankreatitis, gefolgt von 67 (31,5%) Patienten mit Cholestase, weiteren 46 (21,6%) Patienten mit einer Cholelithiasis und 38 (17,8%) Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer Papillenstenose. Diese und weitere Indikationen sowie die durchgeführten endoskopischen Untersuchungen werden in den Tabellen 15+16 aufgelistet (alle Indikationen sind im Anhang in den Tabellen 9-14 nochmals aufgeführt).

Tabelle 15: Indikationen Übersicht

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Cholelithiasis	46	21,6	68	27,1
	Cholangitis	10	4,7	17	6,8
	DHC Dilatation	14	6,6	16	6,4
	Cholestase	67	31,5	79	31,5
	Ikterus	16	7,5	19	7,6
	unklare biliäre Schmerzen	14	6,6	19	7,6
	akute Pankreatitis	20	9,4	24	9,6
	chronische Pankreatitis	113	53,1	120	47,8
	Pankreas Neoplasie	13	6,1	15	6,0
	Papillenstenose	38	17,8	45	17,9
	anderes	6	2,8	6	2,4

Tabelle 16: Endoskopische Untersuchungen



In dem oben angegebenen Zeitraum von 2 Jahren wurden bei dem Gesamtkollektiv von 251 Patienten insgesamt 704 Untersuchungen durchgeführt. Eine komplette Darstellung beider Gangsysteme (ERCP) fand 154 mal statt (21,9%), während der Ductus choledochus 80 (11,4%) und der Ductus pancreaticus selektiv nur 44 mal (6,3%) dargestellt wurde. Eine Sphinkterotomie erfolgte in Richtung Ductus choledochus insgesamt 269 mal (38,2%), in Richtung Ductus pancreaticus 107 mal (15,2%) und ein Precut - ein Spalten der Papillenampulle ohne liegenden Führungsdraht - 6 mal (1,0%). Ein Abbruch der Untersuchung wegen zu großer Unruhe des Patienten oder nicht geglückter Intubation der Gangsysteme war nur in 7 (1,0%) Fällen nötig. Tabelle 17 stellt abschließend Anzahl und Art der am Patientenkollektiv durchgeführten endoskopisch-therapeutischen Interventionen dar.

Tabelle 17: Untersuchung / Therapie

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Diagnostische ERCP	48	22,5	57	22,7
	Precut-Papillotomie	3	1,4	3	1,2
	EST DHC	85	39,9	113	45,0
	EST DP	9	4,2	9	3,6
	EST DHC und DP	68	31,9	69	27,5
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

4.1.1.3 DATEN ALLER ERHOBENEN BEFUNDE

4.1.1.3.1 BEFUNDE CHOLEPATHIEN

In der ERCP zeigten sich insgesamt bei 61 Patienten (28,6%) eine Entzündung und bei 65 (30,5%) eine Steinerkrankung der ableitenden Gallenwege. Zusammen mit der Mikrolithiasis, welche oft erst nach einer ausgedehnten Sphinkterotomie in Richtung Ductus choledochus apparent wurde, waren letztlich 132 Patienten (62,0%) bereits an einer Cholelithiasis erkrankt. Dazu kam noch die Gruppe der Patienten mit Zustand nach Cholecystektomie (53 bzw. 24,9%) - bei der man ebenfalls davon ausgehen konnte, dass sie überwiegend aufgrund einer Cholecystolithiasis durchgeführt wurde. Eine Zusammenfassung der Befunde zeigt Tabelle 18 (die genauen Angaben sind im Tabellenanhang 16-22 nochmals aufgeführt).

Tabelle 18: Befund Cholepathien

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Steinerkrankung insgesamt	132	62,0	161	64,1
	Z.n. Cholecystektomie	53	24,9	64	25,5
	Cholecystolithiasis	38	17,8	48	19,1
	Choledocholithiasis	27	12,7	36	14,3
	Cholecystitis	26	12,2	31	12,4
	Cholangitis	35	16,4	44	17,5
	Sludge Gallenblase	13	6,1	15	6,0
	Mikrolithiasis DHC	67	31,5	77	30,7
	DHC Dilatation (> 8mm)	97	45,5	110	43,8
	Gallenwegs-NPL	3	1,4	3	1,2

4.1.1.3.2 PAPILLENVERÄNDERUNGEN

Entzündliche Veränderungen der Papilla Vateri wurden rein optisch in eine akute und in eine chronische Form eingeteilt, wobei man sich bewusst war, dass grundsätzlich nur eine bioptische Untersuchung der Papille den nötigen Nachweis erbringen kann. Da es nicht sinnvoll erschien, von jeder Papille eine Biopsie zu entnehmen, mussten wir uns auf die indizierten Fälle begnügen und kamen bei dem Gesamtkollektiv von 213 Patienten auf insgesamt 6 Biopsien, von denen ausnahmslos alle mindestens einen pathologischen Befund aufwiesen: insgesamt fanden sich 3 Papillenfibrosen, davon 2 kombiniert mit entzündlichen Komponenten, eine weitere Papillitis mit ausgeprägter Schleimhauthyperplasie sowie ein Zystadenom.

In den übrigen Fällen sprachen wir von einer akuten Papillitis, wenn wir eine entzündlich imponierte, geschwollene und gerötete Papillenregion vorfanden. Die chronische Papillitis zeichnet sich durch deutliche makroskopisch chronisch-proliferative Schleimhautveränderungen in Form und Größe aus. Die Intubation der Papille wurde folgendermaßen klassifiziert: wenn ein deutliches Passagehindernis beim Intubationsversuch vorlag, der Katheter letztlich dennoch in den DHC vorgeschoben werden konnte, sprachen wir von einer leichten Stenose der Papilla Vateri. Konnte der Intubationskatheter allerdings bei deutlichem Passagehindernis lediglich auf die Papille aufgesetzt werden, ohne dieselbe zu passieren, sprachen wir von einer mittelschweren Stenose der Papilla Vateri. Bei einer primär nicht zu intubierenden Papille bzw. bei Vorliegen einer bereits sphinkterotomierten Papille gingen wir von einer schweren Papillenstenose aus. Alle übrigen, leicht zu intubierenden Papillen, wurden als normwertig klassifiziert. In einer zweiten Klassifizierung fassten wir eine fehlende Papillenstenose sowie eine noch zu intubierende Papillenstenose unter der Kategorie keine bis leichte Papillenstenose zusammen, während die übrigen Parameter die Gruppe der mittleren bis schweren Papillenstenose darstellten (Gruppe: Papillenstenose Ja/Nein).

Nebenbefundlich fand sich bei 23 Patienten (10,8%) ein parapapilläres Divertikel. Zusammengefasst finden sich alle Daten in der Tabelle 19-21 sowie ausführlich in den Anhangstabellen 23-26.

Tabelle 19: Befund Papillenveränderungen Übersicht

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	akute Papillitis	21	9,9	29	11,6
	chronische Papillitis	54	25,4	60	23,9
	Papillenstenose / Z.n. EST	107	50,2	120	47,8
	parapapilläres Divertikel	23	10,8	27	10,8

Tabelle 20: Befund Papillenstenose

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	keine Stenose	14	6,6	22	8,8
	leichte Stenose	92	43,2	109	43,4
	mittelschwere Stenose	71	33,3	74	29,5
	schwere Stenose	18	8,5	24	9,6
	Zustand nach EST	18	8,5	22	8,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabelle 21: Befund Papillenstenose Ja/Nein

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein (intubierbar)	106	49,8	131	52,2
	Ja (nicht intubierbar)	107	50,2	120	47,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

4.1.1.3.3 PANKREASVERÄNDERUNGEN

Chronisch entzündliche Pankreasgangveränderungen in Anlehnung an die Cambridge-Klassifikation wurden bei der Mehrheit der Fälle beobachtet: während nur 12 (5,6%) Patienten als absolut unauffällig klassifiziert wurden, fielen bei 53 (24,9%) Patienten bereits erstgradige, bei 97 (45,5%) zweitgradige und bei 51 (23,9%) drittgradige chronische Pankreatitiden nach Cambridge auf. Aufgrund der Tatsache, dass sich das Anfangsstadium einer chronisch exokrinen Pankreasinsuffizienz nicht in Form von Gangveränderungen in der ERCP widerspiegelt, sondern das Krankheitsgeschehen im Parenchym selbst abläuft, haben wir die als erstgradig klassifizierten, leichten Pankreasgangveränderungen, die lediglich die Rarefizierung der Seitenäste betrafen, in einer zweiten Klassifikation mit den „normalen“ Gangverhältnissen zusammengefasst. Die Tabelle 22 gibt die Ergebnisse bezüglich der chronischen Pankreatitis nach Cambridge wieder, Tabelle 23 zudem noch weitere Pankreasbefunde. Die vollständigen Angaben sind in den Anhangstabellen 27-31 nochmals aufgeführt.

Tabelle 22: Befund chronische Pankreatitis (Gangveränderungen in der ERCP)

		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit ^{/2}	Prozent ^{/2}
Gültig	Nein	12	5,6	65 *	30,5 *
	chron. Pxitis I° n. Cambridge	53	24,9		
	chron. Pxitis II° n. Cambridge	97	45,5	97	45,5
	chron. Pxitis III° n. Cambridge	51	23,9	51	23,9
	Gesamt	213	100,0	213	100,0

* keine bis leichte Veränderungen in der ERCP noch als Normalbefund gedeutet

Tabelle 23: Befund weitere Pankreasveränderungen

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nein	119	55,9	118	47,0
	periduktale Fibrose	24	11,3	24	9,6
	chron. obstruktive Pxitis	32	15,0	32	12,7
	Seitenast-Pankreatitis	16	7,5	16	6,4
	Pseudocysten	22	10,3	23	9,2
	Pankreas divisum	18	8,5	18	7,2
	Pankreas-NPL	10	4,7	12	4,8

Ausgehend von der rein morphologischen Diagnose einer chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderung war es ein weiteres Anliegen dieser Arbeit entsprechend der Cambridge-Klassifikation die chronische Pankreatitis auch klinisch zu definieren. Zu diesem Zweck wurde die Cambridge-Klassifikation mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz - in Form der Elastase 1-Bestimmung - und den anamnestisch angegebenen Oberbauchschmerzen in Beziehung gesetzt. Dabei wurde die klinisch definierte chronische Pankreatitis in drei Untergruppen (Klinisch definierte chronische Pankreatitis 1-3) mit je drei Schweregraden eingeteilt.

- *Definition der klinisch definierten chronischen Pankreatitis 1:*

Nach unserer Klassifikation definierte sich die klinisch *schwere* chronische Pankreatitis durch einen Elastase-Wert unter 200 µg/g in Verbindung mit chronisch-entzündlichen Gangveränderung III° nach Cambridge in der ERP. Bei der klinisch *leichten bis mittleren* chronischen Pankreatitis musste neben einem Elastase-Wert unter 200µg/g und einer chronisch-entzündlichen Gangveränderung II° nach Cambridge zusätzlich eine positive Schmerzanamnese bei dem Patienten vorgelegen haben. Alle anderen Patienten wurden als „gesund“ eingestuft (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Befund klinisch definierte chronische Pankreatitis 1

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Keine klinisch definierte chronische Pankreatitis	147	69,0
	Pankreasgangveränderungen II° & E1 <200µg/g & Schmerzen	27*	12,7*
	Pankreasgangveränderungen III° & Elastase <200µg/g	39*	18,3*
	Gesamt	213	100,0
*Zusammengefasst klin. def. chronische Pankreatitis 1 Nein/Ja:		147 / 66	69,0 / 31,0

Anmerkung: Für einige graphische Darstellungen war es darüber hinaus nötig, zur Verdeutlichung der Ergebnisse die Befunde der klinisch definierten chronischen Pankreatitis in „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ (Ja/Nein) umzuklassifizieren. Dazu bildet die Gruppe der leichten bis mittelschweren sowie der schweren Pankreatitis die „Ja-Untergruppe“, die Gruppe, die bereits im Vorfeld als „gesund“ eingestuft wurde, die „Nein-Untergruppe“. Dieser Zusatz ist jeweils in der letzten Zeile einer Tabelle aufgeführt.

- *Definition der klinisch definierten chronischen Pankreatitis 2:*

Alternativ wurde für die klinisch *schwere* chronische Pankreatitis neben einer entzündlichen Gangveränderung II-III° nach Cambridge in der ERP eine Stuhlelastase unter 100µg/g gefordert. Die Gruppe der klinisch *leichten bis mittleren* chronischen Pankreatitis beinhaltete eine entzündliche Gangveränderungen in der ERP mindestens II° nach Cambridge sowie einen

Elastase-Wert im Stuhl < 200µg/g und eine positive Schmerzanamnese. Alle übrigen Patienten wurden wiederum als „gesund“ klassifiziert (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Befund klinisch definierte chronische Pankreatitis 2

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Keine klinisch definierte chronische Pankreatitis	135	63,4
	Pankreasgangveränderungen II-III° & E1 <200µg/g & Schmerzen	20*	9,4*
	Pankreasgangveränderungen II°-III° & Elastase <100µg/g	58*	27,2*
	Gesamt	213	100,0
*Zusammengefasst klin. def. chronische Pankreatitis 2 Nein/Ja:		135 / 78	63,4 / 36,6

- *Definition der klinisch definierten chronischen Pankreatitis 3:*

In einer letzten Einteilung wurde als klinisch *schwere* chronische Pankreatitis eine entzündliche Gangveränderung II-III° nach Cambridge in der ERP und eine Stuhlelastase unter 50µg/g definiert. Bei Patienten mit entzündlichen Gangveränderungen in der ERP mindestens II° nach Cambridge, einem Elastase-Wert im Stuhl < 200µg/g sowie einer positiven Schmerzanamnese wurde eine klinisch *leichte bis mittelschwere* chronischen Pankreatitis angenommen. Alle übrigen Patienten wurden als „gesund“ klassifiziert (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26: Befund klinisch definierte chronische Pankreatitis 3

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Keine klinisch definierte chronische Pankreatitis	146	68,5
	Pankreasgangveränderungen II-III° & E1 <200µg/g & Schmerzen	31*	14,6*
	Pankreasgangveränderungen II°-III° & Elastase <50µg/g	36*	16,9*
	Gesamt	213	100,0
*Zusammengefasst klin. def. chronische Pankreatitis 3 Nein/Ja:		146 / 67	68,5 / 31,5

Auf der Grundlage dieser 3 Definitionen ergaben sich folgende Häufigkeiten für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis: eine *schwere* chronische Pankreatitis lag in 18,3 (klinisch definierte chronische Pankreatitis 1) bzw. 27,2 (klinisch definierte chronische Pankreatitis 2) bzw. 16,9% (klinisch definierte chronische Pankreatitis 3) der Fälle vor. Eine *leichte bis mittelschwere* chronische Pankreatitis wurde in 12,7 (klinisch definierte chronische Pankreatitis 1) bzw. 9,4 (klinisch definierte chronische Pankreatitis 2) bzw. 14,6% (klinisch definierte chronische Pankreatitis 3) der Fälle angenommen.

4.1.1.3.4 ELASTASE 1-BESTIMMUNG

Die Einteilung der exokrinen Insuffizienz erfolgte nach den üblichen Referenzwerten und ist in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Insuffizienz Elastase 1

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Normal (>200)	119	55,9	149	59,3
	leichte Insuff. (150-200)	16	7,5	18	7,2
	mittlere Insuff. (100-149)	16	7,5	18	7,2
	starke Insuffizienz (<100)	62	29,1	66	26,3
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Da bisher nur wenige Untersuchungen zur Korrelation zwischen Grad der morphologischen Schädigung in der ERP und dem Grad der Insuffizienz vorliegen, verwendeten wir noch eine weitere „liberalere“ Insuffizienzdiagnose. Diese Einteilung erfolgte vor dem Hintergrund, dass gerade zu Beginn einer exokrinen Pankreasinsuffizienz Gangveränderungen aufgrund der feinen Veränderungen oftmals nicht zu detektieren sind. Zudem sind Ort, Dauer und Schwere der Pankreasschädigung häufig unklar. Beispielsweise zeigen schwere Pankreasgangveränderungen häufig normwertige Elastase-1-Werte, da der Abfluss des Pankreassekrets aus dem übrigen Organ nicht behindert ist. Dagegen können bereits kleinste Veränderungen im Pankreaskopf eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufzeigen, weil das Sekret aus dem an sich gesunden Organ nicht abfließen kann.

Bei dieser Einteilung galten alle Werte über 450µg/g als Normalbefund. Dagegen wurde eine strikte Trennung von normalen zu pathologischen Werten bei 200µg/g vermieden und ein Grenzbereich zwischen 250 und 450µg/g eingefügt, in dem eine Pankreaserkrankung möglich aber nicht zwingend ist. Die leichte bis mittlere Insuffizienz wurde bei 50 bis 250 µg/g, die starke Insuffizienz kleiner als 50 µg/g angenommen. Diese Einteilung ist der Tabelle 28 zu entnehmen (die ausführlichen Angaben sind in den Anhangstabellen 32-34 nochmals aufgeführt).

Tabelle 28: Insuffizienz Elastase 2

		Tatsächliche Patienten n=213		insges. erfasste Patienten n=251	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	Normal (>450)	45	21,1	60	23,9
	Grenzbereich (250-450)	61	28,6	74	29,5
	leichte-mittl. Insuff. (50-250)	68	31,9	75	29,9
	starke Insuffizienz (<50)	39	18,3	42	16,7
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

4.2 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN ERHOBENEN DATEN

4.2.1 ERKRANKUNGEN DES GALLENWEGSYSTEMS

4.2.1.1 KORRELATIONEN CHOLEPATHIE UNTEREINANDER

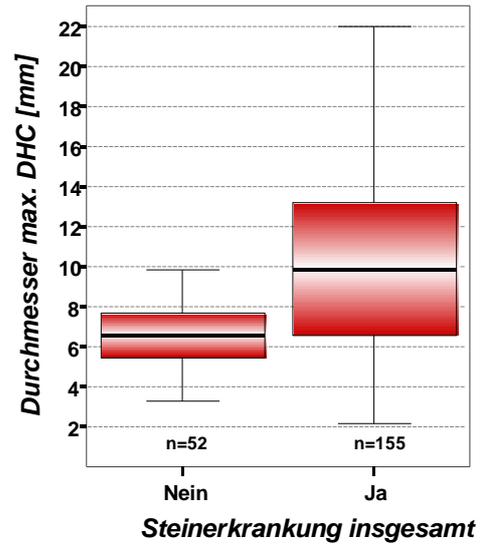
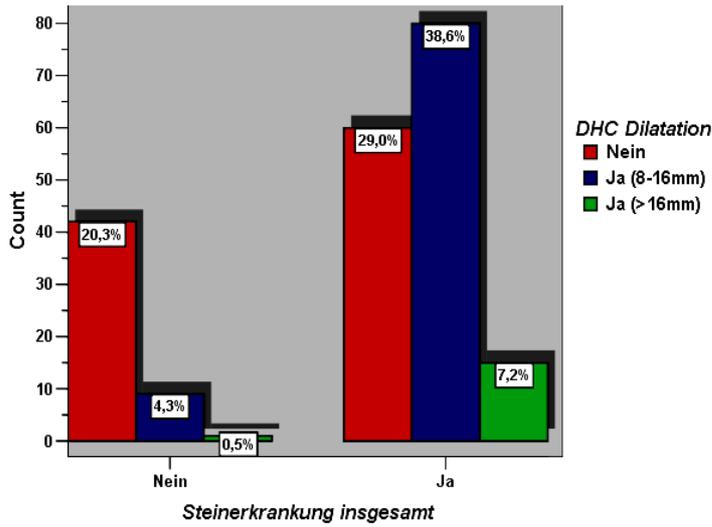
Alle Parameter, die dem Bereich des Gallenwegsystems zugeordnet werden können, wurden in einem ersten Schritt miteinander auf Korrelationen untersucht. Eine erste grob orientierende Zusammenfassung gibt Tabelle 29 wieder. Dabei gilt ein Korrelationswert $< 0,05$ als signifikant, ein Korrelationswert $< 0,001$ als hochsignifikant und ein Korrelationswert $\geq 0,05$ als nicht signifikant.

Tabelle 29: Korrelationen: Cholepathie untereinander

		Testergebnis p =
Cholelithiasis	vs DHC-dilatiert	<0,001
Z.n. Cholecystektomie	vs DHC-dilatiert	<0,001
Cholecystitis	vs DHC-dilatiert	0,003
Cholecystolithiasis	vs DHC-dilatiert	0,008
Cholangitis	vs DHC-dilatiert	0,020
Choledocholithiasis	vs DHC-dilatiert	0,001
Body-Mass-Index	vs DHC-dilatiert	0,102 n.s.
Mikrolithiasis	vs DHC-dilatiert	0,549 n.s.
Alter in Dekaden	vs DHC-dilatiert	0,023
Alter in Dekaden	vs Cholecystolithiasis	0,043
Alter in Dekaden	vs C2-Abusus	0,009
Alter in Dekaden	vs Z.n. Cholecystektomie	0,107 n.s.
Alter in Dekaden	vs Cholangitis	<0,001
Alter in Dekaden	vs Choledocholithiasis	0,103 n.s.
Cholangitis	vs Choledocholithiasis	0,051 n.s.
C2-Abusus	vs Choledocholithiasis	0,064 n.s.
Cholecystolithiasis	vs Choledocholithiasis	0,018
Cholecystitis	vs Choledocholithiasis	0,031
Cholecystitis	vs Cholecystolithiasis	<0,001
Cholelithiasis, insgesamt	vs Alter in Dekaden	0,028
Cholelithiasis, insgesamt	vs Body-Mass-Index	0,022
Cholelithiasis, insgesamt	vs Cholangitis	0,005
Schmerzen in Anamnese	vs Cholangitis	0,025
Schmerzen in Anamnese	vs Cholelithiasis, insgesamt	0,063 n.s.
Schmerzen in Anamnese	vs Choledocholithiasis	0,064 n.s.
Schmerzen in Anamnese	vs Mikrolithiasis	0,041
Schmerzen in Anamnese	vs DHC dilatiert	0,066 n.s.
Schmerzen in Anamnese	vs Z.n. Cholecystektomie	0,065 n.s.
Body-Mass-Index	vs Z.n. Cholecystektomie	0,036

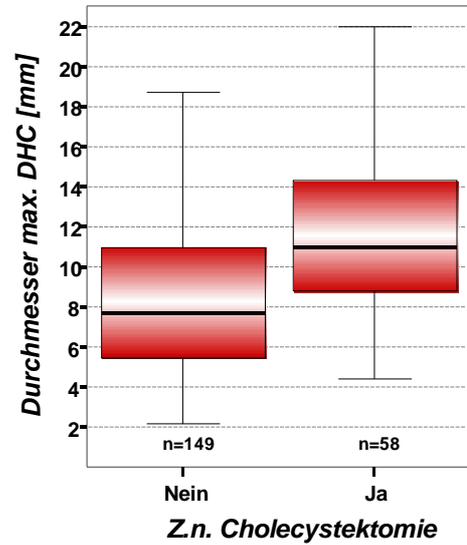
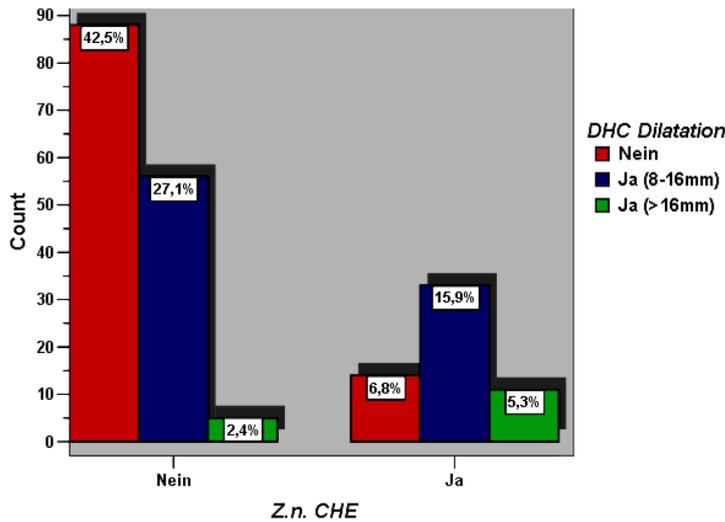
Hier ist im Besonderen hervorzuheben, dass nicht nur die Gruppe der Cholelithiasis insgesamt ($p < 0,001$) mit einem dilatierten DHC hochsignifikant korreliert, sondern auch deren Untergruppen wie der Choledocholithiasis ($p < 0,001$) Cholecystolithiasis ($p = 0,008$) oder der Cholecystektomierten ($p < 0,001$).

Graphik 1: Cholelithiasis vs. dilatierter DHC



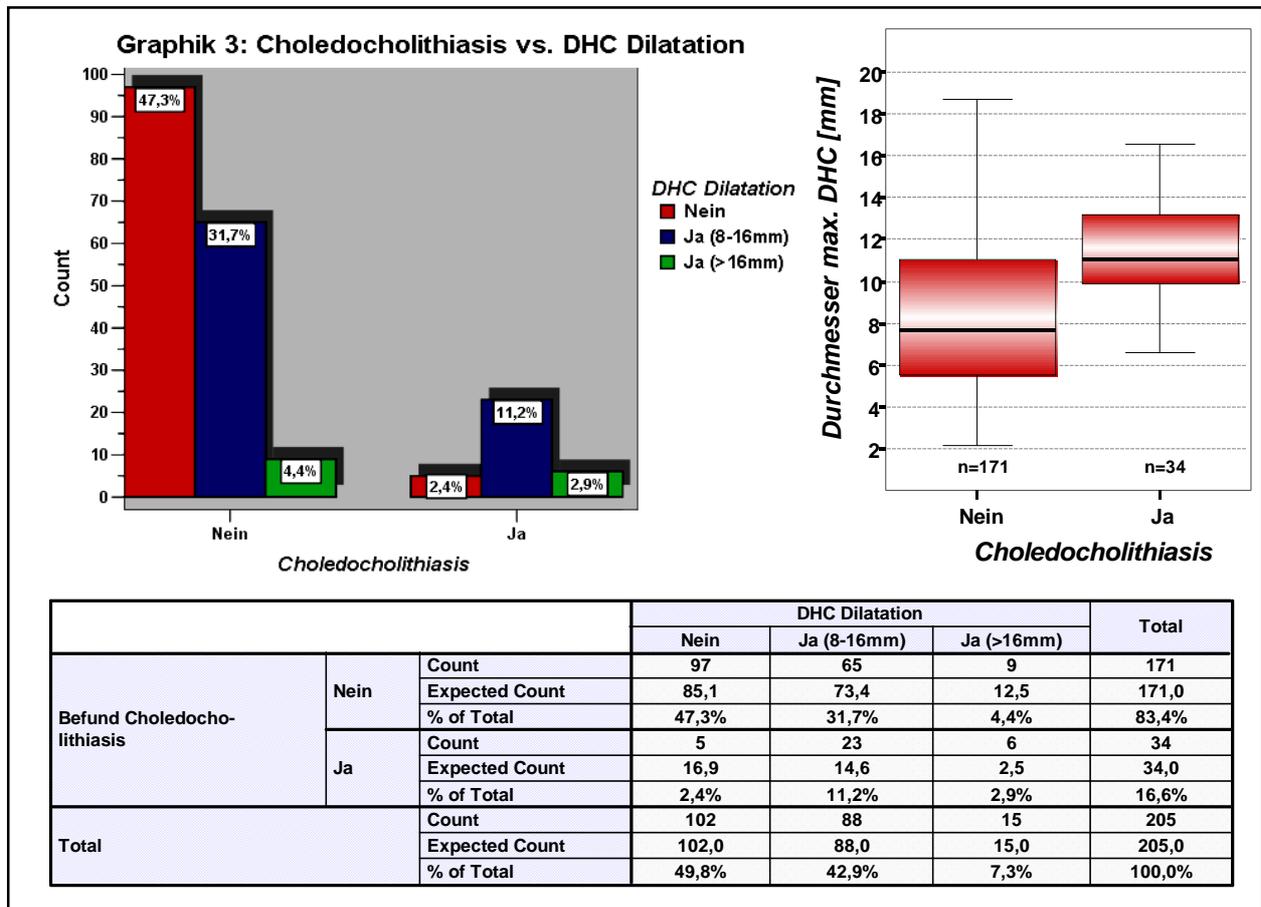
			DHC Dilatation			Total
			Nein	Ja (8-16mm)	Ja (>16mm)	
Steinerkrankung insgesamt	Nein	Count	42	9	1	52
		Expected Count	25,6	22,4	4,0	52,0
		% of Total	20,3%	4,3%	,5%	25,1%
	Ja	Count	60	80	15	155
		Expected Count	76,4	66,6	12,0	155,0
		% of Total	29,0%	38,6%	7,2%	74,9%
Total		Count	102	89	16	207
		Expected Count	102,0	89,0	16,0	207,0
		% of Total	49,3%	43,0%	7,7%	100,0%

Graphik 2: Z.n. CHE vs. DHC Dilatation



			DHC Dilatation			Total
			Nein	Ja (8-16mm)	Ja (>16mm)	
Z.n. CHE	Nein	Count	88	56	5	149
		Expected Count	73,4	64,1	11,5	149,0
		% of Total	42,5%	27,1%	2,4%	72,0%
	Ja	Count	14	33	11	58
		Expected Count	28,6	24,9	4,5	58,0
		% of Total	6,8%	15,9%	5,3%	28,0%
Total		Count	102	89	16	207
		Expected Count	102,0	89,0	16,0	207,0
		% of Total	49,3%	43,0%	7,7%	100,0%

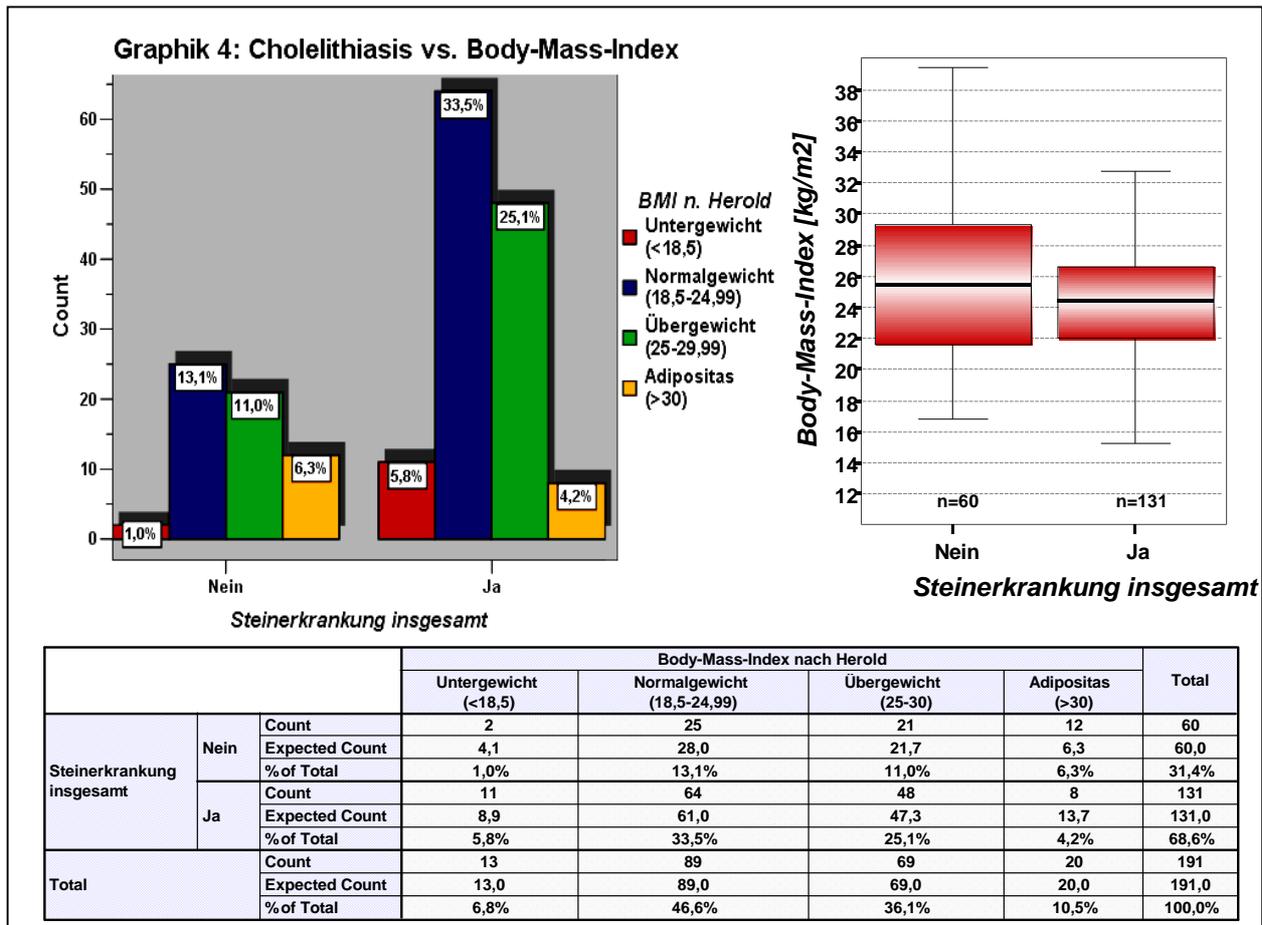
Wie erwartet bestätigt sich hier ein erweiterter Gallengang bei Anwesenheit von Gallensteinen bzw. nach Entfernen der Gallenblase aufgrund einer Cholecystolithiasis. Das Verhältnis Cholelithiasis zur Gallengangsweite („DHC Dilatation“) wird durch die Graphiken (1-3) nochmals verdeutlicht.



Ein dilatierter Gallengang ist zudem signifikant häufiger in der Gruppe der Alkoholiker ($p=0,032$) und bei Entzündungen der Gallenwege wie der Cholangitis ($p<0,001$) oder Cholecystitis ($p=0,002$) anzutreffen.

Demgegenüber ist allerdings festzustellen, dass sowohl der Body-Mass-Index ($p=0,102$) in Form eines vorliegenden Über- oder Untergewichts als auch eine isolierte Mikrolithiasis ($p=0,549$) - jedenfalls an diesem Patientengut - nicht signifikant mit einem erweiterten Gallengang korrelieren.

Die Gruppe der Steinerkrankten (Cholelithiasis) korreliert darüber hinaus signifikant mit dem Body-Mass-Index (BMI) ($p=0,022$) und dem Vorliegen einer Cholangitis ($p=0,005$). In Bezug auf den „BMI“ bei Steinerkrankungen ist in diesem Patientenkollektiv die Untergruppe der untergewichtigen Patienten signifikant häufiger mit einer Cholelithiasis vergesellschaftet (siehe Graphik 4).

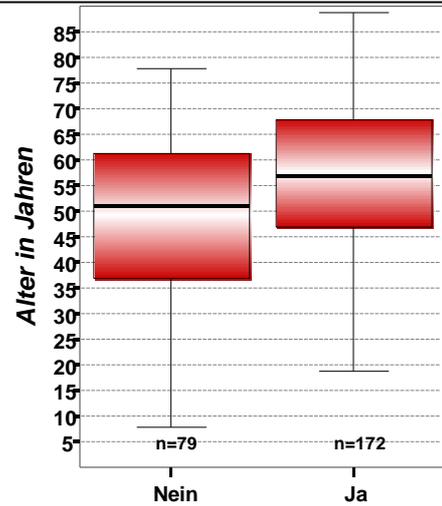
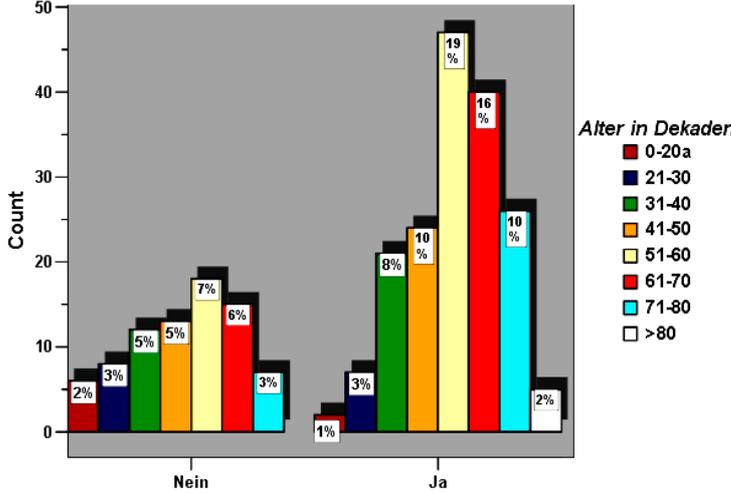


Erwartungsgemäß nehmen mit zunehmendem Patientenalter sowohl die Häufigkeit einer Cholelithiasis ($p=0,028$) im Allgemeinen sowie einer Cholangitis ($p<0,001$) und einer Cholecystolithiasis ($p=0,043$) im Speziellen, als auch das Vorliegen eines dilatierten Gallengangs ($p=0,002$) sowie eines chronischen Alkoholabusus ($p=0,009$) signifikant zu. Tendenziell trifft dieses auch bei der Gruppe der Cholecystektomierten ($p=0,107$) und dem Vorliegen einer Choledocholithiasis ($p=0,103$) zu, jedoch ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Das Verhältnis Patientenalter zu einer vorliegende Cholelithiasis sowie zur Gallengangswerte (DHC Dilatation) wird durch die Graphiken 5 und 6 nochmals verdeutlicht.

Darüber hinaus ist eine Choledocholithiasis signifikant häufiger sowohl mit einer Cholecystolithiasis ($p=0,018$) als auch mit einer Cholecystitis ($p=0,031$) vergesellschaftet. Demgegenüber korreliert die Choledocholithiasis lediglich tendenziell aber nicht signifikant mit der Gruppe der Alkoholkranken ($p=0,064$) und dem Vorliegen einer Cholangitis ($p=0,051$).

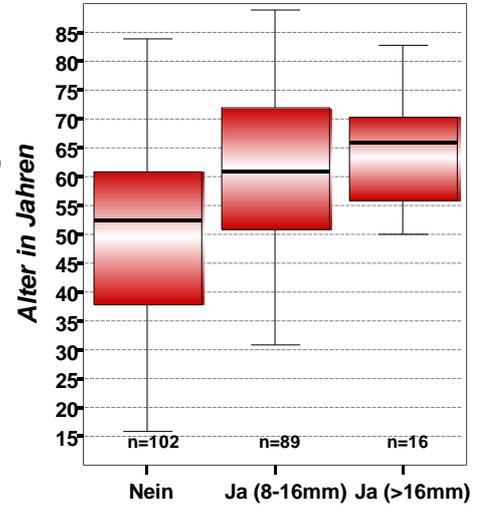
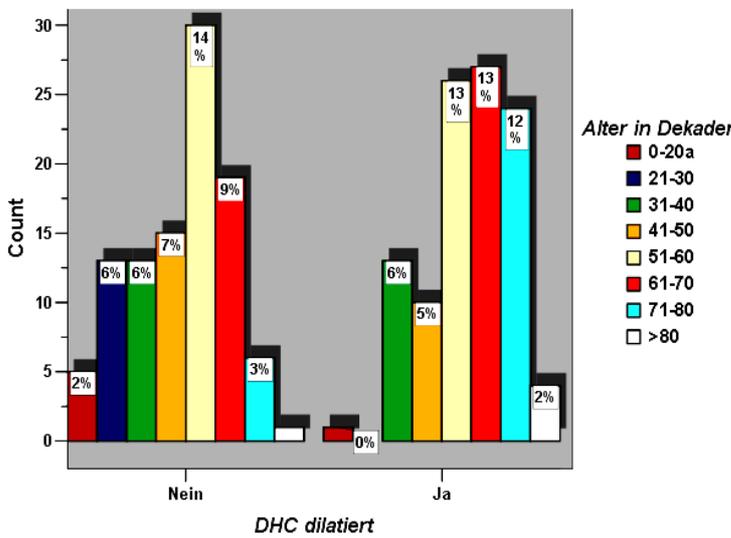
Graphik 5: Alter vs. Cholelithiasis



Steinerkrankung insgesamt

		Alter in Dekaden								Total	
		0-20a	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80		
Cholelithiasis	Nein	Count	6	8	12	13	18	15	7	0	79
		Expected Count	2,5	4,7	10,4	11,6	20,5	17,3	10,4	1,6	79,0
		% of Total	2,4%	3,2%	4,8%	5,2%	7,2%	6,0%	2,8%	,0%	31,5%
	Ja	Count	2	7	21	24	47	40	26	5	172
		Expected Count	5,5	10,3	22,6	25,4	44,5	37,7	22,6	3,4	172,0
		% of Total	,8%	2,8%	8,4%	9,6%	18,7%	15,9%	10,4%	2,0%	68,5%
Total	Count	8	15	33	37	65	55	33	5	251	
	Expected Count	8,0	15,0	33,0	37,0	65,0	55,0	33,0	5,0	251,0	
	% of Total	3,2%	6,0%	13,1%	14,7%	25,9%	21,9%	13,1%	2,0%	100,0%	

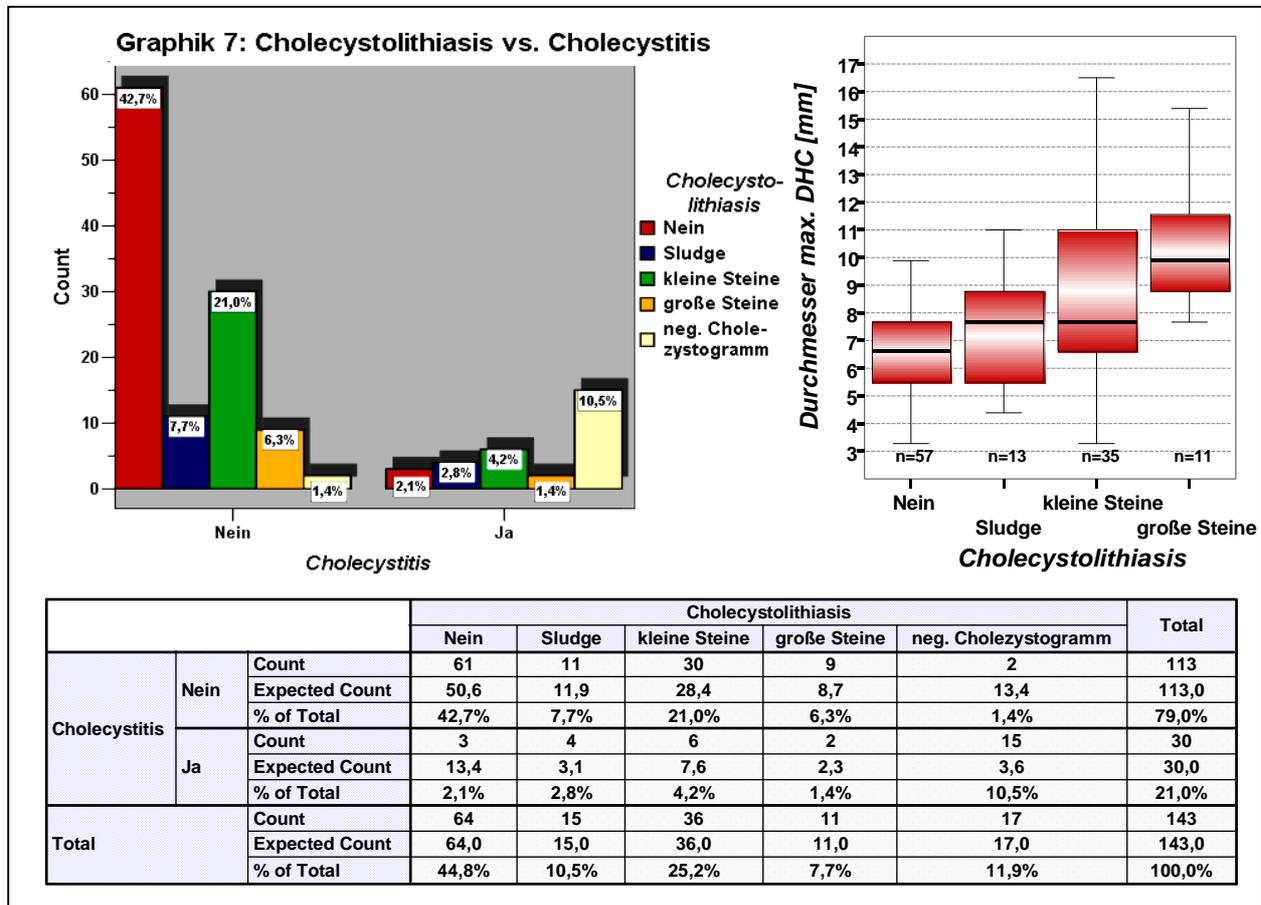
Graphik 6: Alter vs. DHC Dilatation



DHC Dilatation

		Alter in Dekaden								Total	
		0-20a	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80		
DHC dilatiert	Nein	Count	5	13	13	15	30	19	6	1	102
		Expected Count	3,0	6,4	12,8	12,3	27,6	22,7	14,8	2,5	102,0
		% of Total	2,4%	6,3%	6,3%	7,2%	14,5%	9,2%	2,9%	,5%	49,3%
	Ja	Count	1	0	13	10	26	27	24	4	105
		Expected Count	3,0	6,6	13,2	12,7	28,4	23,3	15,2	2,5	105,0
		% of Total	,5%	,0%	6,3%	4,8%	12,6%	13,0%	11,6%	1,9%	50,7%
Total	Count	6	13	26	25	56	46	30	5	207	
	Expected Count	6,0	13,0	26,0	25,0	56,0	46,0	30,0	5,0	207,0	
	% of Total	2,9%	6,3%	12,6%	12,1%	27,1%	22,2%	14,5%	2,4%	100,0%	

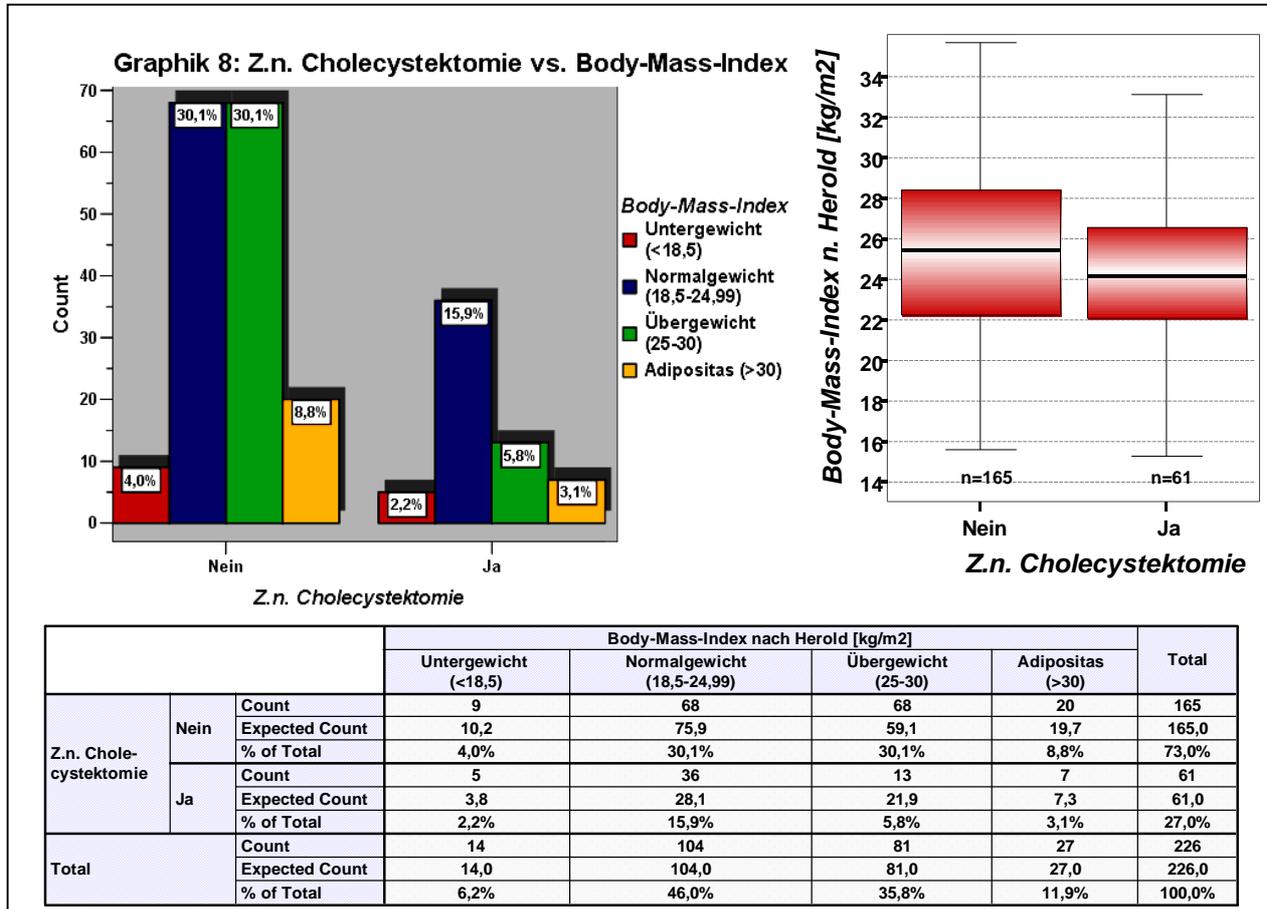
Wiederum erwartungsgemäß korreliert die Gruppe der Cholecystolithiasis mit der Gruppe der Cholecystitis-Patienten ($p < 0,001$). Wie Graphik 7 belegt, erkrankten „Gallenblasensteinträger“ (Cholecystolithiasis), ob symptomatisch oder nicht, prozentual häufiger an einer Cholecystitis als das übrige Kollektiv.



Zudem ist bei der Patientengruppe der Cholecystektomierten der jeweilige Body-Mass-Index statistisch bedeutsam ($p = 0,036$). Wie Graphik 8 verdeutlicht, ist die Gruppe der bereits Cholecystektomierten, wie auch die Gruppe der Steinerkrankten (s.o.) im Mittel deutlich leichter als die, bei denen die Gallenblase noch in Situ verblieben ist. Dies mag auf den ersten Blick überraschen, erwartet man doch auf dem Boden einer zugrunde liegenden Fettstoffwechselstörung und veränderten Lithogenität der Galle ein vermehrtes Gallensteinleiden insbesondere bei adipösen Patienten. Bezieht man allerdings bereits Folgeerkrankungen eines Gallensteinleidens wie z.B. eine exokrine Pankreasinsuffizienz als Ursache einer häufig progredienten Maldigestion mit ein, nimmt der Anteil der Untergewichtigen Patienten, wie in diesem Kollektiv, signifikant zu und der Anteil der Übergewichtigen ab.

Das Kollektiv mit vorliegender Cholangitis ($p = 0,025$) ist signifikant häufiger mit einer anamnestischen Schmerzangabe im rechten Oberbauch zu korrelieren als die Gruppe der Cholecystektomierten ($p = 0,065$) oder die Gruppe der gesamten Gallensteinerkrankten ($p = 0,063$). Während die Gruppe mit Gallengangsteinen (Choledocholithiasis, $p = 0,064$) bzw. das Kollektiv mit erweitertem Gallengang ($p = 0,066$) diesbezüglich ebenfalls nur knapp über der Signifikanzschwelle liegen,

korreliert der Befund einer Mikrolithiasis ($p=0,041$) mit der anamnestischen Angabe von Schmerzen. Dieses unterstreicht abermals die mögliche Bedeutung der Mikrolithiasis, die zwar Schmerzen verursacht, morphologisch aber nicht durch einen erweiterten Gallengang auffällt und dennoch möglicherweise von einer Sphinkterotomie profitiert, um weiteren Schaden am hepatobiliären System zu verhindern.



4.2.1.2 KORRELATIONEN CHOLEPATHIE VS. PAPILLENERKRANKUNG

Im Sinne einer weiteren Fokussierung auf das zentrale Organ zwischen Pankreas- und Gallengang wurde großes Interesse möglichen Zusammenhängen zwischen Veränderungen der Papilla Vateri und Veränderungen an anderen Organen gewidmet.

In der Literatur wird bereits weitgehend anerkannt, dass Steinerkrankungen mit einer Verletzung und damit einem möglichen Funktionsverlust des feingeweblichen Verschlussapparates einhergehen können. Die daraus resultierende so genannte Papillenstenose sowie weitere Erkrankungen wie z.B. das parapapilläre Duodenaldivertikel und Papillentzündungen wurden mit Erkrankungen aus dem biliären System auf mögliche Zusammenhänge hin untersucht. Übersicht 1 dient als erste Orientierung.

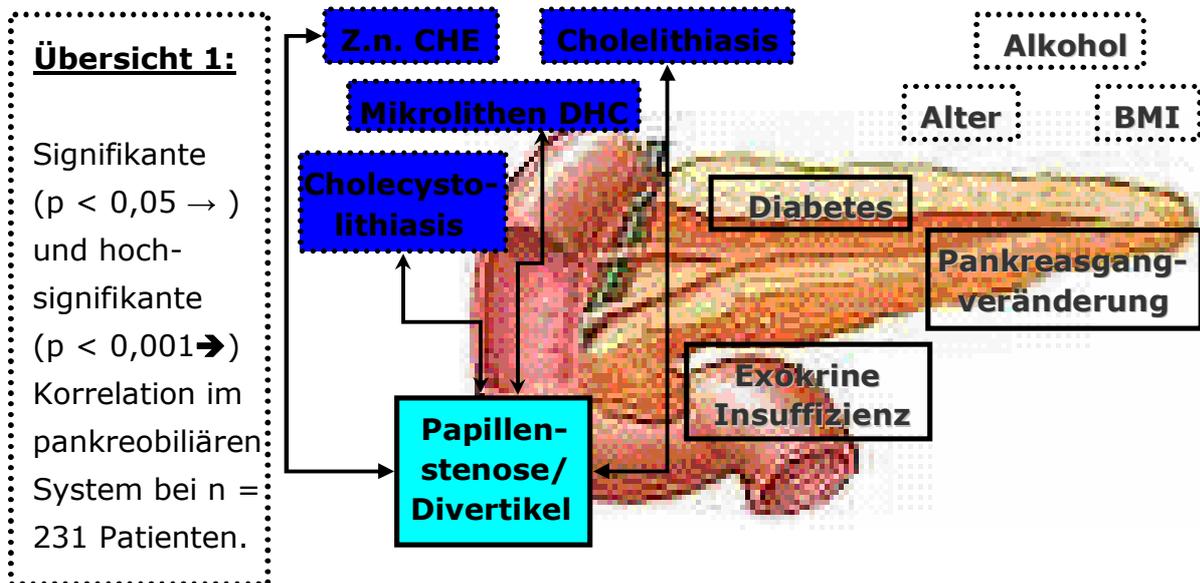


Tabelle 30 gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse wieder. Dabei gilt ein Korrelationswert $< 0,05$ als signifikant, ein Korrelationswert $< 0,001$ als hochsignifikant und ein Korrelationswert $\geq 0,05$ als nicht signifikant.

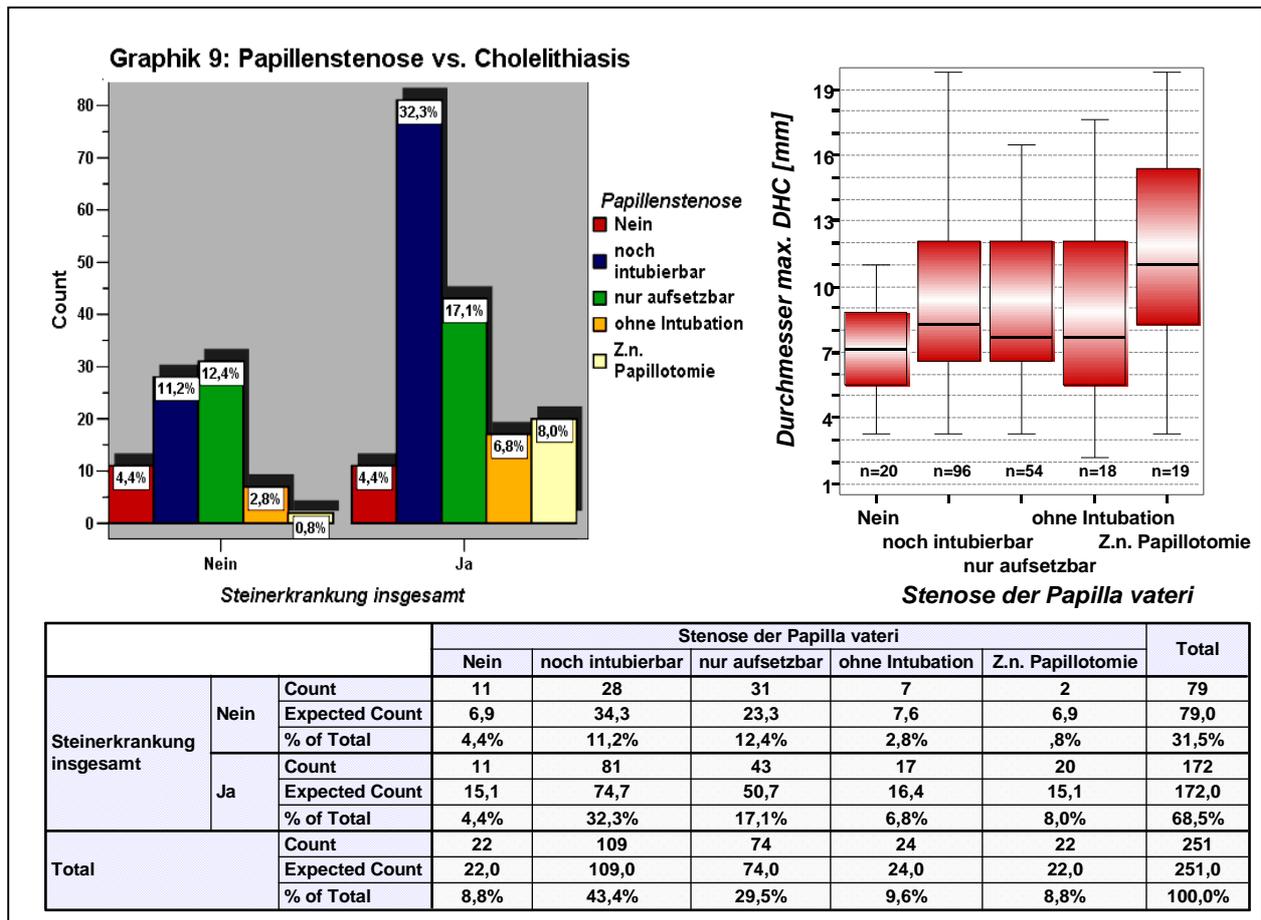
Tabelle 30: Korrelationen: Cholepathie vs. Papillenerkrankung

		Testergebnis $p =$	
Stenose Papilla Vateri	vs	Cholelithiasis, insgesamt	0,007
Stenose Papilla Vateri	vs	Mikrolithiasis/Sludge	0,010
Stenose Papilla Vateri	vs	Cholecystolithiasis	0,027
Stenose Papilla Vateri	vs	Z.n. Cholecystektomie (CHE)	0,007
Stenose Papilla Vateri	vs	DHC dilatiert	0,051 n.s.
Stenose Papilla Vateri	vs	Schmerzen anamnestisch	0,061 n.s.
Stenose Papilla Vateri	vs	Papillitis	0,217 n.s.
Stenose Papilla Vateri	vs	Divertikel, parapapillär	0,983 n.s.
Divertikel, parapapillär	vs	DHC dilatiert	0,012
Divertikel, parapapillär	vs	Alter in Dekaden	0,018
Divertikel, parapapillär	vs	Cholelithiasis, insgesamt	0,021
Divertikel, parapapillär	vs	Choledocholithiasis	0,061 n.s.
Divertikel, parapapillär	vs	Cholangitis	0,058 n.s.
Divertikel, parapapillär	vs	Mikrolithiasis/Sludge	0,080 n.s.
Divertikel, parapapillär	vs	Schmerzen anamnestisch	0,060 n.s.

Therapie	vs	Stenose Papilla vateri	<0,001
Therapie	vs	Cholelithiasis, insgesamt	<0,001
Therapie	vs	Mikrolithiasis	0,005
Therapie	vs	Choledocholithiasis	0,027
Therapie	vs	Cholangitis	0,783 n.s.

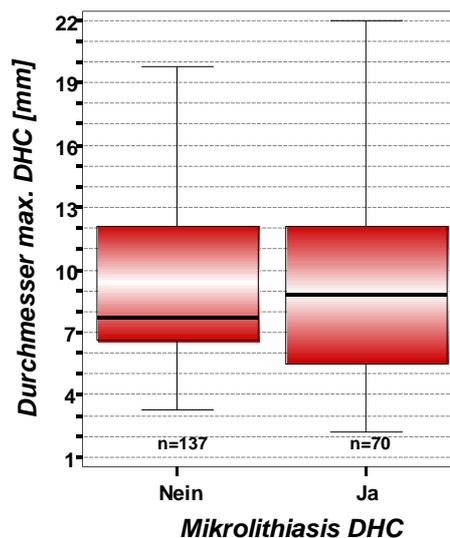
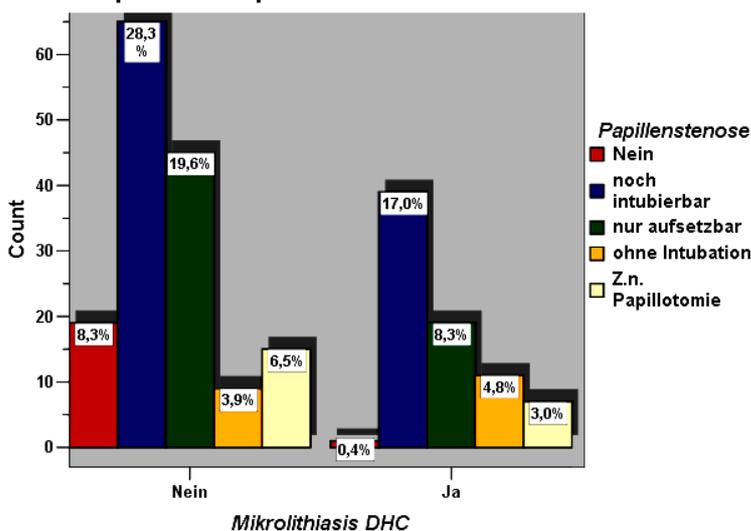
Hier ist insbesondere die signifikante Korrelation zwischen den Patienten mit Steinerkrankungen insgesamt (Cholelithiasis $p=0,007$), den Patienten nach Cholecystektomie ($p<0,001$), den Patienten mit vorhandener Cholelithiasis ($p=0,009$) sowie denjenigen mit nachgewiesener Mikrolithiasis des Gallengangs ($p=0,01$) mit einer Stenose der Papilla vateri im Sinne eines Abflusshindernisses hervorzuheben.

Einen deutlichen Zusammenhang aber keine signifikante Korrelation zeigen dagegen die Parameter dilatierter DHC ($p=0,051$), anamnestisch angegebene Schmerzen ($p=0,061$), eine vorhandene Papillitis ($p=0,217$) sowie das Vorhandensein eines parapapillären Divertikels ($p=0,983$). Die Zusammenhänge dieser Konstellation werden in den Graphiken 9 und 10 verdeutlicht.



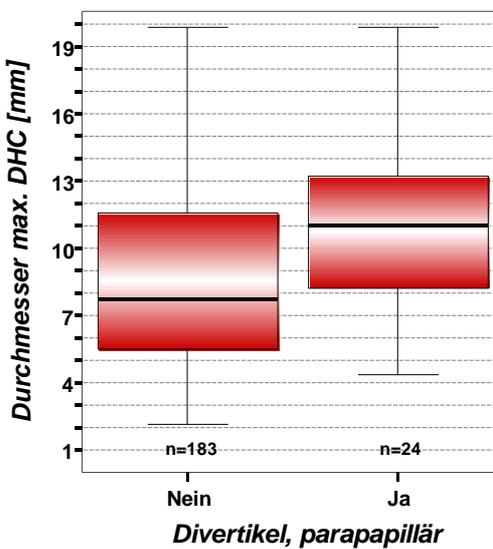
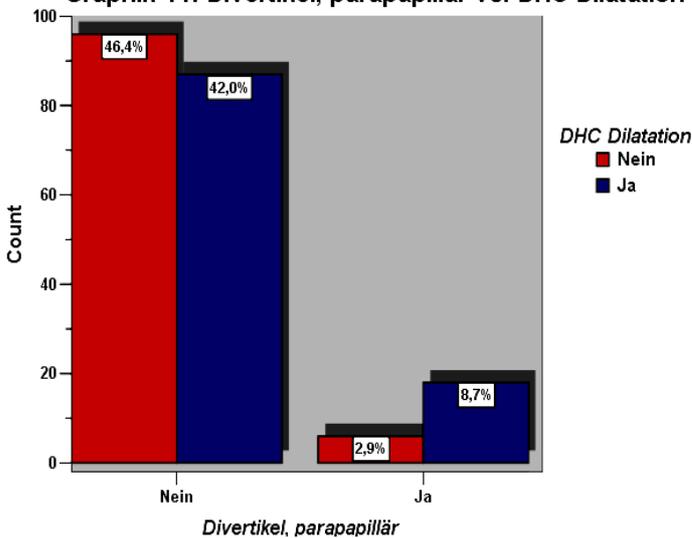
Das parapapilläre Duodenaldivertikel, das mit dem Patientenalter signifikant zunimmt ($p=0,018$), korreliert mit einem erweiterten Gallengang ($p=0,012$). Zudem korreliert das Duodenaldivertikel signifikant mit der Gruppe der Cholelithiasis im Gesamten ($p=0,021$). Dies wird in den Graphiken 11 und 12 veranschaulicht.

Graphik 10: Papillenstenose vs. Mikrolithiasis DHC

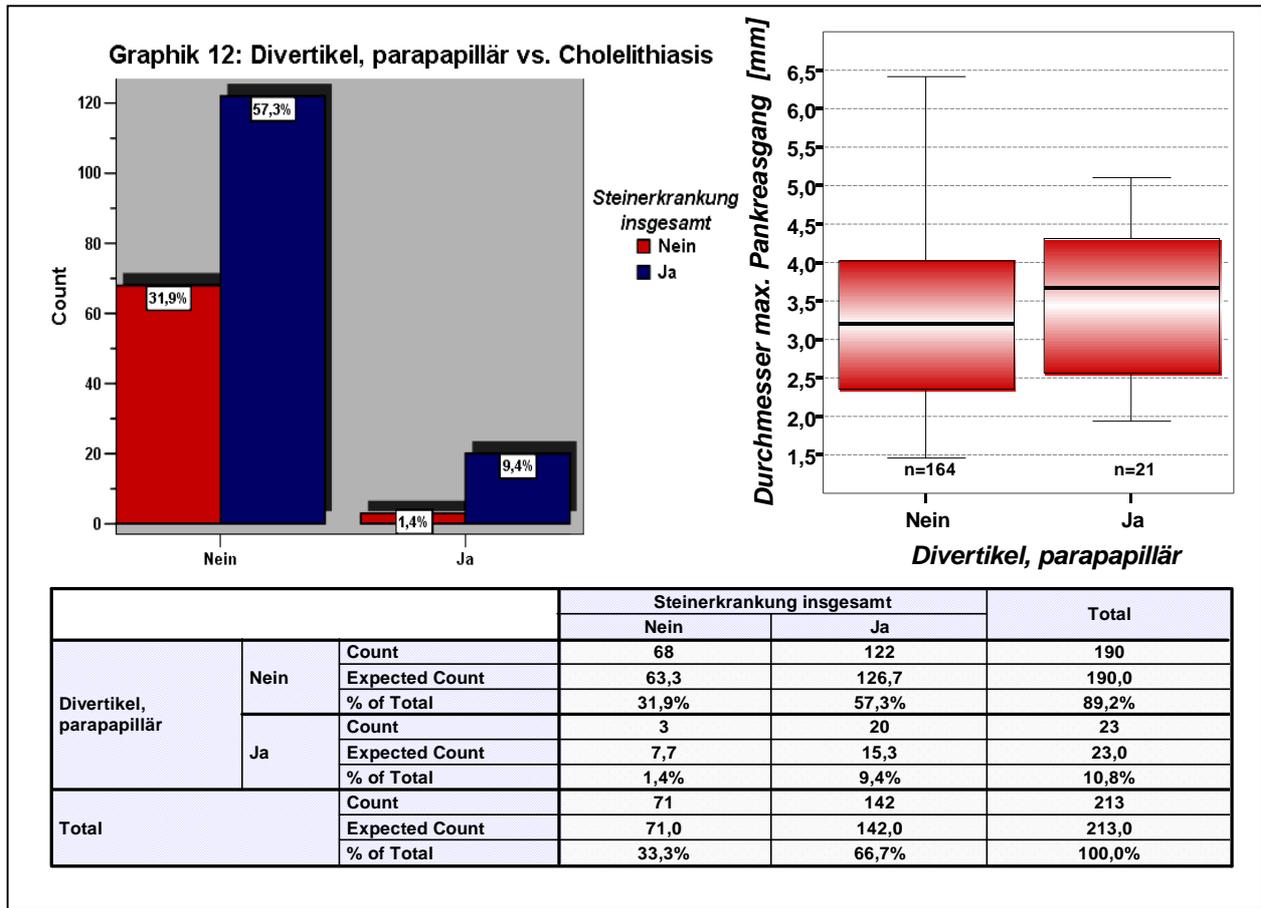


		Stenose der Papilla Vateri					Total	
		Nein	noch intubierbar	nur aufsetzbar	ohne Intubation	Z.n. Papillotomie		
Mikrolithiasis DHC	Nein	Count	19	65	45	9	153	
		Expected Count	13,3	69,2	42,6	13,3	14,6	
		% of Total	8,3%	28,3%	19,6%	3,9%	6,5%	
Mikrolithiasis DHC	Ja	Count	1	39	19	11	77	
		Expected Count	6,7	34,8	21,4	6,7	7,4	
		% of Total	,4%	17,0%	8,3%	4,8%	3,0%	
Total		Count	20	104	64	20	22	230
Total		Expected Count	20,0	104,0	64,0	20,0	22,0	230,0
Total		% of Total	8,7%	45,2%	27,8%	8,7%	9,6%	100,0%

Graphik 11: Divertikel, parapapillär vs. DHC Dilatation

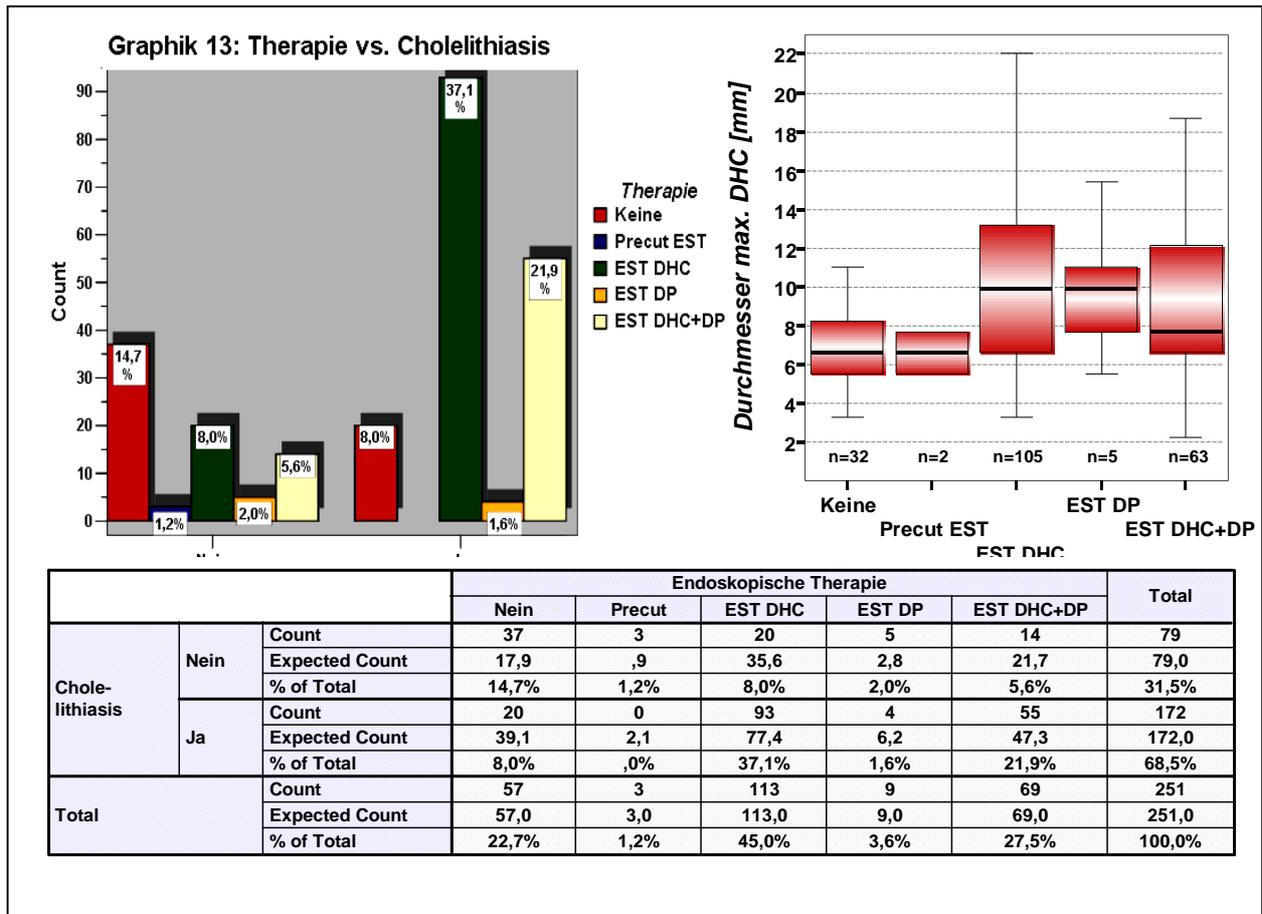


		DHC Dilatation		Total	
		Nein	Ja		
Divertikel, parapapillär	Nein	Count	96	87	183
		Expected Count	90,2	92,8	183,0
		% of Total	46,4%	42,0%	88,4%
Divertikel, parapapillär	Ja	Count	6	18	24
		Expected Count	11,8	12,2	24,0
		% of Total	2,9%	8,7%	11,6%
Total		Count	102	105	207
Total		Expected Count	102,0	105,0	207,0
Total		% of Total	49,3%	50,7%	100,0%



Tendenziell, statistisch aber nicht signifikant, zeigt das Duodenaldivertikel einen Zusammenhang mit der Untergruppe der Choledocholithiasis ($p=0,061$), der Cholangitis ($p=0,058$), dem Vorhandensein von Mikrolithen bzw. Sludge im Gallengang ($p=0,080$) sowie den anamnestisch angegebenen Schmerzen ($p=0,060$). Dieses mag an der kleinen Fallzahl der „Divertikel-Erkrankten“ liegen. Bei Steinerkrankten kommt es, wie in Graphik 13 verdeutlicht, zu einem signifikant häufigeren Einsatz einer Sphinkterotomie der Papilla vateri. Dieses zeigt sich wiederum sowohl in der Gesamtgruppe der Cholelithiasis ($p<0,001$) wie auch in den Untergruppen bei Vorliegen einer Choledocholithiasis ($p=0,027$). Wie oben bereits erwähnt, führt eine isolierte Mikrolithiasis nicht zwingend zu einem erweiterten Gallengang ($p=0,549$), die Anzahl der aufgrund dessen durchgeführten Sphinkterotomien fällt hier allerdings ebenfalls signifikant aus ($p=0,005$).

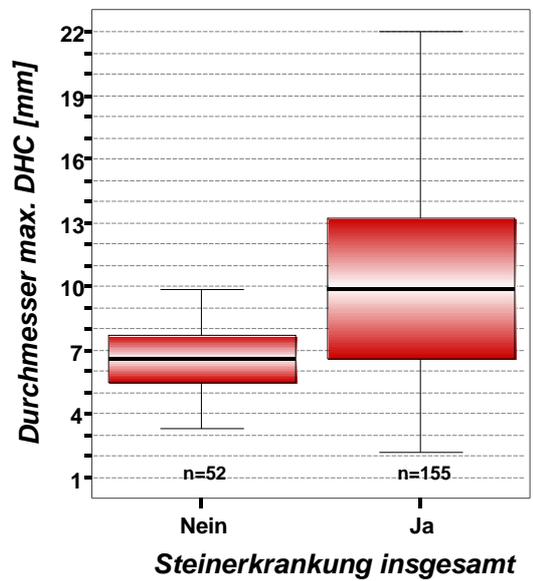
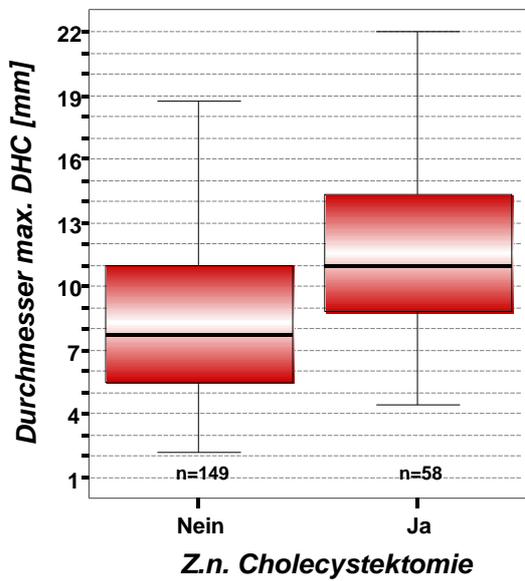
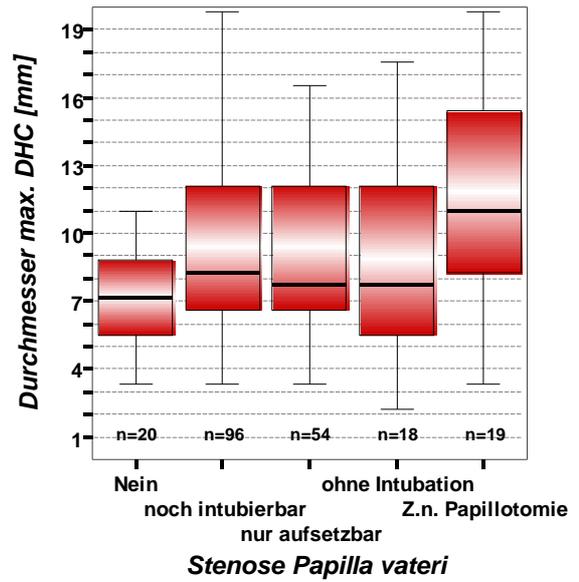
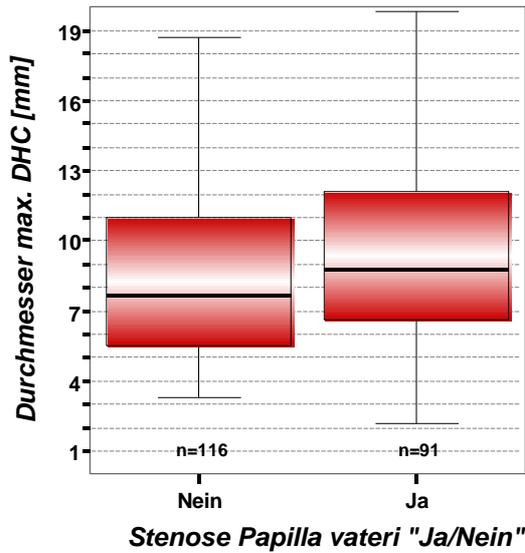
Tendenziell wurde auch bei einem erweiterten Gallengang häufiger sphinkterotomiert, dieses erwies sich aber in diesem Patientengut als statistisch nicht exakt signifikant ($p=0,074$).



In den abschließenden Abbildungen (Graphik 14) wird nochmals der Zusammenhang zwischen maximaler Weite des Gallengangs in der ERC auf der einen Seite und Parametern wie der Papillenstenose und Steinerkrankungen auf der anderen Seite graphisch veranschaulicht. Dabei fällt auf, dass sich sowohl bei Patienten mit Steinerkrankungen als auch bei solchen mit vorliegender Papillenstenose im Mittel ein deutlich erweiterter Gallengang zeigt als beim übrigen Patientengut. Hier ist insbesondere festzustellen, dass ein zunehmender Schweregrad einer Papillenstenose mit einer Zunahme des maximalen Gallengangsdurchmessers einhergeht.

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse zum Thema Papillenstenose wurde in der folgenden Graphik *fehlend* und *noch zu intubieren* in die Kategorie „keine Papillenstenose“ (= Nein), *Katheter nur aufsetzbar*, *DHC nicht intubierbar* und die Gruppe der erfolgten *Sphinkterotomien* in die Kategorie „mittlere bis schwere Papillenstenose“ (= Ja) zusammengefasst (siehe Einteilung unter 4.1.1.3.2).

Graphik 14: Boxplot Übersichten

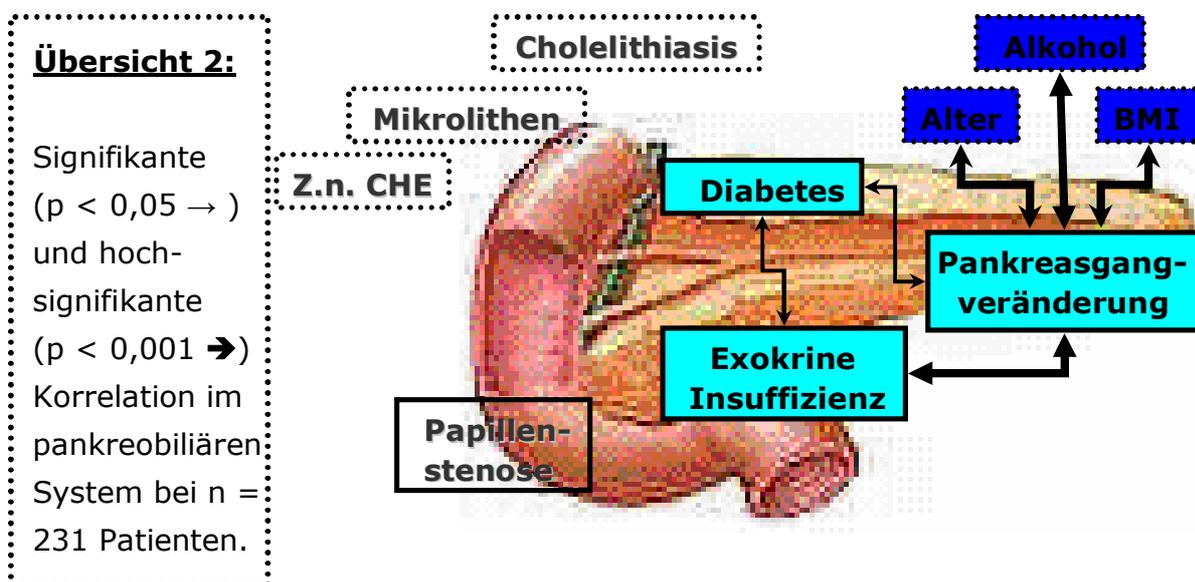


4.2.2 ERKRANKUNGEN AUS DEM BEREICH DES PANKREASSYSTEMS

4.2.2.1 KORRELATIONEN PANKREATOPATHIE UNTEREINANDER

4.2.2.1.1 *CHRONISCH ENTZÜNDLICHE GANGVERÄNDERUNGEN IN DER ER(C)P VS. ENDO- UND EXOKRINER PANKREASINSUFFIZIENZ*

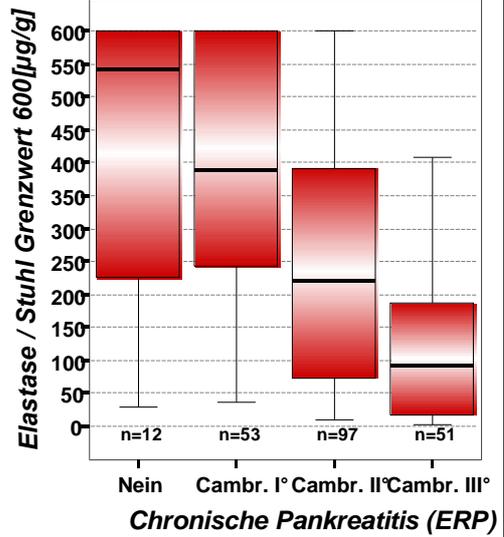
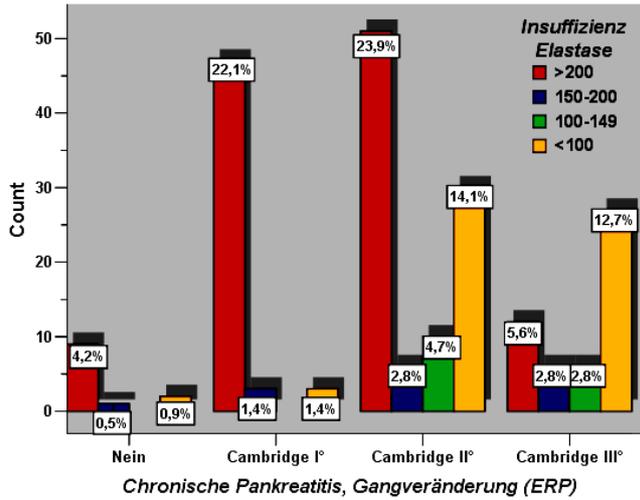
Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit lag darin, Aussagen über die diagnostische Wertigkeit der Elastasebestimmung im Stuhl als Marker der exokrinen Pankreasfunktion im Vergleich zu entzündlichen Gangveränderungen in der ERP zu treffen. Übersicht 2 dient als erste Orientierung über verschiedene Zusammenhänge zwischen Erkrankungen aus dem Bereich des Pankreassystems.



Bei unserem Patientengut zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen Pankreasgangveränderungen in der ERP auf der einen Seite und dem Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz auf der anderen Seite. Dieses äußert sich nicht nur in Form einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei der Gruppe mit nachgewiesenem Mangel an Stuhl-Elastase ($p < 0,001$), sondern es zeigt sich darüber hinaus auch eine signifikante Korrelation in Form einer endokrinen Pankreasinsuffizienz bei der Patientengruppe mit einem bestehenden Diabetes mellitus ($p = 0,029$). Beide Konstellationen werden nochmals exemplarisch in den Graphiken 15 und 16 veranschaulicht.

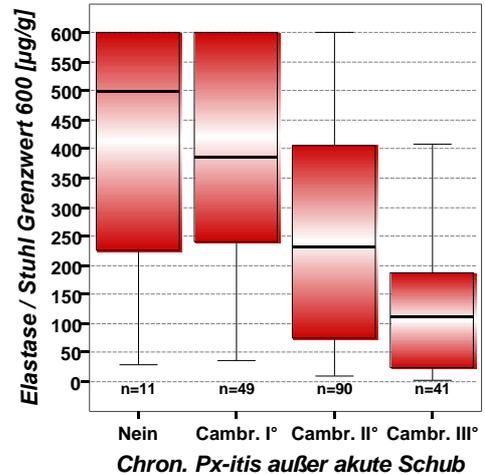
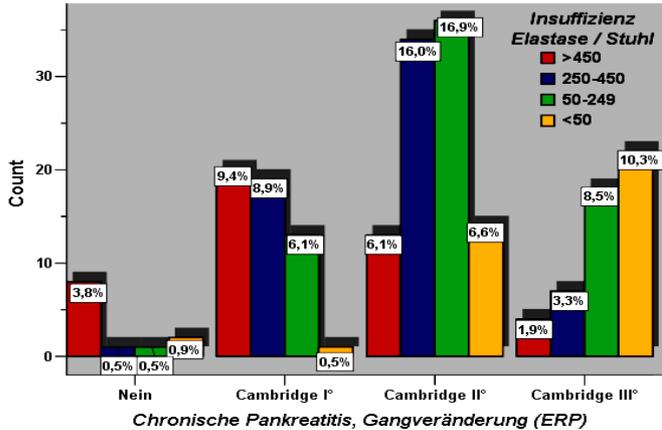
Diese Ergebnisse bestätigten sich in den jeweiligen Untergruppen für die chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen, der exokrinen Pankreasinsuffizienz und für die Untergruppen des Diabetes mellitus (s. Tabelle 31). In den Graphiken 15b und c wird auf die entzündlichen Pankreasgangveränderungen unter Berücksichtigung eines Graubereiches der Stuhlelastase (250-450 $\mu\text{g/g}$) eingegangen (siehe Einteilung unter 4.1.1.3.2).

Graphik 15: Gangveränderung (ERP) vs. Stuhl-Elastase

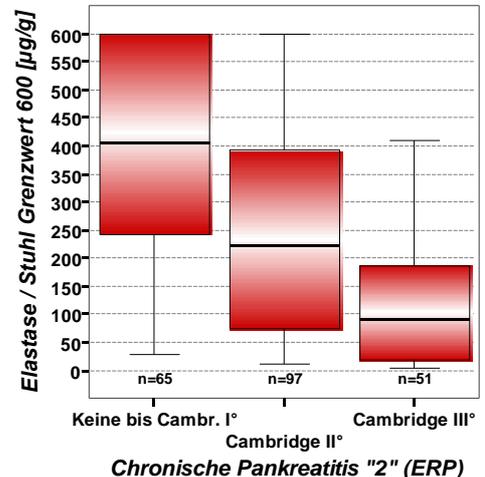
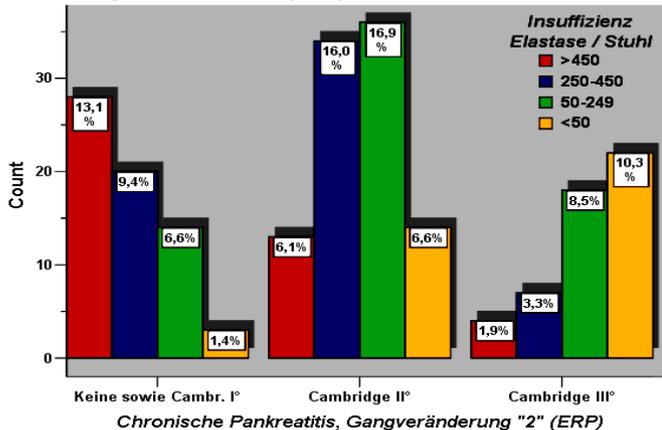


			Insuffizienz Elastase 1 / Stuhl				Total
			>200	150-200	100-149	<100	
Chronische Pankreatitis, Gangveränderung (ERP)	Nein	Count	9	1	0	2	12
		Expected Count	6,7	,9	,9	3,5	12,0
		% of Total	4,2%	,5%	,0%	,9%	5,6%
	Cambridge I°	Count	47	3	0	3	53
		Expected Count	29,6	4,0	4,0	15,4	53,0
		% of Total	22,1%	1,4%	,0%	1,4%	24,9%
	Cambridge II°	Count	51	6	10	30	97
		Expected Count	54,2	7,3	7,3	28,2	97,0
		% of Total	23,9%	2,8%	4,7%	14,1%	45,5%
	Cambridge III°	Count	12	6	6	27	51
		Expected Count	28,5	3,8	3,8	14,8	51,0
		% of Total	5,6%	2,8%	2,8%	12,7%	23,9%
Total		Count	119	16	16	62	213
		Expected Count	119,0	16,0	16,0	62,0	213,0
		% of Total	55,9%	7,5%	7,5%	29,1%	100,0%

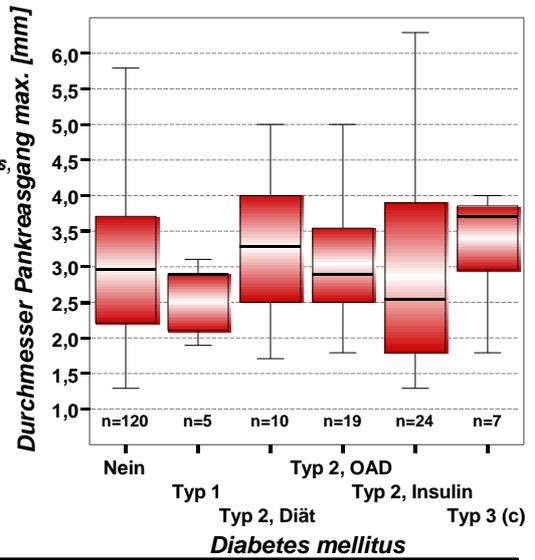
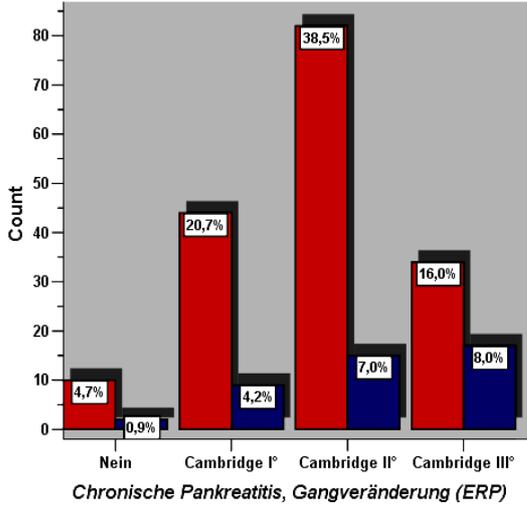
Graphik 15b: ERP vs. Elastase mit Graubereich



Graphik 15c: ERP (0+1°) vs. Elastase mit Graubereich

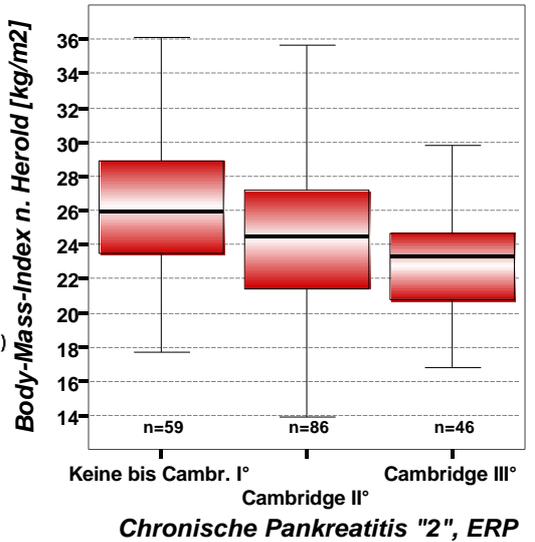
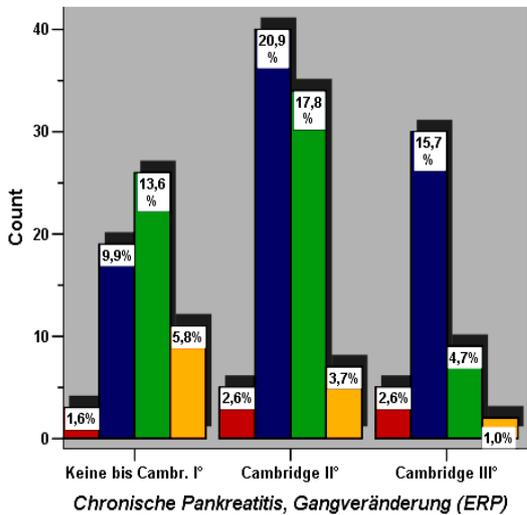


Graphik 16: cPxtitis (ERP) vs. Diabetes mellitus



		Chron. Pankreatitis, Gangveränderung "2" (ERP)			Total	
		Keine und Cambr. I°	Cambridge II°	Cambridge III°		
Diabetes mellitus, insulinpflichtig	Nein	Count	54	82	34	170
		Expected Count	51,9	77,4	40,7	170,0
		% of Total	25,4%	38,5%	16,0%	79,8%
	Ja	Count	11	15	17	43
		Expected Count	13,1	19,6	10,3	43,0
		% of Total	5,2%	7,0%	8,0%	20,2%
Total		Count	65	97	51	213
		Expected Count	65,0	97,0	51,0	213,0
		% of Total	30,5%	45,5%	23,9%	100,0%

Graphik 17: cPxtitis (ERP) vs. Body-Mass-Index



		Body-Mass-Index nach Herold				Total	
		Untergewicht (<18,5)	Normalgewicht (18,5-24,99)	Übergewicht (25-30)	Adipositas (>30)		
Chronische Pankreatitis "2" (ERP)	Keine bis Cambr. I°	Count	3	19	26	11	59
		Expected Count	4,0	27,5	21,3	6,2	59,0
		% of Total	1,6%	9,9%	13,6%	5,8%	30,9%
	Cambridge II°	Count	5	40	34	7	86
		Expected Count	5,9	40,1	31,1	9,0	86,0
		% of Total	2,6%	20,9%	17,8%	3,7%	45,0%
	Cambridge III°	Count	5	30	9	2	46
		Expected Count	3,1	21,4	16,6	4,8	46,0
		% of Total	2,6%	15,7%	4,7%	1,0%	24,1%
Total		Count	13	89	69	20	191
		Expected Count	13,0	89,0	69,0	20,0	191,0
		% of Total	6,8%	46,6%	36,1%	10,5%	100,0%

Die Problematik einer zunehmenden Maldigestion in Abhängigkeit von einer zunehmenden exokrinen Pankreasinsuffizienz bei der chronischen Pankreatitis zeigt sich in beeindruckender Weise zwischen den Parametern Body-Mass-Index (BMI) und Pankreasgangveränderung in der ERP ($p=0,001$ bzw. $0,002$). Diesbezüglich ist erwähnenswert, dass in Abhängigkeit von der Schwere einer Pankreasgangveränderung nicht nur ein niedriger Wert der Elastase-1 im Stuhl zu erwarten ist, sondern auch ein zunehmend niedrigerer BMI-Wert (s. Graphik 17). Signifikante Korrelationen liegen weiterhin zwischen Pankreasgangveränderungen in der ERP und dem Alter der Patienten ($p= 0,013$) dahingehend vor, dass es wie erwartet zu einer Zunahme dieses Erkrankungsbildes im Alter kommt.

Alle Daten dieser letzten Gruppe sind der abschließenden Graphik 18 sowie der Tabelle 31 zu entnehmen.

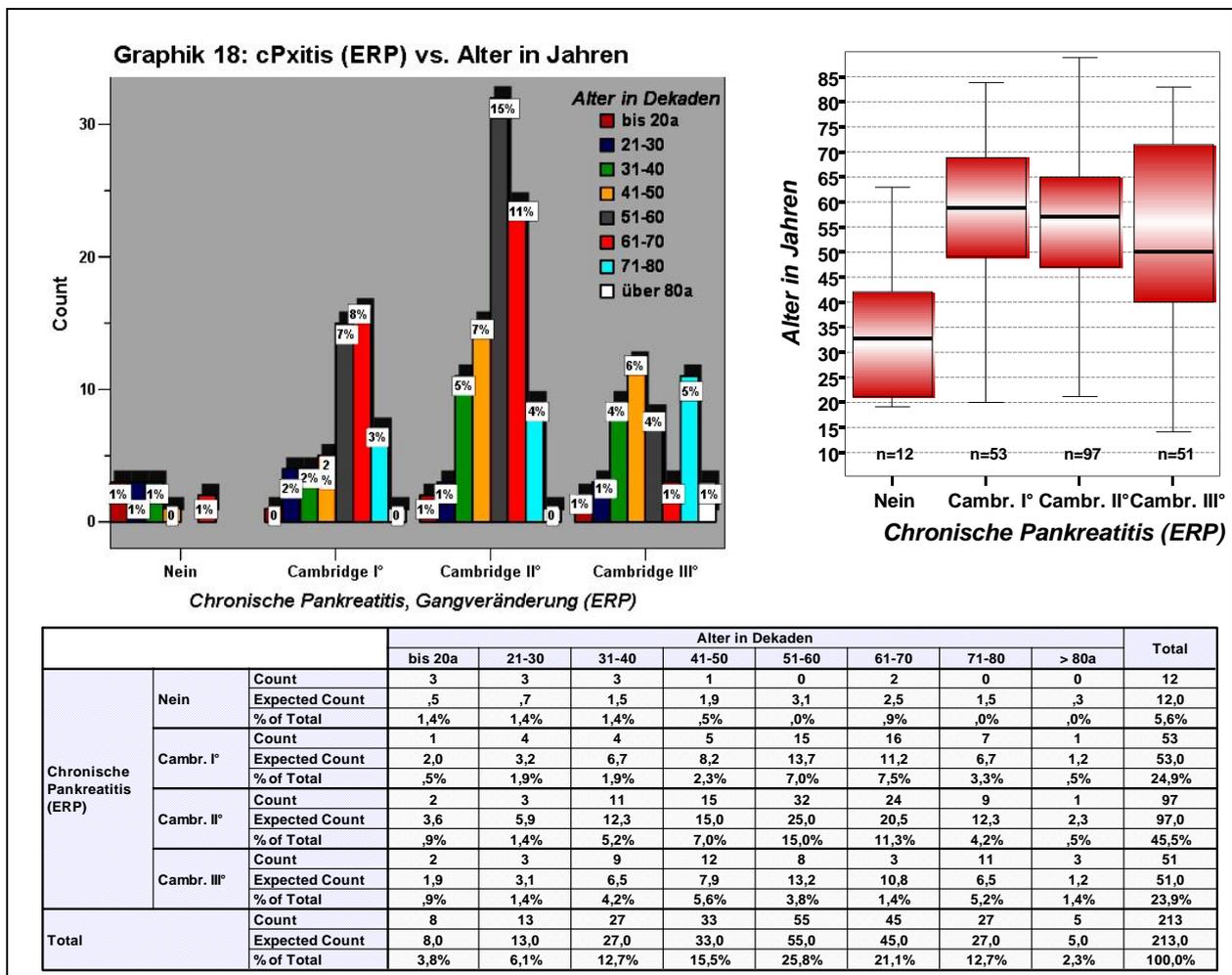
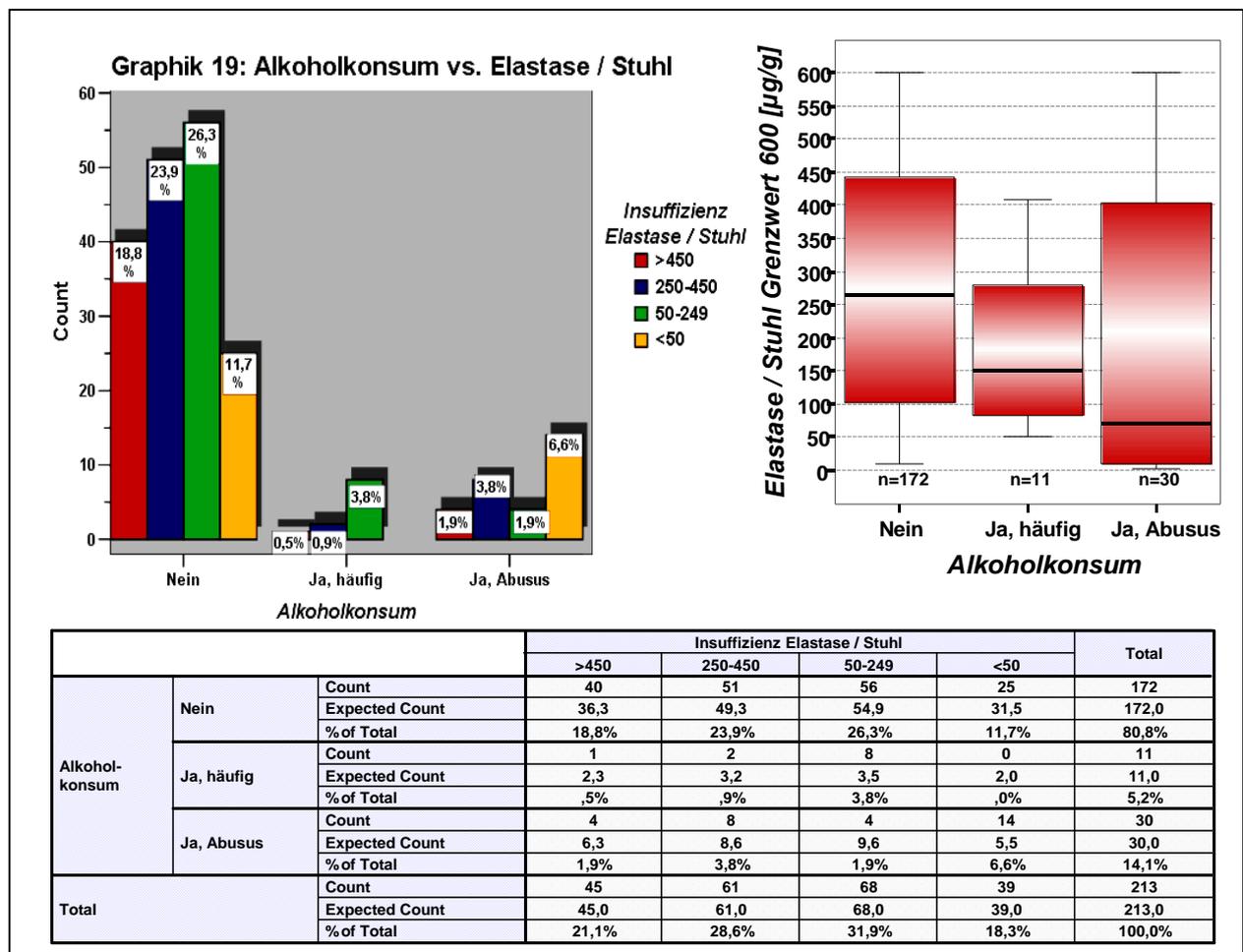


Tabelle 31: Korrelationen: Chronisch entzündliche Gangveränderungen in der ER(C)P vs. endo- und exokrine Pankreasinsuffizienz

		Testergebnis $p =$	
Chronische Pankreatitis/ERP	vs	Diabetes mellitus	0,029
Chronische Pankreatitis/ERP	vs	Insuffizienz Elastase (1)	<0,001
Chronische Pankreatitis/ERP	vs	Insuffizienz Elastase (2)	<0,001
Chronische Pankreatitis/ERP 2	vs	Insuffizienz Elastase (1)	<0,001
Chronische Pankreatitis/ERP 2	vs	Insuffizienz Elastase (2)	<0,001
Chronische Pankreatitis/ERP	vs	Body-Mass-Index	0,001

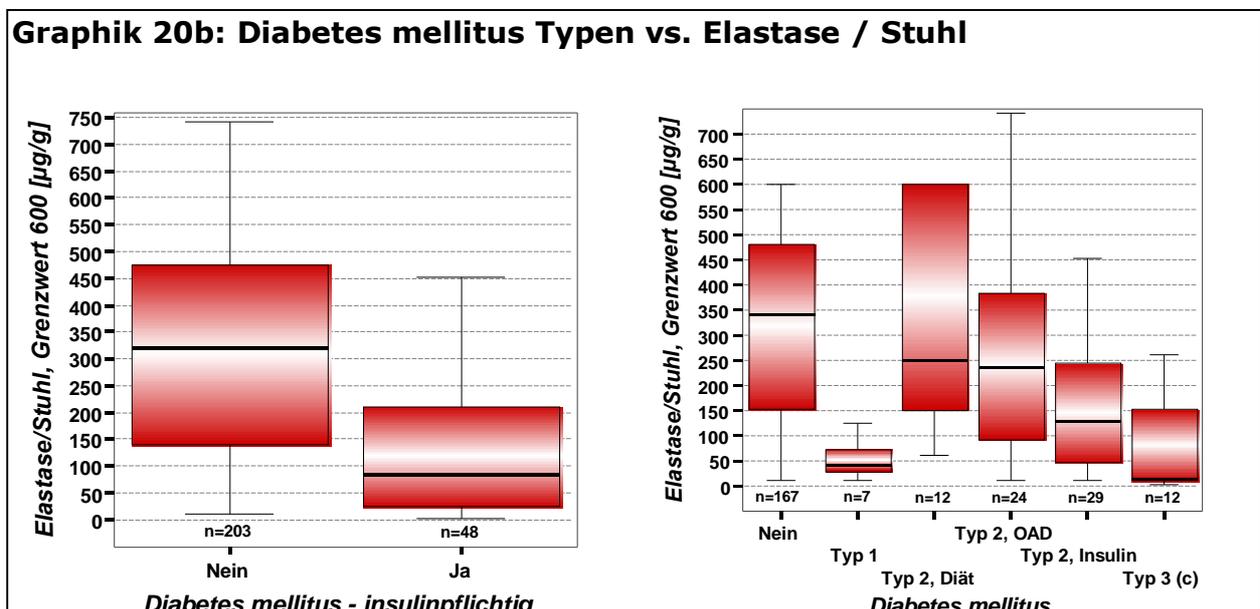
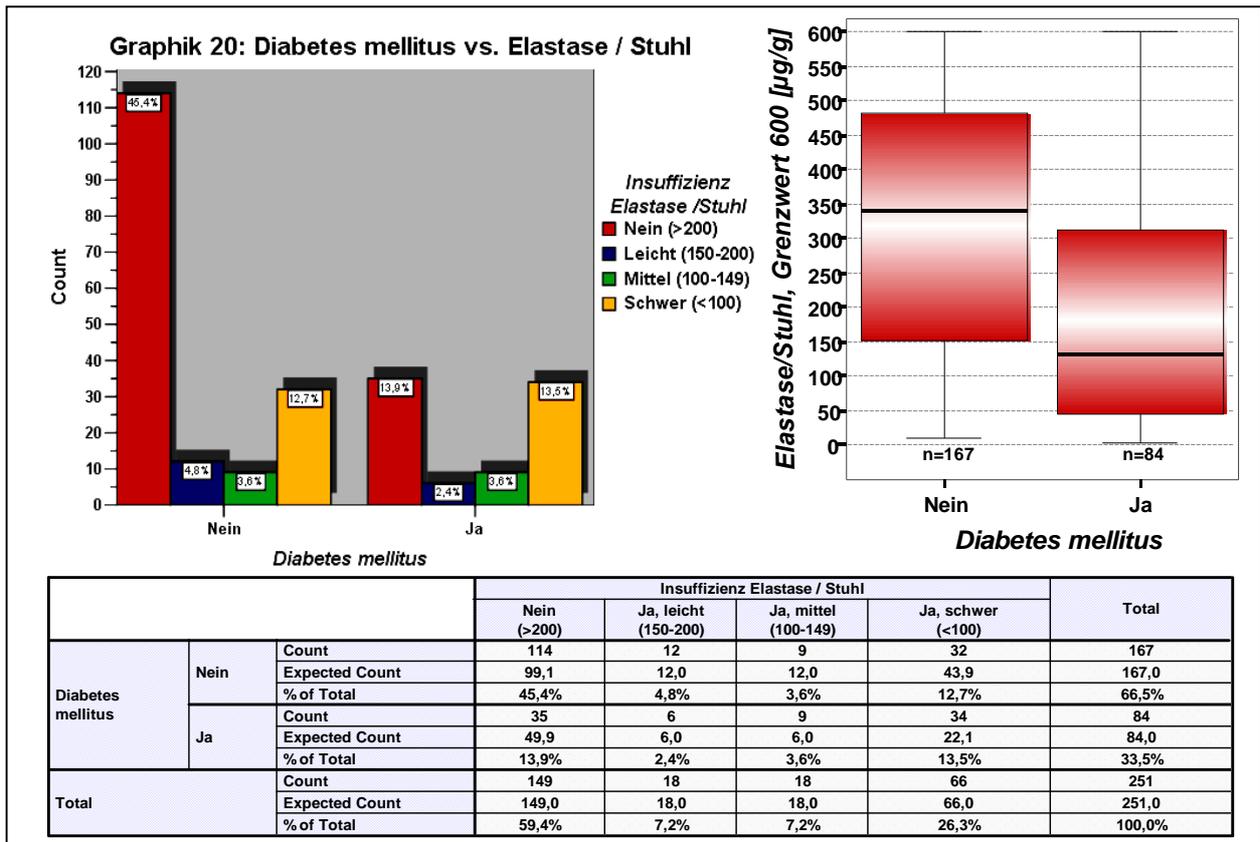
Chronische Pankreatitis/ERP 2	vs	Body-Mass-Index	0,002
Chronische Pankreatitis/ERP	vs	Alter in Dekaden	0,013
Chronische Pankreatitis/ERP 2	vs	Alter in Dekaden	0,007
C2-Abusus	vs	Chronische Pankreatitis/ERP	0,001
C2-Abusus	vs	Chronische Pankreatitis/ERP 2	<0,001
C2-Abusus	vs	Insuffizienz Elastase (1)	0,058 n.s.
C2-Abusus	vs	Insuffizienz Elastase (2/<50)	<0,001
C2-Abusus	vs	Diabetes mellitus	0,007
C2-Abusus	vs	Diabetes mell. insulinpflichtig	0,026
Insuffizienz Elastase (1)	vs	Diabetes mellitus	0,002

In diesem Patientengut zeigt sich nicht nur eine signifikante Korrelation zwischen vermehrtem Alkoholkonsum und chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen (s.o.), sondern auch zwischen vermehrtem Alkoholkonsum auf der einen Seite und einer exo- sowie endokrinen Pankreasinsuffizienz im Sinne einer reduzierten Stuhlelastase und Vorhandensein bzw. Ausbildung eines Diabetes mellitus auf der anderen. Auch diese Zusammenhänge werden in der Graphik 19 näher veranschaulicht.



Abschließend wurde in dieser Gruppe großes Augenmerk auf den direkten Vergleich der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz gerichtet. Hier zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Diabetikern und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ($p=0,002$). Dieser Umstand, der auch in zahlreichen Studien bereits belegt wurde, unterstreicht abermals die enge Beziehung zwischen einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz. Ob die exokrine

Insuffizienz die endokrine bedingt oder umgekehrt oder ob bei dieser Konstellation eine chronisch entzündliche Parenchymzerstörung letztlich zu einem kompletten Funktionsausfall der Bauchspeicheldrüse führt, kann auch anhand dieser Zahlen nicht abschließend geklärt werden. In der Diskussion der Ergebnisse wird darauf noch ausführlich eingegangen werden. Graphik 20 stellt exemplarisch den Zusammenhang beider Parameter genauer dar. Graphik 20b führt die verschiedenen Diabetes mellitus Typen in Beziehung zur Stuhl-Elastase auf. Dabei zeigt sich, dass vor allem die Diabetiker vom Typ 1- und Typ 3-, hier überwiegend der pankreoprive Typ, eine exokrine Pankreasinsuffizienz vorweisen. Aber auch die insulinpflichtigen Diabetiker vom Typ 2 sind davon betroffen.



4.2.2.1.2 KLINISCH DEFINIERTE CHRONISCHE PANKREATITIS VS. ENDO- UND EXOKRINE PANKREASINSUFFIZIENZ

Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass sich die chronische Pankreatitis nicht allein nur aufgrund von morphologischen Veränderungen definieren lässt, wurde - um ein klinisches Korrelat zu erhalten - in einer weiteren Untergruppe neben den entzündlichen Gangveränderungen in der ERP auch die exokrine Funktion mittels Elastasebestimmung im Stuhl sowie das Vorhandensein von Oberbauchschmerzen in der Anamnese für die Definition einer chronischen Pankreatitis berücksichtigt. Die weitere Rationale der Untergruppenbildung ist in Kapitel 4.1.1.3.3 bereits erläutert worden.

Eine erste grob orientierende Zusammenfassung gibt Tabelle 32. Dabei gilt weiterhin ein Korrelationswert $< 0,05$ als signifikant, ein Korrelationswert $< 0,001$ als hochsignifikant und ein Korrelationswert $\geq 0,05$ als statistisch nicht signifikant. Übersicht 3 dient als Orientierung.

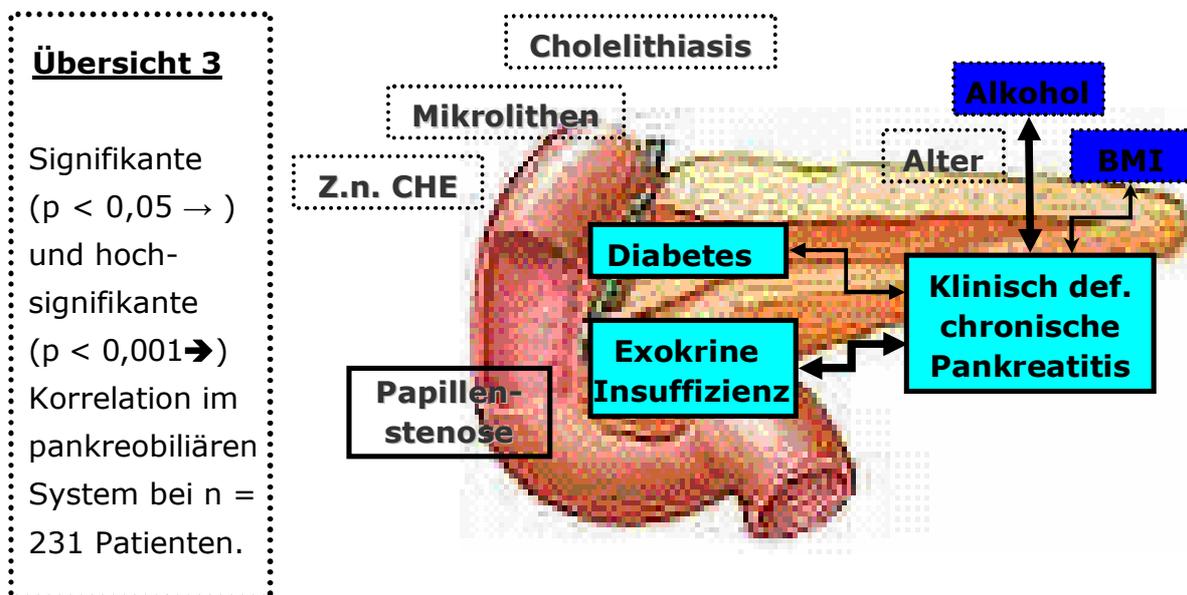


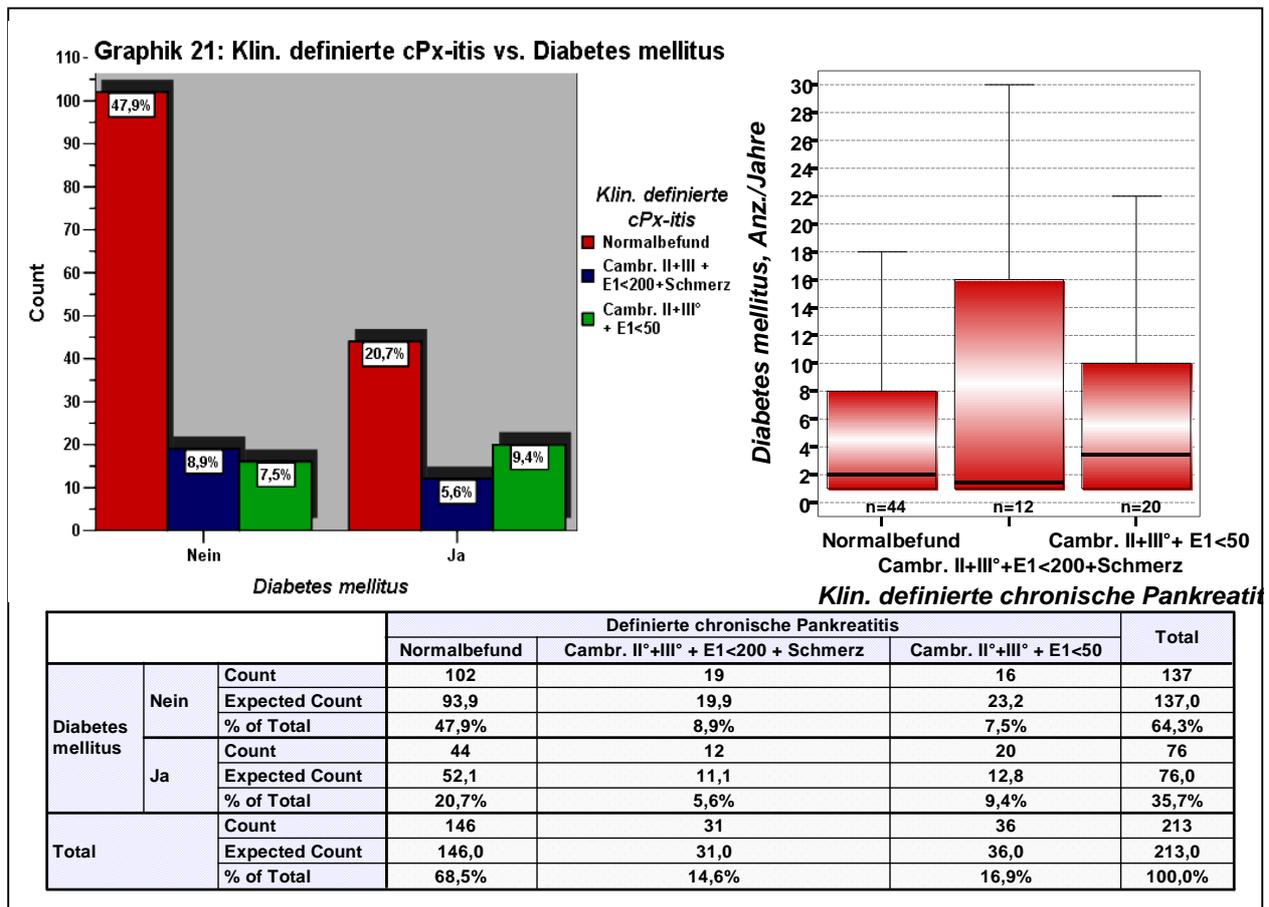
Tabelle 32: Korrelationen: Klinisch definierte chronische Pankreatitis vs. Pankreopathie

		Testergebnis $p =$	
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Diabetes mellitus	0,017
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Diabetes mellitus	0,005
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Diabetes mellitus ja/nein	0,026
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Diabetes mellitus ja/nein	0,010
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Diabetes, insulinpflichtig	<0,001
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Diabetes, insulinpflichtig	0,001
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Insuffizienz Elastase 1/Stuhl	<0,001
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Neoplasie	0,033
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Body-Mass-Index	0,002
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Body-Mass-Index	0,003
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	C2-Abusus	<0,001
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	C2-Abusus	0,010
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Alter in Dekaden	0,106 n.s.

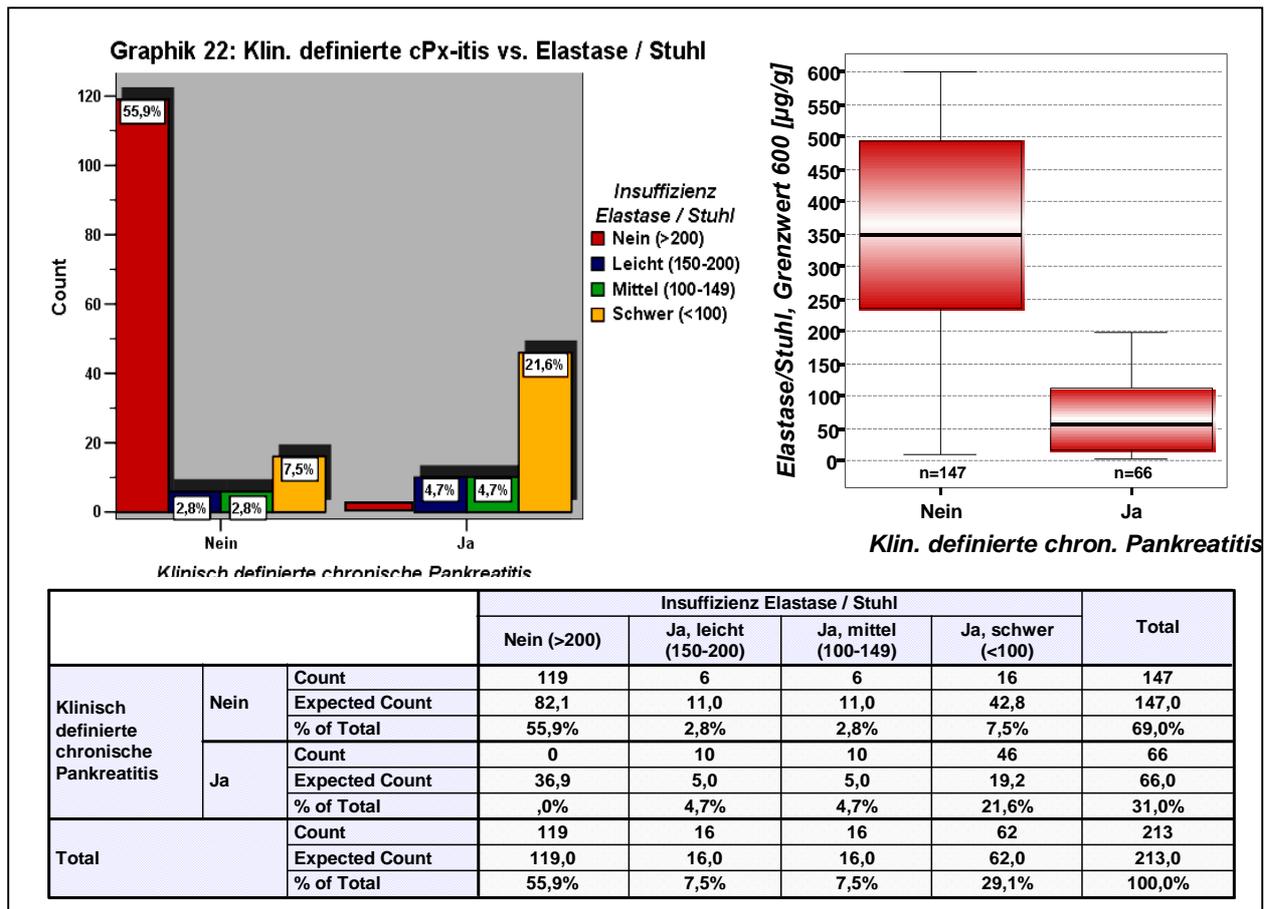
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Alter in Dekaden	0,127 n.s.
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Geschlecht	0,301 n.s.
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Geschlecht	0,438 n.s.
Klin. def. chr. Pankreatitis 1	vs	Pankreas divisum	0,745 n.s.
Klin. def. chr. Pankreatitis 2	vs	Pankreas divisum	0,744 n.s.

Auch hier kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer exokrinen wie auch endokrinen Pankreasinsuffizienz und einer klinisch definierten chronischen Pankreatitis festgestellt werden. Denn wie bereits bei den chronisch entzündlichen Gangveränderungen in der ERP beobachtet wurde, lässt sich auch hier die klinisch definierte chronische Pankreatitis nicht nur mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz ($p < 0,001$) korrelieren, sondern auch mit der Gruppe der Diabetiker ($p = 0,017$), wie die Graphiken 21 und 22 verdeutlichen.

In Bezug auf die endokrine Pankreasinsuffizienz gilt der Zusammenhang sowohl für die Gesamtgruppe der Diabetiker (Ja/Nein) ($p = 0,010$) als auch für die insulinpflichtigen Diabetiker ($p < 0,001$).



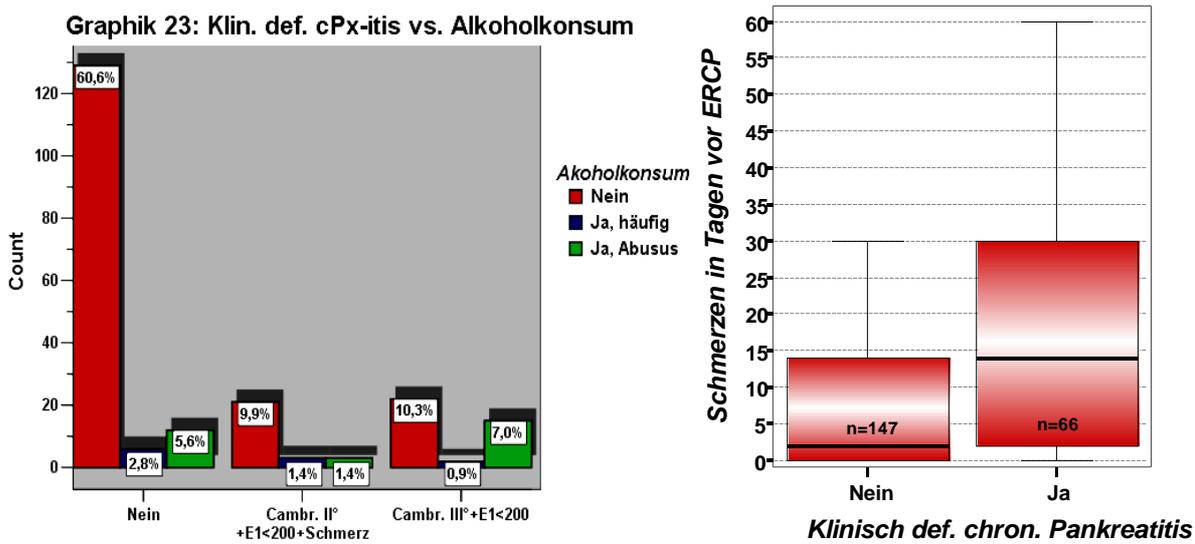
Weitere signifikante Zusammenhänge liegen bei der klinisch definierten chronischen Pankreatitis einerseits und dem angegebenen Alkoholabusus ($p < 0,001$), dem Body-Mass-Index in Form eines signifikanten Untergewichts ($p = 0,002$) sowie dem Vorhandensein einer Pankreasneoplasie ($p = 0,033$) andererseits vor.



Die Berechnungen der übrigen Parameter bezogen auf die klinisch definierte chronische Pankreatitis (2 und 3) brachten keine weiteren Erkenntnisse. Im Folgenden wurde daher nochmals auf den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und dem angegebenen Alkoholabusus in Bezug auf die klinisch definierte Pankreatitis eingegangen. Denn in diesem Patientengut stechen sowohl die Normal- bis Untergewichtigen Patienten im Fall des Body-Mass-Index, als auch die Alkoholkranken erneut in der Gruppe der drittgradig, schweren Pankreatitis signifikant hervor, was in den beiden Graphiken 23 und 24 exemplarisch veranschaulicht wird. Dieses könnte mit der Lehrmeinung erklärt werden, dass ein chronischer Alkoholabusus eine chronische Pankreatitis unterhält und dass die Patienten im Rahmen einer schweren Organschädigung durch eine Maldigestion zunehmend an Gewicht verlieren.

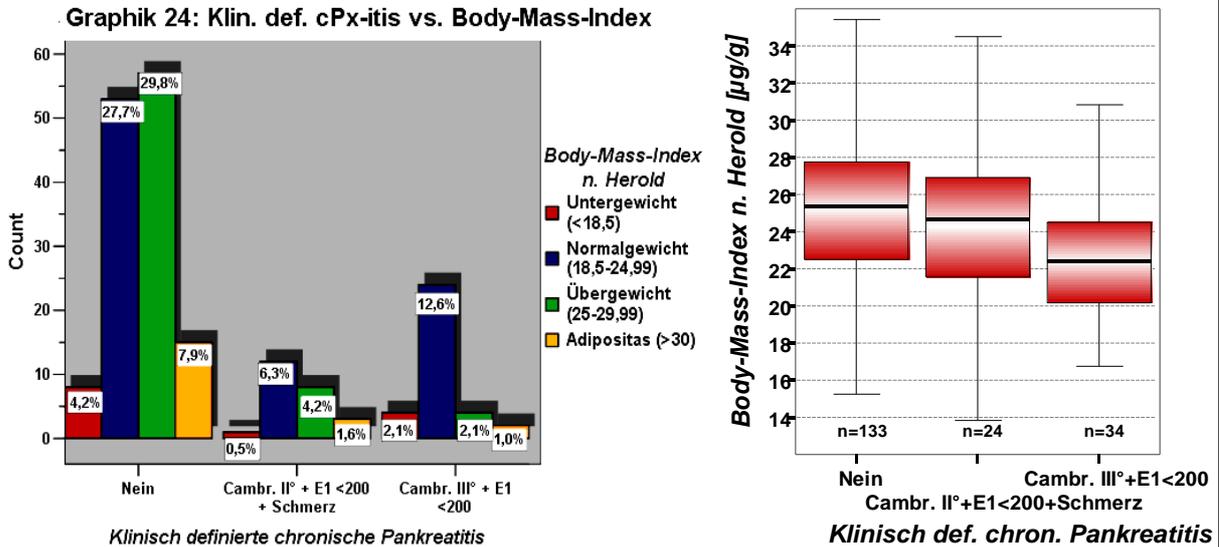
Statistisch als nicht signifikant erweisen sich zumindest in dieser Konstellation die Gruppen aller klinisch definierten chronischen Pankreatitiden (1-2) auf der einen Seite mit dem Alter ($p=1,106$ bzw. $0,127$), dem Vorliegen eines Pankreas divisums ($p=0,745$ bzw. $0,744$) sowie in Bezug auf eine mögliche Geschlechtsverteilung ($p=0,301$ bzw. $0,301$) auf der anderen Seite. Damit ist die klinisch definierte Pankreatitis weder geschlechts- noch altersabhängig und auch ein Pankreas divisum scheint nicht mit einer klinisch definierten chronischen Pankreatitis assoziiert zu sein.

Graphik 23: Klin. def. cPx-itis vs. Alkoholkonsum



			Akoholkonsum			Total
			Nein	Ja, häufig	Ja, Abusus	
Klinisch definierte chronische Pankreatitis	Nein	Count	129	6	12	147
		Expected Count	118,7	7,6	20,7	147,0
		% of Total	60,6%	2,8%	5,6%	69,0%
	Cambr. II° + E1 < 200 + Schmerz	Count	21	3	3	27
		Expected Count	21,8	1,4	3,8	27,0
		% of Total	9,9%	1,4%	1,4%	12,7%
	Cambr. III° + E1 < 200	Count	22	2	15	39
		Expected Count	31,5	2,0	5,5	39,0
		% of Total	10,3%	,9%	7,0%	18,3%
Total	Count	172	11	30	213	
	Expected Count	172,0	11,0	30,0	213,0	
	% of Total	80,8%	5,2%	14,1%	100,0%	

Graphik 24: Klin. def. cPx-itis vs. Body-Mass-Index



			Body-Mass-Index nach Herold				Total
			Untergewicht (<18,5)	Normalgewicht (18,5-24,99)	Übergewicht (25-30)	Adipositas (>30)	
Klinisch definierte chronische Pankreatitis	Nein	Count	8	53	57	15	133
		Expected Count	9,1	62,0	48,0	13,9	133,0
		% of Total	4,2%	27,7%	29,8%	7,9%	69,6%
	Cambr. II° + E1 < 200 + Schmerz	Count	1	12	8	3	24
		Expected Count	1,6	11,2	8,7	2,5	24,0
		% of Total	,5%	6,3%	4,2%	1,6%	12,6%
	Cambr. III° + E1 < 200	Count	4	24	4	2	34
		Expected Count	2,3	15,8	12,3	3,6	34,0
		% of Total	2,1%	12,6%	2,1%	1,0%	17,8%
Total	Count	13	89	69	20	191	
	Expected Count	13,0	89,0	69,0	20,0	191,0	
	% of Total	6,8%	46,6%	36,1%	10,5%	100,0%	

4.2.2.2 KORRELATIONEN PANKREATOPATHIE VS. PAPILLENERKRANKUNGEN

4.2.2.2.1 CHRONISCH ENTZÜNDLICHE GANGVERÄNDERUNGEN IN DER ER(C)P VS. PAPILLENERKRANKUNGEN

Der Theorie folgend, dass sich Abflussbehinderungen im Bereich der Papilla vateri negativ auf das Gallenwegsystem auswirken können, wurden in einem zweiten Schritt weitere Berechnungen im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen einer Abflussstörung ausgehend von der Papilla vateri und Veränderungen im Pankreasgangsystem laut ER(C)P-Auswertung angestellt. Übersicht 4 dient als erste Orientierung.

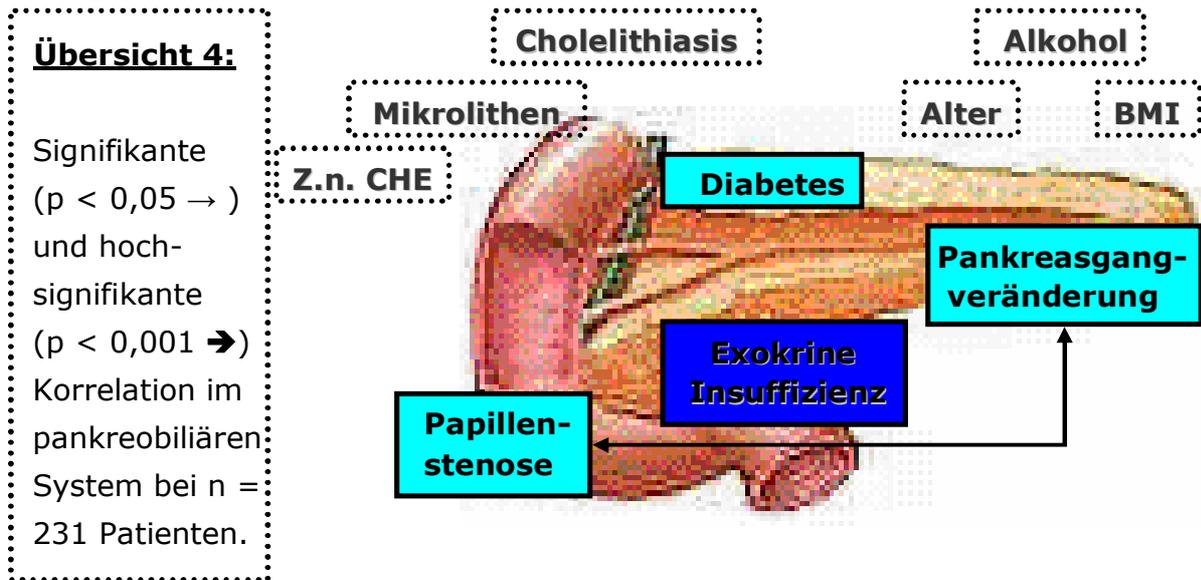


Tabelle 33: Korrelationen: chronische Pankreatitis (ERP) vs. Papillenerkrankungen

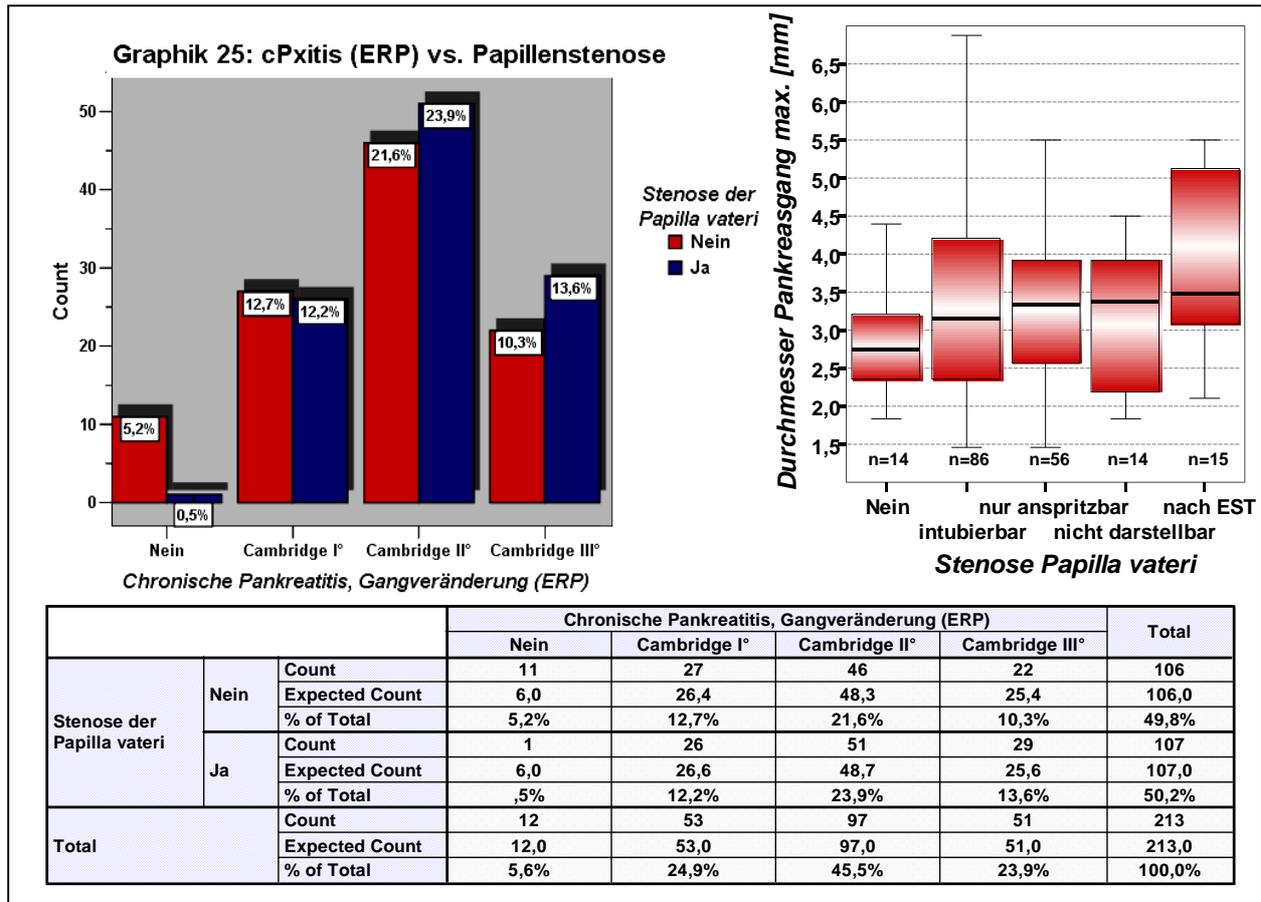
		Testergebnis $p =$
Akute Pankreatitis/ERP	vs	Papillitis
		<0,001
Chron. Pankreatitis/ERP	vs	Papillenstenose
		0,006
Chron. Pankreatitis/ERP	vs	Papillenstenose Ja/Nein
		0,047
c-Pxitis/ERP – akute Pxitis	vs	Papillenstenose
		0,007
c-Pxitis/ERP – akute Pxitis	vs	Papillenstenose Ja/Nein
		0,035
Akute Pankreatitis/ERP	vs	Papillenstenose
		0,070 n.s.
Diabetes mellitus	vs	Papillenstenose
		0,117 n.s.
Diabetes mellitus, insulinpflichtig	vs	Papillenstenose
		0,092 n.s.
Insuffizienz Elastase	vs	Papillenstenose Ja/Nein
		0,374 n.s.
Neoplasie	vs	Papillenstenose
		0,215 n.s.
Insuffizienz Elastase	vs	Neoplasie
		0,137 n.s.
Insuffizienz Elastase	vs	Divertikel, parapapillär
		0,395 n.s.
Chron. Pankreatitis/ERP	vs	Divertikel, parapapillär
		0,086 n.s.
Chron. Pankreatitis/ERP 2	vs	Divertikel, parapapillär
		0,050 n.s.

In diesem Kapitel finden sich signifikante Korrelationen zwischen der Gruppe der Pankreasgangveränderungen in der ERP und dem Vorliegen einer Papillenstenose ($p=0,006$) bzw. der Untergruppe der Papillenstenose Ja/Nein ($p=0,047$). Zudem weist eine vorliegende Pankreasgangschädigung einen deutlichen Zusammenhang mit einem vorliegenden parapapillären Duodenaldivertikel auf, welches sich

aber - vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl der Divertikelerkrankten - als statistisch nicht signifikant zeigt ($p=0,050$ bzw. $0,086$).

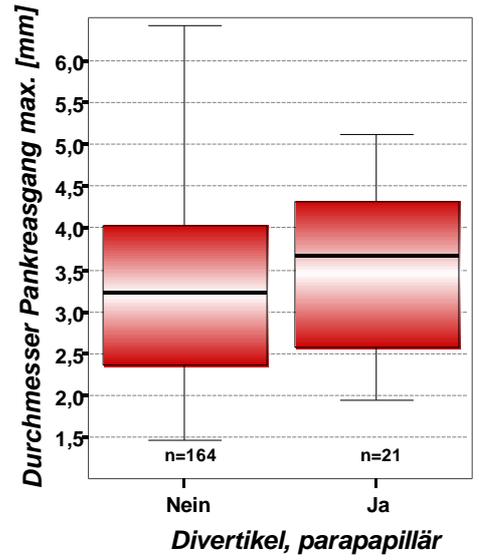
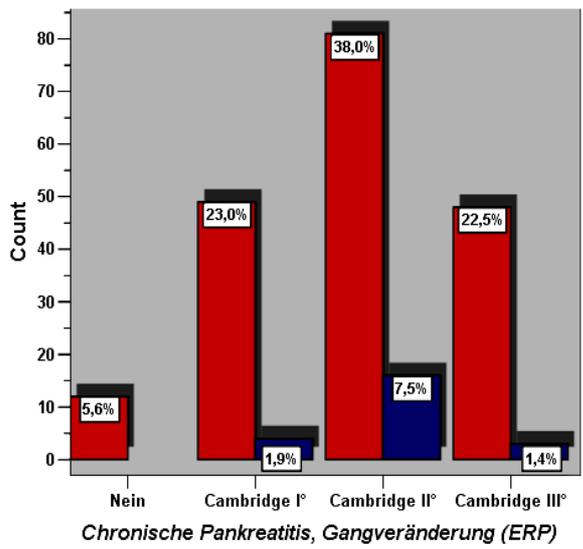
Die Tatsache, dass auch das Pankreasgangsystem durch eine chronische Druckerhöhung aufgrund einer papillennahen Abflussstörung auf Dauer Schaden nehmen kann, wird in den Graphiken 25 und 26 veranschaulicht.

Bei der Prüfung der übrigen Variablen für das Vorliegen einer exokrinen oder endokrinen Insuffizienz bzw. der Häufung an Neoplasien auf der einen Seite gegenüber einer Abflussstörung durch ein Duodenaldivertikel oder eine Papillenstenose auf der anderen Seite ist kein weiterer signifikanter Zusammenhang erkennbar (s. Tabelle 33).



Lässt sich abschließend die akute Pankreatitis in diesem Patientengut nur annähernd mit einer Papillenstenose in Verbindung bringen ($p=0,070$), korreliert sie doch signifikant mit dem Vorliegen einer Papillitis ($p<0,001$), sei es sekundär induziert aufgrund einer vom Pankreaskopf ausgehenden Entzündung oder aufgrund eines möglichen Gallensteinabgangs.

Graphik 26: cPx-itis (ERP) vs. Divertikel, parapapillär



		Chronische Pankreatitis "2", Gangveränderung (ERP)			Total	
		Keine und Cambr. I°	Cambridge II°	Cambridge III°		
Divertikel, parapapillär	Nein	Count	61	81	48	190
		Expected Count	58,0	86,5	45,5	190,0
		% of Total	28,6%	38,0%	22,5%	89,2%
	Ja	Count	4	16	3	23
		Expected Count	7,0	10,5	5,5	23,0
		% of Total	1,9%	7,5%	1,4%	10,8%
Total		Count	65	97	51	213
		Expected Count	65,0	97,0	51,0	213,0
		% of Total	30,5%	45,5%	23,9%	100,0%

4.2.2.2.2 KLINISCH DEFINIERTE CHRONISCHE PANKREATITIS VS. PAPILLENERKRANKUNGEN

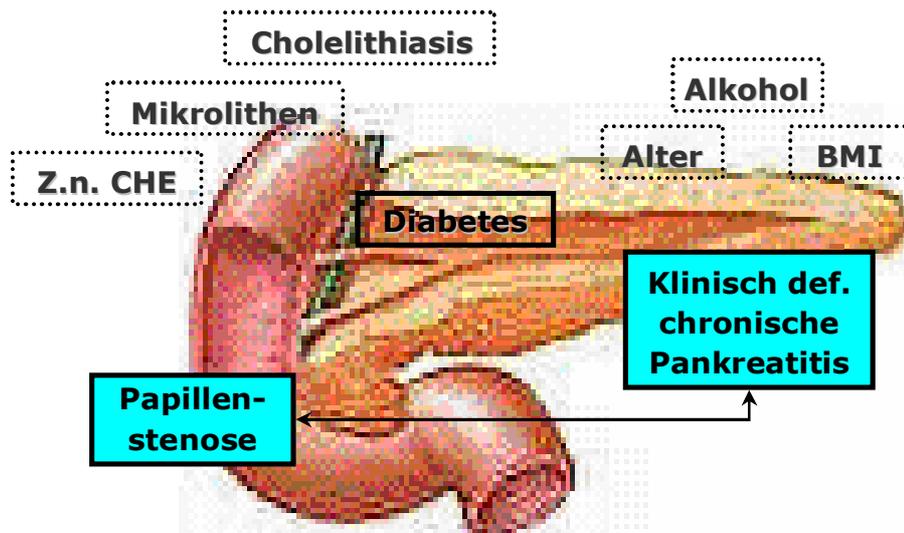
Um die rein morphologische Diagnose der chronischen Pankreatitis durch ein klinisches Korrelat zu untermauern, wurde weiterhin der Zusammenhang zwischen Papillenerkrankungen und der klinisch definierten chronischen Pankreatitis untersucht. Dazu wurde – wie in Kapitel 4.1.1.3.3. dargestellt - die Gruppe der chronisch entzündlichen Gangveränderungen in weitere Subpopulationen eingeteilt. Tabelle 34 sowie Übersicht 5 geben dazu einen ersten Überblick.

Tabelle 34: Korrelationen: klinisch definierte chronische Pankreatitis vs. Papillenerkrankungen (s. Einteilung 4.1.1.3.3)

			Testergebnis p =
Klin. definierte Pankreatitis 1	vs	Papillenstenose	0,040
Klin. def. Pankreatitis 1 Ja/Nein	vs	Papillenstenose Ja/Nein	0,043
Klin. definierte Pankreatitis 2	vs	Papillenstenose	0,131 n.s.
Klin. definierte Pankreatitis 2	vs	Papillenstenose Ja/Nein	0,009
Klin. def. Pankreatitis 2 Ja/Nein	vs	Papillenstenose Ja/Nein	0,005
Klin. definierte Pankreatitis 1	vs	Papillitis	0,483 n.s.
Klin. definierte Pankreatitis 1	vs	Duodenaldivertikel, parapapillär	0,105 n.s.

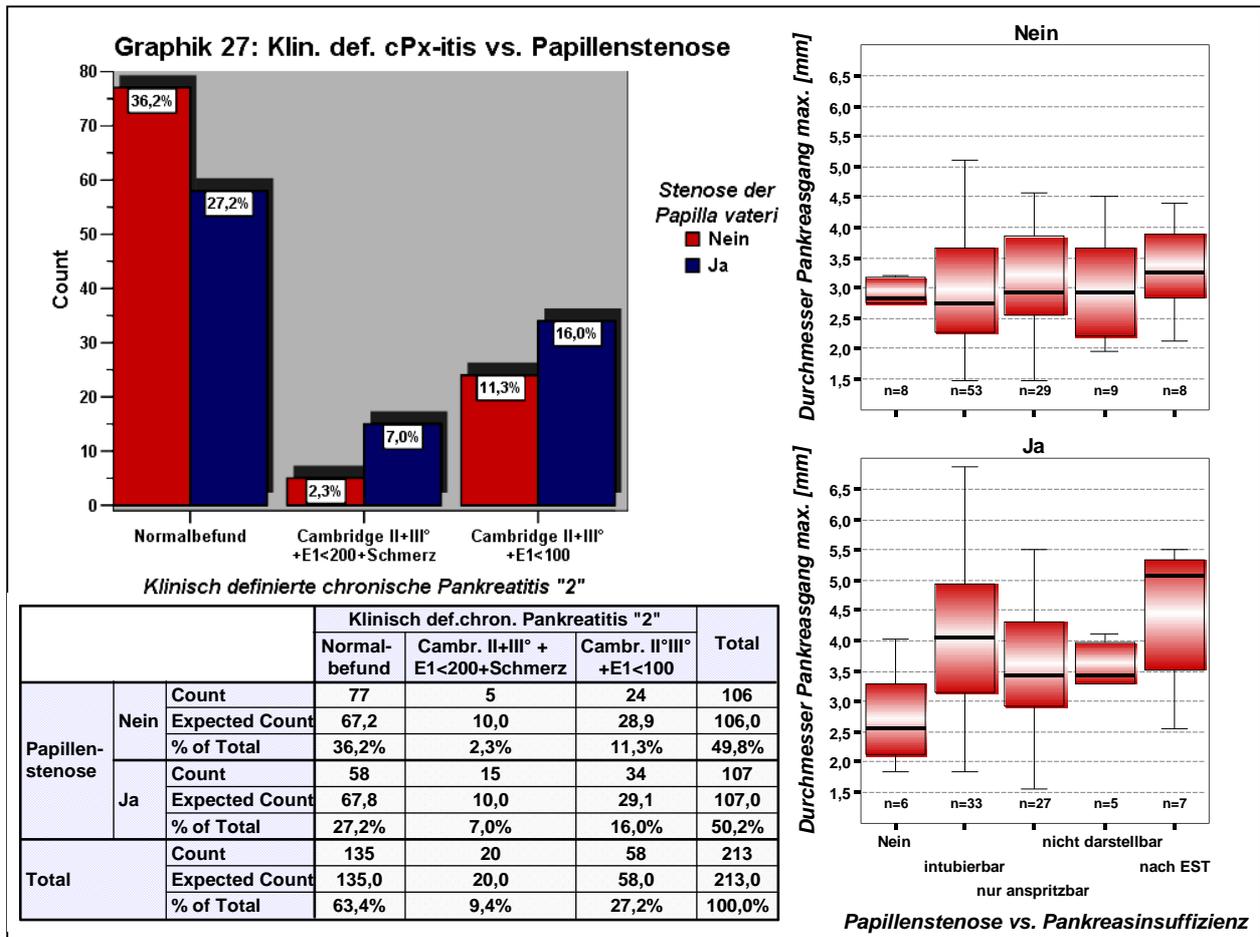
Übersicht 5

Signifikante
($p < 0,05 \rightarrow$)
und hoch-
signifikante
($p < 0,001 \rightarrow$)
Korrelation im
pankreobiliären
System bei $n =$
231 Patienten.



Bei der Prüfung der Variablen klinisch definierte chronische Pankreatitis versus der Gruppe aller Papillenerkrankungen entsprechen die Erkenntnisse im Wesentlichen denen aus dem Vergleich mit den chronisch entzündlichen Gangveränderungen. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer klinisch definierten chronischen Pankreatitis bzw. deren Untergruppe mit einer Papillenstenose ($p=0,040$) sowie der Papillenstenose Ja/Nein ($p=0,043$ bzw. $0,009$ und $0,005$). Dieses wiederum unterstreicht die Theorie, dass nicht nur das Pankreasgangsystem bei Abflussstörungen im Bereich der Papilla Vateri durch eine chronische Druckerhöhung („Sekretion gegen Hindernisse“) auf Dauer Schaden nimmt, sondern auch klinisch in Form von Schmerzangaben und Maldigestion durch exokrinen Pankreasfunktionsverlust zum Tragen kommt. Diese Zusammenhänge werden in der Graphik 27 nochmals

veranschaulicht. Hier wird im dazugehörigen Boxplot *Papillenstenose vs. Durchmesser Pankreasgang* zudem noch zwischen Pankreasinsuffizienz Nein (oberer Blot) bzw. Ja (unterer Blot) differenziert.

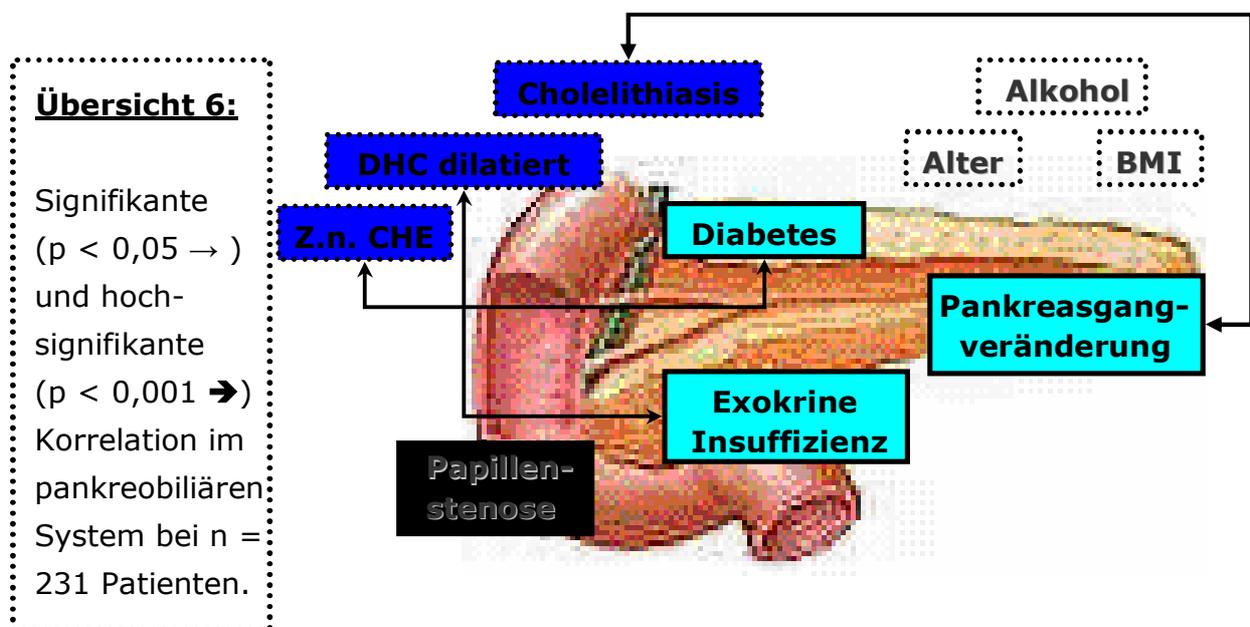


Im Übrigen findet sich kein weiterer direkter Zusammenhang, der sich statistisch mit der klinisch definierten chronischen Pankreatitis korrelieren lässt, insbesondere besteht kein Zusammenhang mit einer Papillitis ($p=0,170$) oder dem Vorhandensein eines parapapillären Divertikels ($p=0,105$).

4.2.3 KORRELATION BILIOPANKREATISCHER ERKRANKUNGEN

4.2.3.1 CHRONISCH ENTZÜNDLICHE PANKREASGANGVERÄNDERUNGEN IN DER ERCP VS. CHOLEPATHIE

Angeregt durch Veröffentlichungen von Untersuchungen zum feingeweblichen Aufbau der Papilla Vateri erschien es interessant, die von Hansjörg Födisch aus den Siebziger Jahren gezeigten Ergebnisse nachzuvollziehen. Die damals getroffenen Aussagen über funktionell-anatomische Zusammenhänge im System der abführenden Gallenwege sowie der Bauchspeicheldrüse beruhten auf der Untersuchung von 500 - dem Obduktionsgut wahllos entnommenen - Papillen sowie auf weiteren 18 chirurgisch-operativ entnommenen Papillenkeilexidaten¹²⁷. Bereits damals wurde darauf hingewiesen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Cholelithiasis und den in der Sektion gefundenen Pankreasparenchymzerstörungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis geben muss. Eine erste grob orientierende Zusammenfassung über die Zusammenhänge gibt Übersicht 6 sowie Tabelle 35.



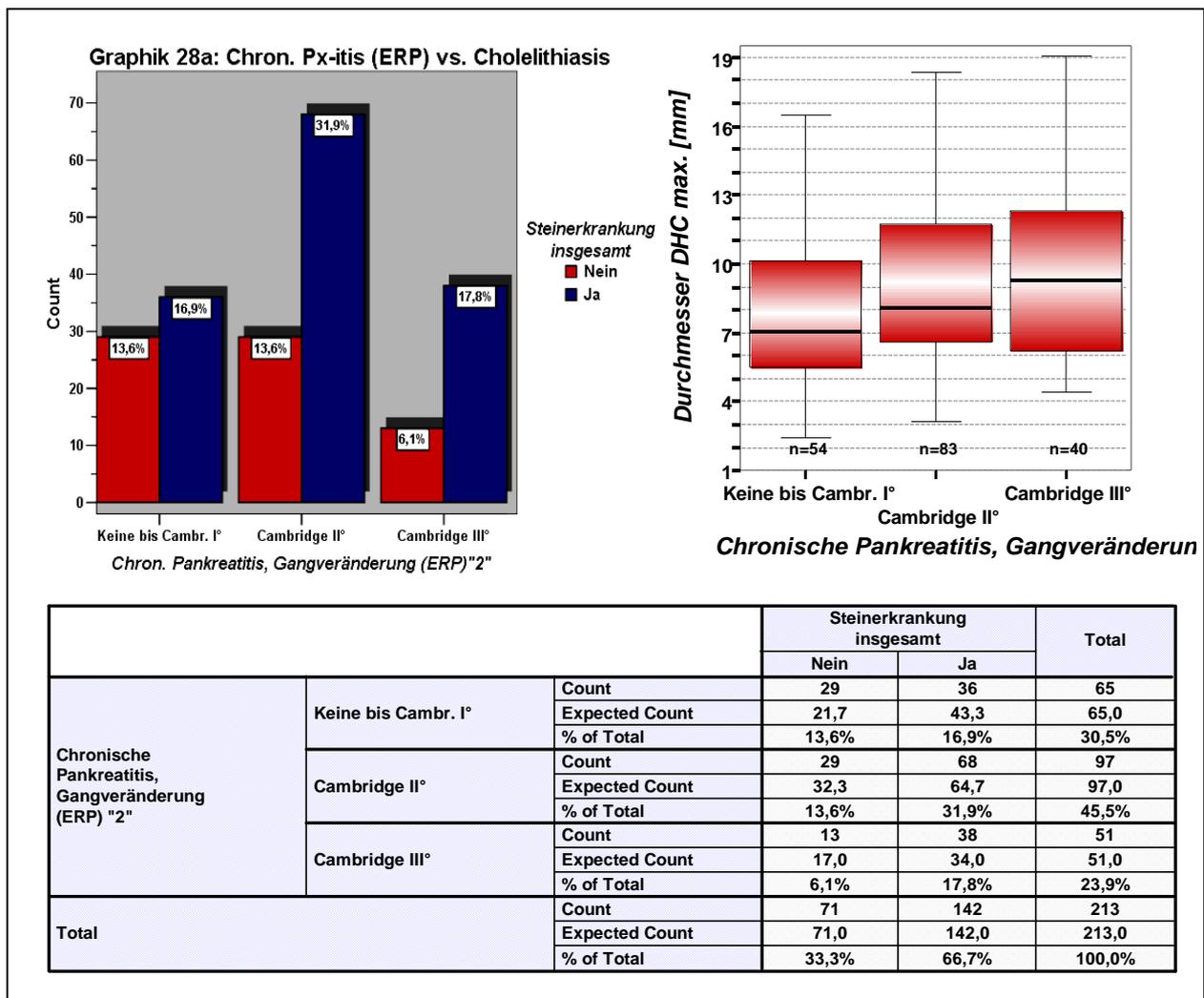
Insgesamt waren Bilddokumentationen von 213 Patienten komplett auswertbar. Es lässt sich feststellen, dass eine Steinerkrankung tendenziell zu einer Pankreasgangveränderung in der ERP führt, doch zeigen die Ergebnisse - zumindest auf den ersten Blick - keine exakt signifikanten Zusammenhänge ($p=0,059$). Geht man allerdings in die Untergruppe „Chronische Pankreatitis / Gangveränderung (ERP) „Ja/Nein“ besteht immerhin in 50% der Fälle eine Cholelithiasis (s. Graphik 28a/b). Die Pankreatogramme von Gallensteinpatienten zeigen daher deutlich häufiger chronisch entzündliche Veränderungen als die der übrigen Patienten ($p=0,021$). Darüber hinaus ist festzuhalten, dass bei Pankreasgangveränderungen tendenziell ein dilatierter Gallengang (DHC) vorliegt, doch zeigen die Ergebnisse hier ebenfalls keine exakte Signifikanz

¹²⁷ Becker V, Stolte M: Funktionelle Morphologie. In: Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 133-149, Enke-Verlag, Stuttgart (1979).

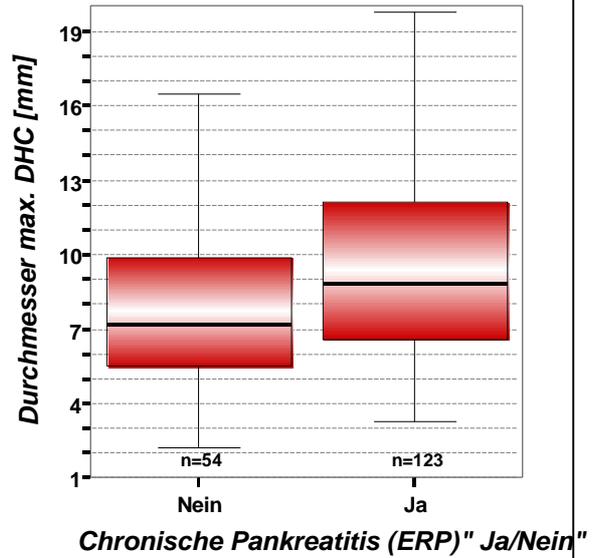
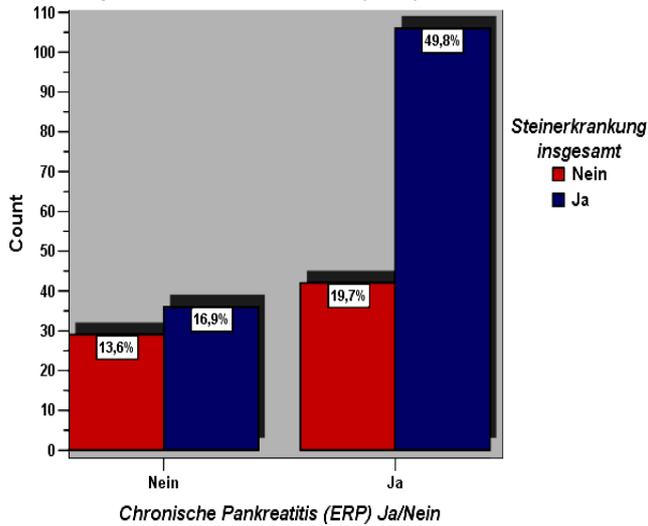
(p=0,084). Ähnlich verhält es sich mit einer bestehenden Mikrolithiasis im DHC zu der Gruppe der Pankreasgangveränderungen. Auch hier besteht eine gewisse Tendenz (s. Graphik 29), exakt signifikant fällt die Korrelation jedoch nicht aus (p=0,120).

Tabelle 35: Entzündliche Pankreasgangveränderungen in der ER(C)P vs Cholepathie

	vs	Testergebnis p =
Chron. Pankreatitis (ERP) Ja/Nein	Cholelithiasis, insgesamt	0,021
Chron. Pankreatitis (ERP) Ja/Nein	DHC dilatiert	0,084 n.s.
Chron. Pankreatitis (ERP) 2	Cholelithiasis, insgesamt	0,059 n.s.
Chron. Pankreatitis (ERP) 2	Mikrolithiasis/Sludge	0,120 n.s.
Chron. Pankreatitis (ERP) 2	Z.n. Cholecystektomie	0,133 n.s.
Diabetes mellitus Ja/Nein	Z.n. Cholecystektomie	0,044
Diabetes, insulinpflichtig	Z.n. Cholecystektomie	0,036
Elastase 1 Insuffizienz <50	DHC dilatiert	0,021
Elastase 1 Insuffizienz <100	DHC dilatiert	0,030
Elastase 1 Insuffizienz	Cholecystitis	0,097 n.s.

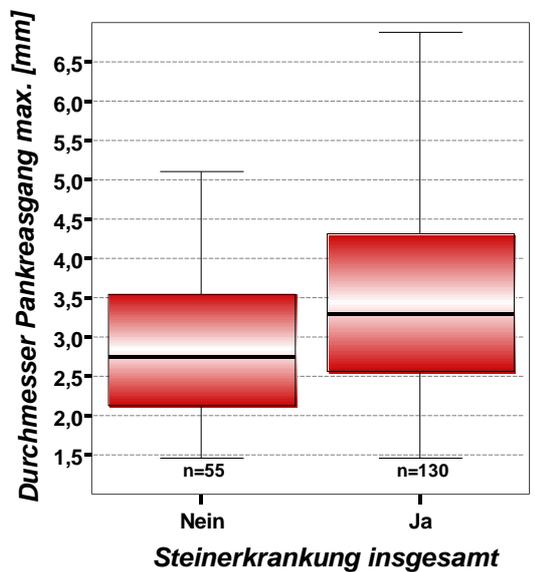
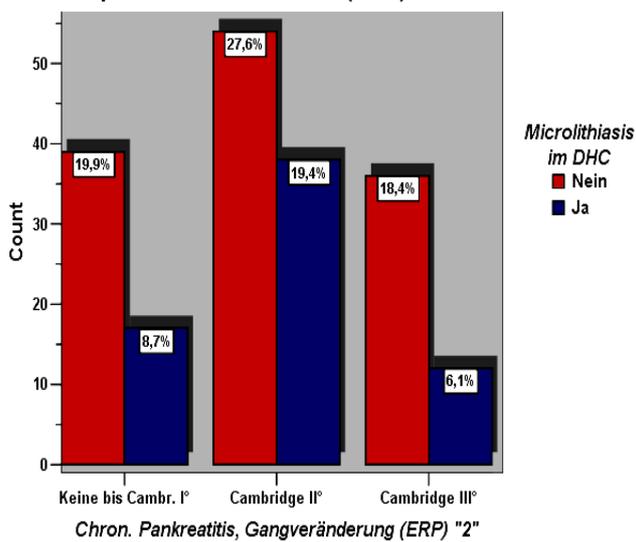


Graphik 28b: Chron. Px-itis (ERP) vs. Cholelithiasis



			Steinerkrankung insgesamt		Total
			Nein	Ja	
Chronische Pankreatitis, Gangveränderungen (ERP) "Ja/Nein"	Nein	Count	29	36	65
		Expected Count	21,7	43,3	65,0
		% of Total	13,6%	16,9%	30,5%
	Ja	Count	42	106	148
		Expected Count	49,3	98,7	148,0
		% of Total	19,7%	49,8%	69,5%
Total	Count	71	142	213	
	Expected Count	71,0	142,0	213,0	
	% of Total	33,3%	66,7%	100,0%	

Graphik 29: Chron. Px-itis (ERP) vs. Mikrolithen DHC

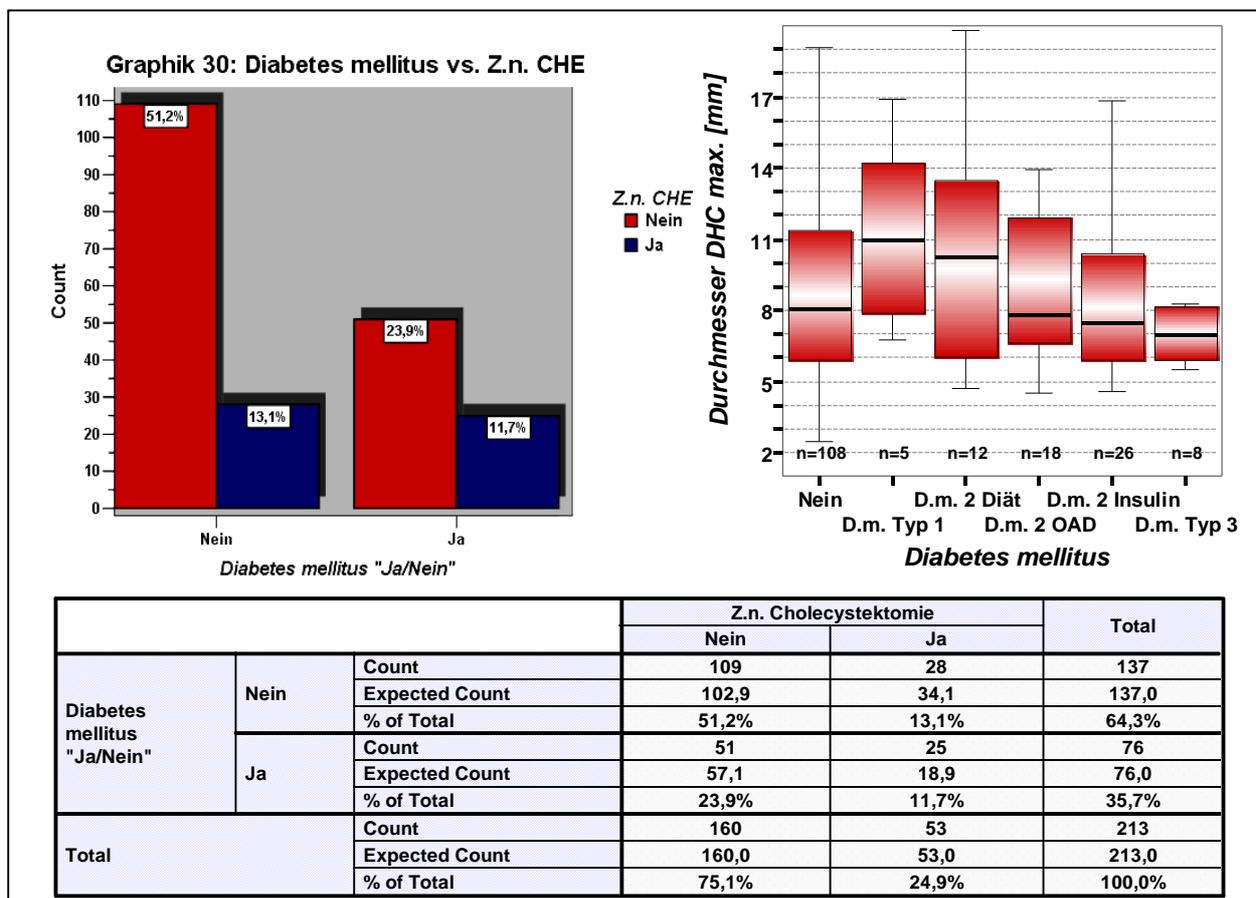


			Chron. Pankreatitis, Gangveränderung (ERP) "2"			Total
			Keine bis Cambr. I°	Cambridge II°	Cambridge III°	
Microlithiasis im DHC	Nein	Count	39	54	36	129
		Expected Count	36,9	60,6	31,6	129,0
		% of Total	19,9%	27,6%	18,4%	65,8%
	Ja	Count	17	38	12	67
		Expected Count	19,1	31,4	16,4	67,0
		% of Total	8,7%	19,4%	6,1%	34,2%
Total	Count	56	92	48	196	
	Expected Count	56,0	92,0	48,0	196,0	
	% of Total	28,6%	46,9%	24,5%	100,0%	

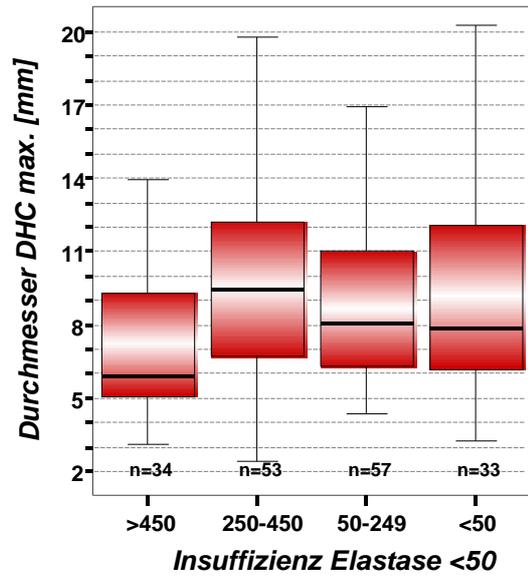
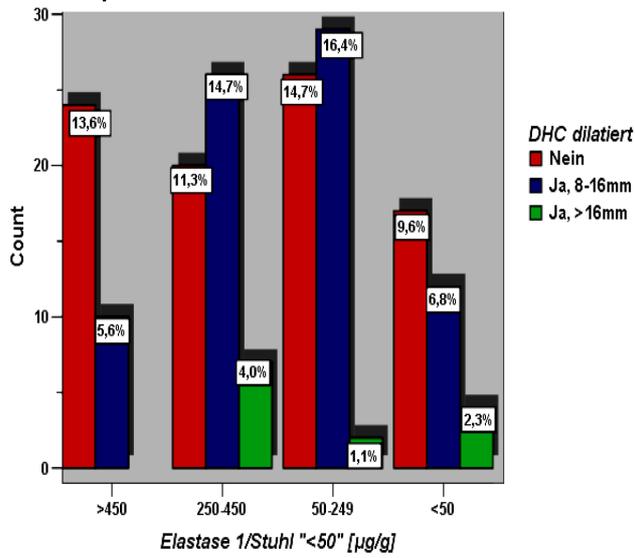
Andererseits ist eine erniedrigte fäkale Elastase-1 im Sinne einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit einem erweiterten DHC zu korrelieren ($p=0,021$ bzw. $0,030$). Dieser Zusammenhang ist in Graphik 31 näher veranschaulicht. Zu berücksichtigen bleibt allerdings die Tatsache, dass hier nur in der Untergruppe für die Stuhlelastase (in diesem Fall die exokrine Pankreasinsuffizienz mit berücksichtigter Grauzone, Elastase-1 250-450 $\mu\text{g/g}$) ein exakt signifikanter Zusammenhang mit einem erweiterten Gallengang vorliegt. Dieses spricht wie bereits erwähnt für die schwierige Einordnung einer Pankreasschädigung und Auftreten erster Mangelerscheinungen. Die gefundenen Ergebnisse, die sich in der eingeführten Grauzone befinden, zeigen auf, dass nicht generell von einem intakten Pankreassystem ausgegangen werden kann, wenn pauschal 200 $\mu\text{g/g}$ Stuhl als fixer Normwert zu Grunde gelegt und der Patient damit als „gesund“ eingestuft wird.

Jedoch bleibt zunächst die Frage offen, ob Erkrankungen des Gallenwegsystems sekundär zu Pankreasveränderungen führen oder umgekehrt. Darauf wird in der noch folgenden Diskussion ausführlich eingegangen.

Für die Sichtweise einer initialen Gallenwegserkrankung spräche zumindest die Beobachtung, dass in diesem Patientengut $\frac{1}{3}$ der Diabetiker (11,7 von 35,7%) bereits cholecystektomiert waren, während bei $\frac{4}{5}$ der Nicht-Diabetiker (51,2 von 64,3%) die Gallenblase noch in Situ ist. Auch dieser Aspekt stellt sich als signifikant heraus ($p=0,036$ bzw. $0,044$), wie Graphik 30 exemplarisch verdeutlichen soll.



Graphik 31: Exokrine Insuffizienz vs. DHC dilatiert



		Insuffizienz Elastase 1/Stuhl "<50" [µg/g]				Total	
		Nein (>450)	Grauzone(250-450)	Leicht-Mittel (50-249)	Schwer (<50)		
DHC dilatiert	Nein	Count	24	20	26	17	87
		Expected Count	16,7	26,1	28,0	16,2	87,0
		% of Total	13,6%	11,3%	14,7%	9,6%	49,2%
	Ja, 8 - 16mm	Count	10	26	29	12	77
		Expected Count	14,8	23,1	24,8	14,4	77,0
		% of Total	5,6%	14,7%	16,4%	6,8%	43,5%
	Ja, >16mm	Count	0	7	2	4	13
		Expected Count	2,5	3,9	4,2	2,4	13,0
		% of Total	,0%	4,0%	1,1%	2,3%	7,3%
Total	Count	34	53	57	33	177	
	Expected Count	34,0	53,0	57,0	33,0	177,0	
	% of Total	19,2%	29,9%	32,2%	18,6%	100,0%	

4.2.3.2 KLINISCH DEFINIERTE CHRONISCHE PANKREATITIS VS. CHOLEPATHIE

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass sich die chronische Pankreatitis nicht nur allein aufgrund von morphologischen Veränderungen definieren lässt, wurde - um ein klinisches Korrelat zu erhalten - in einer weiteren Untergruppe neben den chronisch entzündlich veränderten Pankreasgangveränderungen in der ERP auch die exokrine Funktion mittels Elastasebestimmung im Stuhl sowie das Vorhandensein von Oberbauchschmerzen in der Anamnese berücksichtigt (genaue Einteilung der Untergruppen siehe Kapitel 4.2.1.3.3). Diese klinisch definierte Einteilung der chronischen Pankreatitis, die Schmerzanamnese, Pankreasgangveränderungen sowie exokrine Pankreasinsuffizienz miteinander verbindet, sollte nun in einem weiteren Schritt mit den Erkrankungen aus dem Gebiet der Gallenwege verglichen werden. In Tabelle 36 ist eine erste Aufsicht der signifikanten und nicht signifikanten Korrelationen aufgeführt. Übersicht 7 dient wiederum als Orientierung.

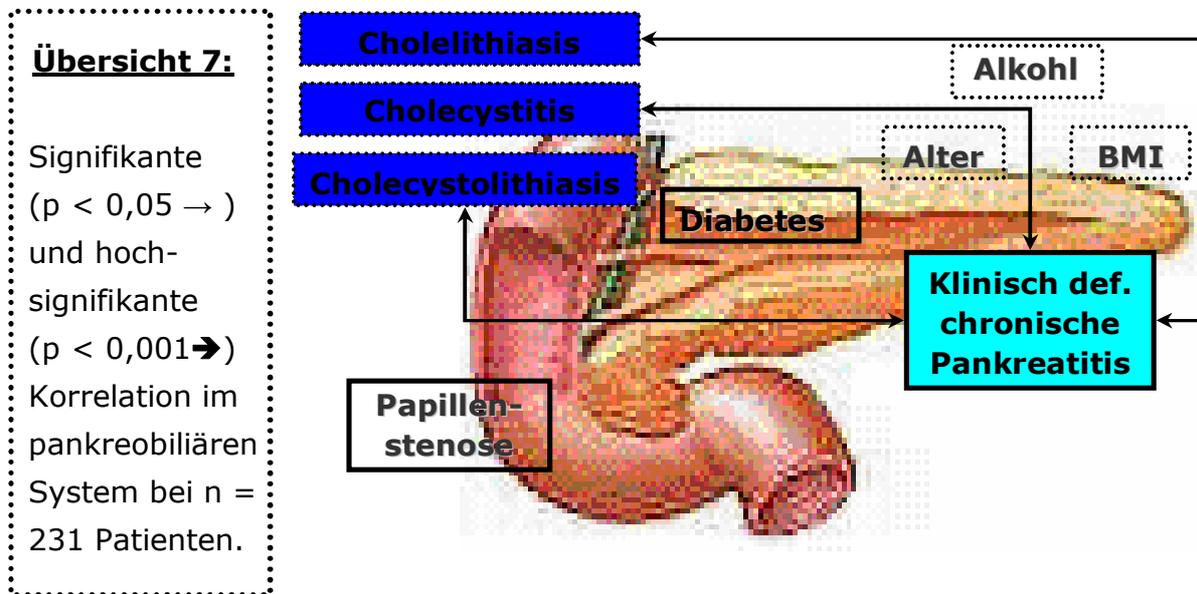
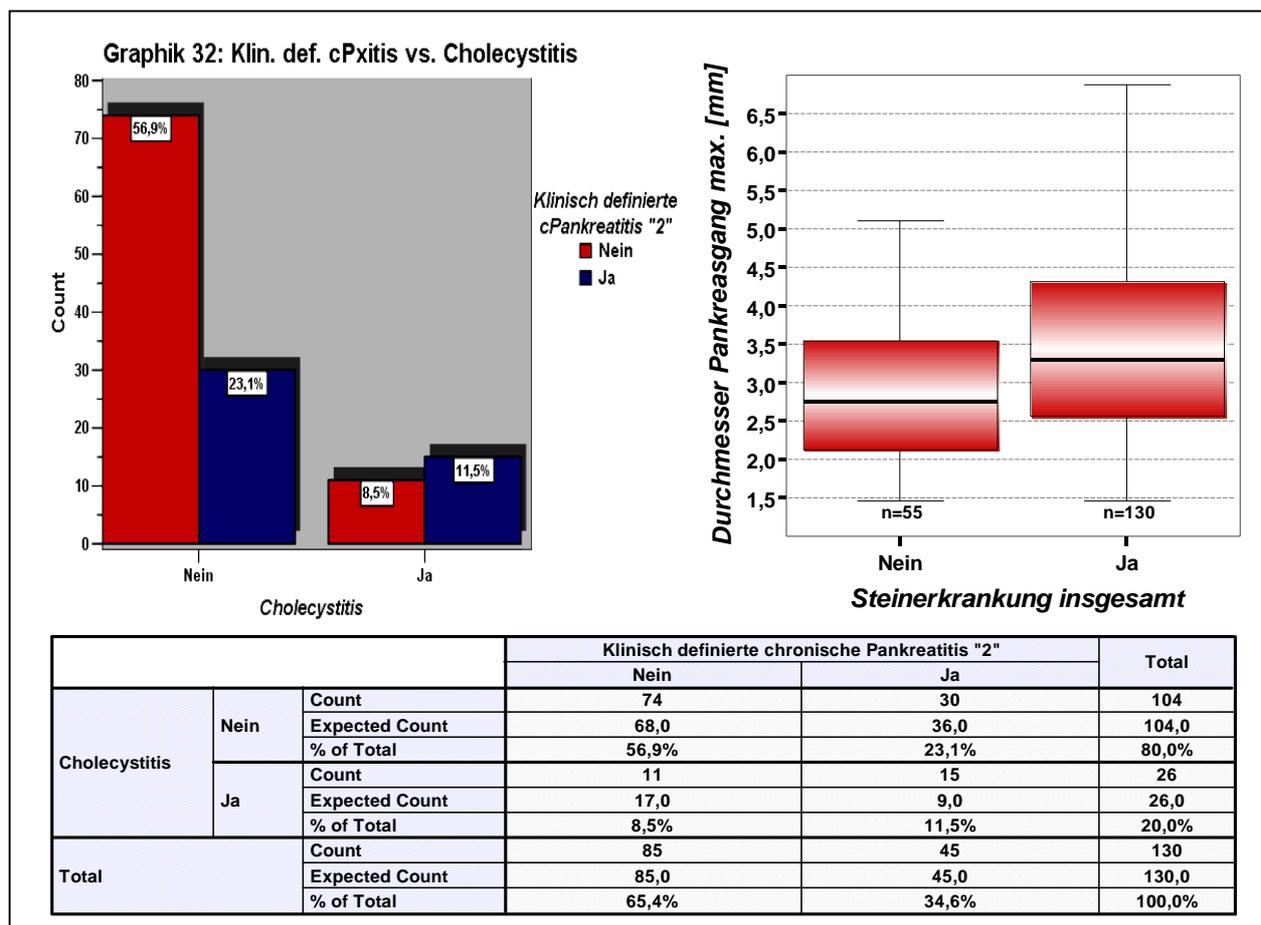


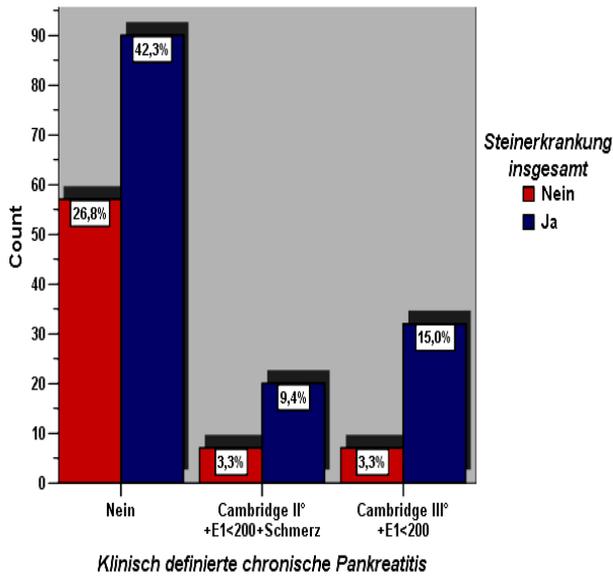
Tabelle 36: Korrelationen: Klinisch definierte chronische Pankreatitis vs Cholepathie

			Testergebnis p =
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Cholelithiasis, insgesamt	0,034
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Cholecystolithiasis	0,476 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Cholecystitis	0,214 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Choledocholithiasis	0,871 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Cholangitis	0,477 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Mikrolithiasis/Sludge	0,198 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	DHC dilatiert	0,450 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1	vs	Z.n. Cholecystektomie	0,136 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 1 Ja/Nein	vs	Cholelithiasis, insgesamt	0,012
Klin. def. chron. Pankreatitis 2	vs	Cholecystolithiasis	0,133 n.s.
Klin. def. chron. Pankreatitis 2 Ja/Nein	vs	Cholecystolithiasis	0,039
Klin. def. chron. Pankreatitis 2	vs	Cholecystitis	0,011
Klin. def. chron. Pankreatitis 2 Ja/Nein	vs	Cholecystitis	0,006

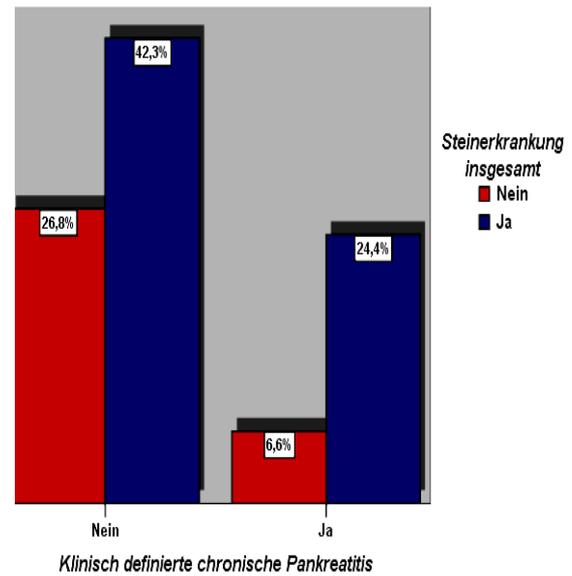
Und hier zeigt sich nicht nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen der klinisch definierten Pankreatitis und der Untergruppe der Cholelithiasis wie z.B. der Cholecystitis ($p=0,006$ bzw. $p=0,011$) und der Cholecystolithiasis ($p=0,039$). Es kann zudem ein signifikanter Zusammenhang zu den Steinerkrankungen im Gesamten ($p=0,012$ bzw. $p=0,034$) aufgezeigt werden. Zu den Untergruppen der Cholecystektomierten ($p=0,136$) und der Mikrolithiasis ($p=0,198$) lässt sich zwar ein gewisser Zusammenhang zur klinisch definierten Pankreatitis feststellen, zwingend signifikant fällt dieser wie auch die übrigen Korrelationen jedoch nicht aus. Auch hier wird abschließend anhand der folgenden Graphiken (32 und 33a/b) der Zusammenhang zwischen der klinisch definierten chronischen Pankreatitis und exemplarisch der Cholecystitis im Speziellen sowie der Cholelithiasis im Gesamten weiter verdeutlicht. Da man in der Regel nicht davon ausgehen kann, dass die Pankreatitis ein Steinleiden hervorruft, ist der Umkehrschluss ein erster Baustein für die Vermutung, dass erheblich mehr chronische Pankreatitiden durch eine Cholelithiasis verursacht werden wie bisher angenommen, insbesondere unter Berücksichtigung der großen Fallzahl der Steinträger.



Graphik 33a: Klin. def. cPx-itis vs. Cholelithiasis

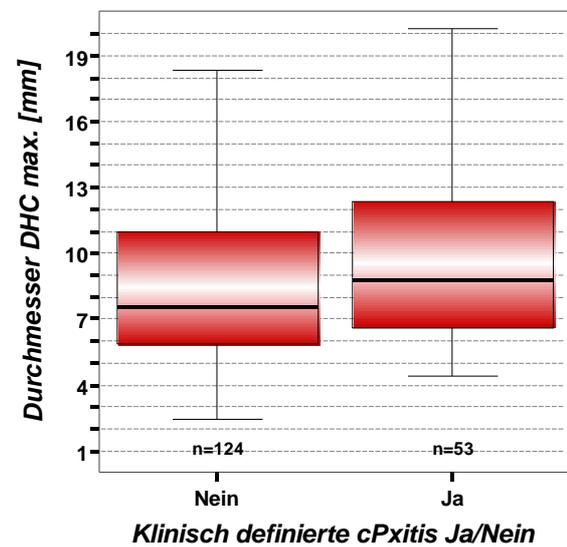
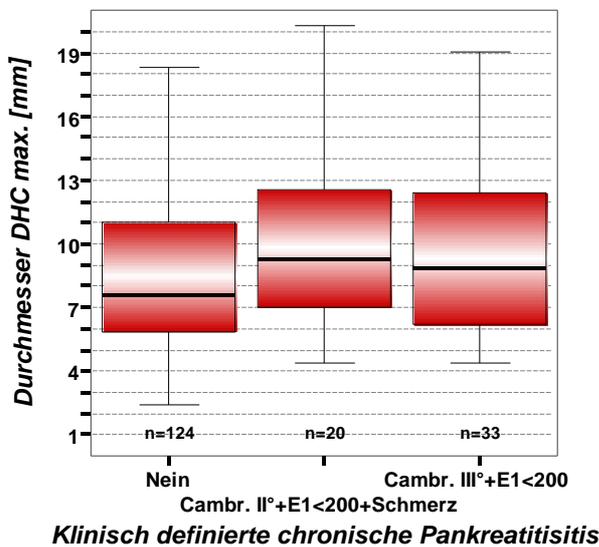


Graphik 33b: Klin. def. cPx-itis Ja/Nein vs. Cholelithiasis



		Klinisch def. chron. Pankreatitis			Total	
		Nein	Cambr. II°+E1<200+Schmerz	Cambr. III° +E1<200		
Cholelithiasis	Nein	Count	57	7	7	
		Expected Count	49,0	9,0	13,0	
		% of Total	26,8%	3,3%	3,3%	
Cholelithiasis	Ja	Count	90	20	32	
		Expected Count	98,0	18,0	26,0	
		% of Total	42,3%	9,4%	15,0%	
Total		Count	147	27	39	213
		Expected Count	147,0	27,0	39,0	213,0
		% of Total	69,0%	12,7%	18,3%	100,0%

		Klinisch def. chron. Pankreatitis		Total	
		Nein	Ja		
Cholelithiasis	Nein	Count	57	14	71
		Expected Count	49,0	22,0	71,0
		% of Total	26,8%	6,6%	33,3%
Cholelithiasis	Ja	Count	90	52	142
		Expected Count	98,0	44,0	142,0
		% of Total	42,3%	24,4%	66,7%
Total		Count	147	66	213
		Expected Count	147,0	66,0	213,0
		% of Total	69,0%	31,0%	100,0%



5 **DISKUSSION**

5.1 **CHOLELITHIASIS UND DIE BENIGNE PAPILLENSTENOSE**

Als Papillenstenose wird eine morphologische oder funktionelle Störung der Papilla Vateri angesehen, die auch die terminalen Abschnitte der Gänge und die Sphinkteren betrifft und aufgrund der Behinderung von Gallenfluss und/oder Pankreassekretion neben Schmerzen weitere Schäden verursacht¹²⁸. Die Papillenstenose ruft eine Abflussstörung im vorgeschalteten Gallen- und Pankreasgangsystem hervor und bedingt in ihnen eine Drucksteigerung. Sie ist also eine der Ursachen rezidivierender und chronischer Cholestase sowie akuter und chronischer Veränderungen des Pankreas¹²⁹.

Bereits 1961 wird von *Hess* die Papillitis stenosans in eine primäre Form und in eine sekundäre Form unterteilt, wobei letztere besonders mit Steinerkrankungen des Gallenwegsystems vergesellschaftet ist¹³⁰.

Bei primären Papillenstenosen besteht kein nachweisbar pathologischer Befund an der Gallenblase und an den Gallenwegen (einschließlich der histologischen Untersuchung)¹³¹. Die primären Papillenstenosen sollen nach *Hess* etwa 8 bis 10% aller gutartigen Papillenstenosen ausmachen. Als Ursache wird vor allem die heterologe Adenomyosis angesehen. *Födisch* definiert die Adenomyosis der Papilla Vateri als eine gutartige Heterotopie der Schleimhaut in die Muskulatur und in die adventitiellen Bindegewebsschichten¹³².

Die überwiegende Zahl (nach *Hess* ca. 90%) aller gutartigen Papillenstenosen geht allerdings mit einer Erkrankung der Gallenblase und Gallenwege einher und wird somit als sekundär bezeichnet.

Daher behandelt diese Arbeit als ersten Schwerpunkt die pathophysiologische Sequenz vom Vorliegen von Gallensteinen über passagere Steinabgänge bis hin zur Papillitis mit konsekutiver Stenose der Papilla Vateri.

Wie bereits in Kapitel 2.1 ausgeführt, ist die Gallensteinerkrankung eine sehr häufige Erkrankung, die gehäuft jenseits des 40. Lebensjahres auftritt. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen. Bis zum 50. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei 5%-15%. Ist das 50. Lebensjahr überschritten, steigt diese bis auf 25% an¹³³. Zu akuten Beschwerden führt sie allerdings nur in etwa einem Viertel der Fälle. Demnach hätten drei Viertel aller Betroffenen zeitlebens keinerlei Symptome zu beklagen. Diese „stummen“ Gallensteine sind oftmals kleiner und werden höchstens zufällig diagnostiziert.

¹²⁸ Hess W.: Nachoperationen an den Gallenwegen. S. 2-120. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart (1977).

¹²⁹ Merck, Sharp and Dohm Research Laboratories (ed.): MSD-Manual der Diagnostik und Therapie. S. 1872-1943 u. S. 2158-2168. Urban und Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore (1988).

¹³⁰ Hess W: Die Erkrankung der Gallenwege und des Pankreas. Thieme, Stuttgart (1961).

¹³¹ Mättig H.: Papilla Vateri. Normale und pathologische Funktion. S. 13-180. Johann Ambrosius Barth. Leipzig (1977).

¹³² Födisch HJ, Marzoli GP: Morphische Untersuchungen über die „Papillitis stenosans cholangica“. Münch. med. Wschr. 51. 2501-2505 (1962).

¹³³ Magee DJ, Burdick JS: Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the pancreas. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Aufl.: 859-870; Saunders, Philadelphia, London, New York (2002).

Bislang ging die Lehrmeinung davon aus, dass solche Steine nicht behandelt werden müssen, wenn sie keine Beschwerden auslösen.

Dem steht gegenüber, dass sich entzündliche Veränderungen an der Papilla vateri in 50% eines unausgewählten Obduktionsgutes finden lassen und sie somit an der Spitze in der Skala krankhafter Veränderungen stehen¹³⁴. Wie u.a. in Arbeiten von *Födisch* aus den 70er Jahren eindrucksvoll belegt werden konnte, zeigt die Papillitis mit dem Alter einen Häufigkeitsanstieg und weist deutliche Beziehungen zu Entzündungen in der Nachbarschaft sowie zum Steinleiden der ableitenden Gallenwege auf (sekundäre Papillenstenose). Während bei Untersuchungen unterhalb des 30. Lebensjahres Entzündungszeichen nur in Ausnahmefällen gefunden wurden, nahm die Prävalenz mit steigendem Alter kontinuierlich zu (23% der 30-39 Jährigen, bis zu 71% der über 80 Jährigen). Bei einer Einteilung in drei Schweregrade fanden sich ca. 32% erstgradige, 20% zweitgradige und 1% drittgradig floride Entzündungen an der Papilla vateri. Hinzu kam die Gruppe der Papillensklerose, ein Ausheilungszustand ohne floride entzündliche Aktivität, mit 4%. Allein in der Gruppe der Gallensteinträger fand *Födisch* in 65% der Fälle eine Papillitis chronica bzw. eine Papillensklerose. Auch in weiteren Studien konnte aufgezeigt werden, dass sich in Abhängigkeit vom Steinleiden eine Papillitis entwickeln kann^{135/136/137/138/139}.

Dies kann sich zum einen zunächst in einer akuten Entzündung äußern - auch als Ausscheidungspapillitis bezeichnet-, die sich durch Leukozyteninfiltrationen aller Gewebsschichten definiert, welche im Zuge von chirurgischen Papillensondierungen, akuten Steinabgängen oder durch fortgeleitete Infektionen aus Gallen- und Pankreasgang aber auch aus dem Duodenum auftreten können. Klingt der Entzündungsreiz ab, dürfte eine Ausheilung die Regel sein. Schweren Zerstörungen der Papillenschleimhaut, wie z.B. bei der Papillensteineinklemmung oder die anhaltende Anwesenheit kleinster Steinchen im distalen Gallengang, folgt allerdings der Übergang in eine chronisch-granulierende Form. Die überschießende Neubildung von Granulationsgewebe führt zur Stenose und geht kontinuierlich in ein Narbenstadium über. Eine Mitbeteiligung der Muskulatur, als heterologe Form der Adenomyosis bezeichnet, im Sinne narbiger Aufsplitterung, Sklerose, Atrophie oder Hypertrophie bis zum kompletten Funktionsausfall des Papillenspiels ist die Folge.

Zum anderen kann es sich bei der Papillitis von Anfang an um eine chronisch verlaufende Entzündung handeln. Sie äußert sich z.B. bei einer blanden Chole-(docho)lithiasis neben der Schleimhautinfiltration von vor allem Lympho- und Monozyten in Strukturveränderungen in Form von Schleimhautverdickung,

¹³⁴ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (25), Thieme, Stuttgart (1972).

¹³⁵ Kraft E, Walz UM: Zur Chirurgie des Hepato-Choledochus und der Papilla Vateri. Diagnostik, Indikationsstellungen und Erfahrungen aus 1914 Gallenoperationen aus den Jahren 1961-1965. Med. Welt 17; 2541-2550 (1966).

¹³⁶ Nieder FF, Kief H: Klinische und mikromorphologische Untersuchungen zur Pathogenese der Papillenstenose. Med. Welt 16; 26-30 (1965).

¹³⁷ Grassberger A, Seyss R: Zur Röntgendiagnostik der Papillitis. Med. Welt 16; 1155-1158 (1965).

¹³⁸ Kirthley YA, Young Blood RW: Strictures of the common bile duct and ampulla. Ann. Surg. 153 725-734 (1961).

¹³⁹ Hess W: Die Diagnose der Papillitis und Papillenstenose. Dtsch. Med. Wschr. 90; 2289-2290 (1965).

Verklebung und Verwachsung der Schleimhautfalten bis hin zu irreparablen Veränderungen an der Papilla Vateri¹⁴⁰.

Letzten Endes kann es jedoch bei beiden Formen über eine Papillensklerose, die alle Wandschichten betrifft, zu einem kompletten Funktionsausfall der Vaterschen Papille kommen. Dabei ist die reine Papillensklerose nicht als obligates Altersbild der Papilla Vateri aufzufassen, sondern Folge eines schweren chronischen Entzündungsprozesses¹⁴¹ (s. auch Kapitel 2.1.3.3).

Trotz der von *Födisch* durchgeführten ausführlichen feingeweblichen, histopathologischen Untersuchungen, in der der Zusammenhang zwischen Gallensteinerkrankungen, chronischer Inflammation der Papillenregion mit konsekutiver Stenose der Papilla Vateri klar belegt ist, gibt es in der aktuellen Literatur weiterhin gegensätzliche Meinungen. Während *Chebli*¹⁴² und *Kohut*¹⁴³ die Cholelithiasis als relevantes Substrat von Papillenerkrankungen nachgewiesen haben, konnten dagegen Arbeiten von *Quallisch*¹⁴⁴ und *Rashdan*¹⁴⁵ keinen Zusammenhang zwischen einer Cholelithiasis und Papillenveränderungen belegen.

Die unterschiedliche Aussagekraft der Studien kann zum einen an der relativ schlechten Qualität von Papillenbiopsien liegen, da oftmals nicht alle Schichten repräsentativ getroffen werden und Koagulationsnekrosen nach Sphinkterotomie die Aussagekraft mindern. Zum anderen kommt eine Mikrolithiasis erst nach tiefer Papillenspaltung zum Vorschein, so dass man im abgesaugten Duodenalsekret bei intakter Papille vergeblich nach Gallenkristallen fahndet. Da eine komplette Entfernung der Papilla Vateri in klinischen Untersuchungsreihen nicht möglich ist, wurde in dieser Studie versucht, dieses Problem durch Konzentration auf klinische, laborchemische und morphologische Parameter zu umgehen.

Eine weitere Sichtweise der Erkrankungen aus dem biliären System, wurde von *Pribram* begründet, in dem er den Begriff des „Post-Cholecystektomie-Syndroms“ für Beschwerden prägte, die er spezifisch für den Verlust der Gallenblasenfunktion erklären wollte¹⁴⁶. Diese Auffassung ist heute allerdings nicht mehr vertretbar, da nach einschlägigen Untersuchungen diesem Syndrom verschiedenste Schmerzursachen zugrunde liegen, die funktionell oder organisch bedingt sein können und kausalgenetisch Gallenwege, Leber, Pankreas und Verdauungssystem umfassen. In etwa 40% der Fälle findet sich die Ursache in stenosierenden Veränderungen der Papilla Vateri (nach *Hess* 37% von 138 Zweitoperierten, nach *Vahala et al.* 42% von 45 Reoperierten und nach *Nietlispach* sogar 44%)¹⁴⁷. Wie *Ritter* bereits 1967 feststellte, äußern sich die Stenosen nach der Operation in einer zunehmenden Erweiterung des großen Gallengangs, da ein Ausgleich der

¹⁴⁰ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (20f.), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁴¹ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (25), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁴² Chebli JM, Ferrari Junior AP, Silva MR. Arq Gastroenterol 37:93-101 (2000).

¹⁴³ Kohut M, Novak A. The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis. Gastrointest Endosc 54: 37-41 (2002).

¹⁴⁴ Quallisch LG, Stern MA, Rich M, Chey WD, Barnett JL, Elta GH: Bile duct crystals do not contribute to sphincter of Oddi dysfunction. Gastrointest Endosc 55:163-166 (2002).

¹⁴⁵ Rashdan A, Fogel E, McHenry L, Lehman G, Sherman S: Frequency of biliary crystals in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. Gastrointest Endosc 58 (2003).

¹⁴⁶ Pribram BOC: Postcholecystectomy syndromes. JAMA 142: 1262 (1950).

¹⁴⁷ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (50), Thieme, Stuttgart (1972).

resultierenden Mitteldruckerhöhung durch die Gallenblase nicht mehr möglich ist¹⁴⁸.

Zudem liegen bei rund 5% der Patienten nach Cholecystektomie das oft kontrovers diskutierte Syndrom der Sphincter of Oddi-Dysfunktion (SOD) vor. Für dieses Syndrom, als Stenose oder Dyskinesie unabhängig von einer Cholecystektomie zu betrachten, hat sich eine Einteilung nach *Geenen* und *Hogan* durchgesetzt. Danach beinhaltet Typ I - als schwerste Form der SOD - neben unklaren biliären Schmerzen, das Vorliegen erhöhter Cholestase-anzeigenden Enzymen, eine Erweiterung des Gallengangs auf über 12mm und eine Kontrastmittelretention von mehr als 45 Minuten Dauer nach einer ERC. Während der Typ II durch eine oder zwei dieser objektiven Kriterien definiert wird, verbleiben beim Typ III lediglich die charakteristischen Schmerzen ohne fassbaren Befund (siehe Kapitel 2.2.3.3.5).

Neuere klinische Studien haben für die SOD gezeigt, dass das Ergebnis der Sphinktermanometrie nicht immer mit dem Therapieerfolg der endoskopischen Sphinkterotomie (EST) korreliert. Die EST war beim Typ I mit obstruktiver Sphinkterdysfunktion nahezu in 100% der Fälle erfolgreich, obwohl ein Drittel der Patienten wahrscheinlich infolge einer fibrosierenden Papillitis manometrisch keinen erhöhten M. Sphinkter-Basaldruck hatten. Die Sphinktermanometrie ist daher beim biliärem Typ I, sofern sie wegen der doch häufigen Papillenobstruktion überhaupt gelingt, nicht indiziert. Während der Zusammenhang beim Typ II zwischen einem erhöhten M. Sphinkter-Basaldruck (>40mmHg) und dem EST-Erfolg noch mit immerhin 65% angegeben wird, ist eine EST in den meisten Fällen erfolglos, wenn weder der Gallengang dilatiert noch die Kontrastmittelausscheidung nach einer ERC verzögert war (Typ III)¹⁴⁹.

In Anlehnung an die vorgestellten Untersuchungen steht im Mittelpunkt dieser Arbeit die Klassifikation nach der Intubierbarkeit der Papilla vateri mittels ERCP-Katheter, der makroskopischen Beurteilung der Papillenregion, der Gallengangsweite sowie Entleerungsstudien im ERC-Röntgenbild und klinischen Daten wie z.B. einer vorliegenden Steinerkrankung bzw. einer relevanten laborchemischen Cholestase. Um welche Sonderform der Papillenerkrankung es sich feingeweblich handelte, konnte anhand dieser Klassifikation jedoch nicht eruiert werden.

In dem betrachteten Patientengut ist hervorzuheben, dass sowohl die Gruppe der Gallensteinerkrankten im Gesamten als auch die Patienten nach Cholecystektomie, die Patienten mit einer Cholecystolithiasis und mit nachgewiesener Mikrolithiasis des Gallengangs mit einer Stenose der Papilla vateri im Sinne eines Abflusshindernisses signifikant miteinander korrelieren. Damit decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit weitgehend mit den Angaben aus *Födichs* histopathologischen Untersuchungen aus den 70er Jahren. Dem steht auch nicht die Tatsache entgegen, dass in der vorliegenden Arbeit Angaben wie anamnestisch angegebene Schmerzen sowie das Vorhandensein eines parapapillären

¹⁴⁸ Ritter U: Zur Pathophysiologie des Postcholecystektomiesyndroms. Gastroenterologia (Basel) 107: 73-81 (1967).

¹⁴⁹ Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ: Postcholecystectomy patients with objective signs of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings and results of therapy. Gastrointest Endosc 39: 778 (1993).

Divertikels in keinem signifikanten Zusammenhang zu einer Papillenstenose stehen, da es sich hier lediglich um indirekte Parameter handelt.

Die Annahme, dass eine Papillenstenose in Form eines Abflusshindernisses das proximale Gangsystem durch chronische Druckerhöhung dilatieren lässt, konnte zudem dadurch bestätigt werden, dass nicht nur die Gruppe der Gallenstein-träger insgesamt, sondern auch die Untergruppen wie der Choledocho- und Cholecystolithiasis sowie die Gruppe der Cholecystektomierten mit einem erweiterten DHC hochsignifikant korrelieren. Hier korreliert, wie zu erwarten war, ein erweiterter Gallengang mit Anwesenheit von Gallensteinen bzw. mit Zustand nach Cholecystektomie aufgrund einer Cholecystolithiasis. Auch das parapapilläre Duodenaldivertikel, welches signifikant mit dem Alter zunimmt, findet ein morphologisches Korrelat in einem erweiterten Gallengang. Die Folge dieser Gangerweiterung könnte in einer Begünstigung einer erneuten Gallensteinbildung bestehen und somit zur Unterhaltung des chronischen Entzündungsprozesses an der Papilla Vateri bis zum Vollbild eines destruierten, funktionslosen und stenosierenden Verschlussapparats beitragen.

Um der These weiter nachzugehen, dass eine Obstruktion im Bereich der ableitenden Gallenwege eine klinische sowie laborchemische Cholestase mit drohender sekundär biliärer Leberzellschädigung hervorruft, wurde in einer Follow up Studie über 3 Jahre versucht, in einem Umkehrschluss eine Druckreduktion im System durch Beseitigung der Obstruktion mittels Sphinkterotomie zu erreichen. Hier konnte bei 60 Patienten in Anlehnung an diese Arbeit von *Marzeion et al.*¹⁵⁰ gezeigt werden, dass der Beschwerdescore zum einen und die initial erhöhten Cholestase-Parameter wie der Serum-GGT, APH und Bilirubin zum anderen hochsignifikant in der Gruppe der Sphinkterotomierten gesenkt werden konnte (S-GGT im Mittel von 102U/l auf 41U/l, APH von 205U/l auf 146U/l, Bilirubin von 1,4mg/dl auf 0,65mg/dl, alle $p=0,001$).

Sicherlich müssen prospektive, kontrollierte Studien folgen, die die therapeutische Wirkung der endoskopischen Sphinkterotomie versus konservative Therapie bei der Stenose der Papilla Vateri weitergehend untersuchen. Ohne Zweifel kommt jedoch den bereits aus den 70er Jahren aufgezeigten morphologischen Veränderungen an der Papilla Vateri, vor allem als Abflusshindernis, klinische Bedeutung zu. Auch die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Gallensteinerkrankung als Substrat der gutartigen Papillenstenose anzuerkennen ist. Diese Zusammenhänge sind insbesondere begründbar durch die nachweisbare Dilatation der extrahepatischen Gallenwege.

¹⁵⁰ Marzeion AM, Kessler A, Nalop J, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of Vater: three year follow up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. *Pancreas* 27:395 (2003).

5.2 CHRONISCHE PANKREATITIS BEI BENIGNER PAPILLENSTENOSE

Die chronische Pankreatitis, die einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, ist häufiger als allgemein angenommen. Bei Routine-Untersuchungen in den fünfziger und siebziger Jahren an hunderten von Pankreaspräparaten fand man heraus, dass nur 30% aller Pankreata unverändert waren. Berücksichtigte man nur die Fälle über dem 30. Lebensjahr, so betrug der Wert nur noch 14% und sank mit jedem Dezennium bis auf einen Wert von 8% bei Fällen über dem 60. Lebensjahr (Doerr 1952¹⁵¹, Becker 1957¹⁵² und u.a. Födisch 1972¹⁵³).

Infolge der engen topischen und funktionellen Koppelung an die Bauchspeicheldrüse ergeben sich berechnete Fragen nach möglichen Rückwirkungen krankhafter, insbesondere stenosierender Papillenveränderungen auf das Pankreas. In den zitierten Studien wurden solche Zusammenhänge belegt.

Die Ursache dieser Zusammenhänge ist der trotz des Abflusshindernisses bestehende Sekretionsreiz, der zu einer dauernd sich wiederholenden Abpressung wässriger Speichelbestandteile durch das Gangepithel in das periduktale Gewebe führt. Im Gefolge dieses chronischen Gewebsreizes kommt es zur serösen interstitiellen Entzündung, anschließend über den Weg der so genannten Ödemsklerose zur Bindegewebiszunahme und Parenchymatrophie¹⁵⁴. In der Tat kann bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhter Pankreasgewebedruck gemessen werden¹⁵⁵. Diese Zusammenhänge sind belegbar durch die nachweisbare Dilatation der proximalen Gangsysteme, durch morphologische Befunde an der Bauchspeicheldrüse, durch zahlreiche histopathologische Studien und auch durch die vorliegende Arbeit.

- Födisch¹⁵⁶ sah bei der Untersuchung von 410 Pankreata eine Parallelität zwischen Papillenstenosen und histologischen Stauungsschäden am Pankreas. Gegen diese These wird angeführt, dass nicht bei allen Patienten ein gemeinsamer Endabschnitt von Pankreas- und Gallengang besteht. Ein gemeinsamer Endabschnitt ist allerdings bei etwa zwei Drittel der Bevölkerung vorhanden¹⁵⁷. Getrennte Mündungen wurden dagegen im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant häufiger bei alkoholischer chronischer Pankreatitis¹⁵⁸, nicht jedoch bei idiopathischer chronischer Pankreatitis¹⁵⁹ gefunden.

¹⁵¹ Doerr W: Akute und chronische interstitielle und parenchymatöse Pankreopathien. Verh DGVS 16; 129 (1952).

¹⁵² Becker V, Bargmann W und Doerr W (Hrsg.): Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Heft 1, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

¹⁵³ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (48), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁵⁴ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58 (49), Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁵⁵ Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB: Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. Pancreas 6: 556 (1986).

¹⁵⁶ Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, 1-58, Thieme, Stuttgart (1972).

¹⁵⁷ Magee DJ, Burdick JS: Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the pancreas. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Aufl.: 859-870, Saunders, Philadelphia, London, New York (2002).

¹⁵⁸ Yattoo RP, Siegel JH: The role of pancreatobiliary duct anatomy in the etiology of alcoholic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 6: 419-423 (1984).

¹⁵⁹ Misra SP, Gulati P, Anand BS: Separate pancreatic and biliary ductal openings in alcoholic chronic pancreatitis. Indian J Gastroenterol. 10: 86-87 (1991).

- *Tarnasky et al.*¹⁶⁰ und *Vestergaard et al.*¹⁶¹ konnten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis manometrisch häufig eine Sphinkter Oddi-Dysfunktion nachweisen (87% und 73%). Es ist jedoch unklar, ob dies Ursache oder Folge des entzündlichen Prozesses ist¹⁶².
- *Okolo et al.*¹⁶³ erreichten bei fast der Hälfte von 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis eine Schmerzverbesserung durch eine endoskopische pankreatische Sphinkterotomie.

Bislang zeigten die einzigen experimentellen Untersuchungen zur Obstruktion des Ductus pancreaticus bei Hunden^{164/165}, Ratten¹⁶⁶ und Schweinen¹⁶⁷ ähnliche Parenchymläsionen wie sie auch beim menschlichen Pankreas beobachtet werden. Eine Verschlimmerung des Parenchymschadens trat ein und führte zur Irreversibilität, wenn diesem experimentellen Teilverschluss noch eine chronische Alkoholgabe hinzugefügt wurde¹⁶⁸. Zusammenfassend zeigten diese experimentellen Studien:

- je länger eine Teilobstruktion vorlag, desto gravierender zeigte sich der daraus resultierende Pankreasparenchymschaden.
- eine Obstruktion des Hauptgangs führte bei der Hälfte der Tiere zu Kalkformationen im Gangsystem.
- ein kompletter Verschluss des Hauptgangs führte letztlich zu einer vollständigen Pankreasatrophie.
- je schneller der Fluss im Pankreasgang wieder hergestellt wurde, desto geringer waren die Pankreasparenchymschäden und die Tiere wurden vor Kalkformationen im Gangsystem bewahrt.

In der vorliegenden Arbeit werden nicht nur die entzündlichen Gangveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis nach gängiger Cambridge-Klassifikation und Auswertung der ERP-Röntgenbilder, sondern auch eine klinisch definierte Pankreatitis in Verbindung mit angegebenen Oberbauchschmerzen und exokriner Pankreasinsuffizienz der Papillenstenose gegenübergestellt.

Zum einen zeigt sich hier eine signifikante Korrelation zwischen der Gruppe der Pankreasgangveränderungen in der ERP und dem Vorliegen einer Papillenstenose

¹⁶⁰ Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knapple WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH: Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 92: 1125-1129 (1997).

¹⁶¹ Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, Frobert O, Thommesen P, Funch-Jensen P: Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 29: 188-192 (1994).

¹⁶² Elta GH: Motility and dysmotility of the biliary tract and sphincter of oddi. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl.: 1043-1050, Saunders, Philadelphia, London, New York (2002).

¹⁶³ Okolo PI, Pasricha PJ, Kalloo AN: What are the long-term results of endoscopic pancreatic sphincterotomy? *Gastrointest Endosc.* 52: 15-19 (2000).

¹⁶⁴ Konishi K, Izumi R, Kato O, Yamaguchi A, Miyazaki I: Experimental pancreatolithiasis in the dog. *Surgery* 89: 687-691 (1981).

¹⁶⁵ Sakakibara A, Okumura N, Hayakawa T, Kanzaki M: Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs. *Am J Gastroenterol* 77: 498-503 (1982).

¹⁶⁶ Pap A, Boros L: Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethibloc. *Pancreas* 4: 249-255 (1989).

¹⁶⁷ Pitkaranta P, Kivisaari L, Nordling S, Saari A, Schroder T: Experimental chronic pancreatitis in the pig. *Scand J Gastroenterol* 24: 987-992 (1989).

¹⁶⁸ Tanaka T, Miura Y, Matsugu Y, Ichiba Y, Ito H, Dohi K: Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 115: 1248-1253 (1998).

im Allgemeinen sowie zu der Untergruppe der Papillenstenose Ja/Nein. Zudem weist eine vorliegende Pankreasgangschädigung einen deutlichen Zusammenhang mit einem vorliegenden parapapillären Duodenaldivertikel auf, welches sich aber - vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl der Divertikelerkrankten - als statistisch nicht exakt signifikant zeigt ($p=0,050$).

Zum anderen entsprechen die Erkenntnisse aus der Prüfung der klinisch definierten chronischen Pankreatitis versus der Gruppe aller Papillenerkrankungen im Wesentlichen denjenigen aus dem Vergleich mit den chronisch entzündlichen Gangveränderungen. Hier zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer klinisch definierten Pankreatitis bzw. deren Untergruppen mit einer Papillenstenose sowie deren Untergruppe Papillenstenose Ja/Nein.

Dieses wiederum unterstreicht die Annahme, dass nicht nur das Pankreasgangsystem bei Abflussstörungen im Bereich der Papilla vateri durch eine chronische Druckerhöhung („Sekretion gegen Hindernisse“) auf Dauer Schaden nimmt, sondern diese auch klinisch in Form von Schmerzangaben und Maldigestion durch exokrinen Pankreasfunktionsverlust zum Ausdruck kommt. Während sich der Gallengang durch die Möglichkeit der Dilatation und Gallenspeicherung relativ schnell an einen veränderten Innendruck anpassen kann, verfügt das Pankreasgangsystem dagegen nicht über solche Kompensationsmechanismen. Vielmehr setzt sich der Druck der Sekretsäule in der Sackgasse des Gangsystems bis in die kleinen Gangverzweigungen fort¹⁶⁹.

Um der Frage weiter nachzugehen, ob eine Obstruktion im Bereich des proximalen Pankreasganges eine chronische Pankreatitis fördert, mit all ihren Auswirkungen auf weiteren Pankreasfunktionsverlust und Schmerzunterhalt versuchte unsere Arbeitsgruppe, in einem Umkehrschluss eine Druckreduktion im System durch Beseitigung der Obstruktion mittels Sphinkterotomie zu erreichen. Hier konnten *Marzeion et al.*¹⁷⁰ in der o.g. Follow up Studie über 3 Jahre bei 60 Patienten in Anlehnung an diese Arbeit erstmals aufzeigen, dass nicht nur der Beschwerdescore sondern auch die initial erniedrigte exokrine Pankreasfunktion in Form der Stuhl-Elastase 1 signifikant in der Gruppe der Sphinkterotomierten verbessert werden konnte. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei chronischer Pankreatitis in Verbindung mit vorliegender Stenose der Papilla vateri eine Erholung der Pankreasfunktion durch frühzeitige Sphinkterotomie möglich ist. Sicherlich müssen auch hier weitere prospektive, kontrollierte Studien folgen, die die therapeutische Wirkung der endoskopischen Sphinkterotomie versus konservative Therapie bei chronischer Pankreatitis untersuchen.

Zusammenfassend sprechen die vorgestellten Daten für einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen der Cholelithiasis und einer chronischen Pankreatitis. Wie bereits ausgeführt können sich beide Erkrankungen gegenseitig bedingen: Pankreatiden mit Ödemen oder Narben im Pankreaskopfbereich können zu einer Gallenabflussstörung führen- allerdings nur bei ausgeprägten

¹⁶⁹ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (142), Enke, Stuttgart (1979).

¹⁷⁰ Marzeion AM, Kessler A, Nalop J, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of vater: three year follow up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. *Pancreas* 27:395 (2003).

Pankreatitiden mit raumfordernder Wirkung. Wiederholte Stein- bzw. Sludgepassagen können ihrerseits zu einer Beeinträchtigung der Sphinkterfunktion oder Morphologie führen, welche sekundär mit einer rezidivierenden oder dauerhaften Druckerhöhung im Pankreasgangsystem und entsprechenden Veränderungen (hier z.B. die chronisch obstruktive Pankreatitis zu nennen) einhergeht^{171/172}. Dieser Mechanismus erscheint der klinisch wesentlich bedeutsamere zu sein. Er kann einen Großteil der „Postcholecystektomie“-Beschwerden erklären und eröffnet mittels Sphinkterotomie die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention^{173/174}.

¹⁷¹ Tarnasky PR, Hoffmann B, Aabakken L, et al. Sphincter of oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *AJG* 7: 1125-1129 (1997).

¹⁷² Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH. Billiary sludge: a risk factor for „idiopathic“pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 6: 385-388 (1996).

¹⁷³ Doubilet H, Mulholland JH. Eight year study of pancreatitis and sphincterotomy. *JAMA*; 7:521-528 (1956).

¹⁷⁴ Catell RB, Colcock BP, Pollack JL. Stenosis of the sphincter of oddi. *NEJM* 10: 429-435 (1957).

5.3 CHRONISCHE PANKREATITIS DURCH CHOLELITHIASIS

Prävalenz und Ätiopathogenese der chronischen Pankreatitis sind bis heute ein strittiges Thema. Während in jüngeren Studien eine durchschnittliche Prävalenz von 8-13/100.000 angenommen wird¹⁷⁵, finden sich in der Fachliteratur aus dem Bereich der Pathologie gänzlich andere Zahlen: *Dörr*¹⁷⁶ und *Olsen*¹⁷⁷ konnten in großen Autopsie-Studien chronisch entzündliche Pankreasveränderungen mit einer Häufigkeit von 6-13% aufzeigen. Diese Zahlen wurden auch durch die Esther-Studie untermauert, wo in einer Subgruppe von 914 Probanden zwischen 55 und 75 Jahren im Rahmen einer Prävalenzstudie zur exokrinen Pankreasinsuffizienz der Stuhl auf den Elastase-1-Gehalt untersucht wurde.

Hier lagen bei 13% aller Stuhluntersuchungen die Elastase-1-Werte unter 200µg/g, was für eine deutlich höhere Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz und auch der chronischen Pankreatitis spricht als bisher angenommen¹⁷⁸. Dieses Ergebnis deckt sich auch weitgehend mit den Zahlen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie.

In der Literatur werden darüber hinaus verschiedene ätiopathogenetische Faktoren der chronischen Pankreatitis mit unterschiedlicher Häufigkeit diskutiert. Bislang wurde der chronische Alkoholabusus mit einer Häufigkeit von 80% als primäre Ursache angegeben, obwohl zweifellos nur wenige, die dem chronischen Alkoholabusus erliegen sind, erkranken und umgekehrt nach unserer Erfahrung bei weitem nicht alle Pankreaserkrankten einem solchen Alkoholkonsum nachgehen.

Frulloni et al. sind dagegen der Auffassung, dass Alkohol allenfalls einen akuten Schub induzieren kann, das auslösende Agens allerdings in anderen Faktoren zu suchen ist¹⁷⁹. Hier wird u.a. auf die zunehmende Bedeutung der Autoimmun-Pankreatitis hingewiesen. Dies wird auch durch die bereits oben erwähnte Esther-Studie belegt, bei der in der untersuchten Gruppe von 914 Probanden die exokrine Pankreasinsuffizienz nicht mit einem erhöhten Alkoholkonsum in Verbindung zu bringen war¹⁸⁰.

Da bis heute kein gewebstoxischer Nachweis des Alkohols vorliegt, ist zu vermuten, dass der Alkohol aufgrund eines veränderten Proteinmusters des Bauchspeichels ebenso wie eine hochkalorische Mahlzeit einerseits zu einer Mehrsekretion und andererseits zu einer Modulation des Pankreassekrets führt¹⁸¹.

¹⁷⁵ Bächler MW, Uhl W, Malfrather P (Hrsg): Pankreaserkrankungen. Basel, Karger, 75-123 (2004).

¹⁷⁶ Doerr W: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 70 (1964).

¹⁷⁷ Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia, Section A 86 (1978).

¹⁷⁸ Low M, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER-Studie). Dtsch Med Wochenschr. 129: 2643-2647 (2004).

¹⁷⁹ Frulloni L, Cavallini, G: Autoimmunity and Chronic Pancreatitis: A Concealed Relationship. JOP. J Pancreas (Online) 2(2): 61-68 (2001).

¹⁸⁰ Low M, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER-Studie). Dtsch Med Wochenschr. 129: 2643-2647 (2004).

¹⁸¹ Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen 8.2, Weinheim (1991).

Dies hat beim Vorliegen bereits leichter Abflussbehinderungen ein Sistieren und damit eine Autoaktivierung der Enzyme noch im Pankreas zur Folge.

Neben einer solchen Abflussbehinderung im Pankreasgangsystem, die sich aufgrund der Enzymmodulation aus Proteinpräzipitaten und daraus entwickelnden Pankreasgangverkalkungen ergeben kann, spielt hier vor allem die Papilla vateri eine zentrale Rolle. Sie steuert den Fluss der digestiven Sekrete von Leber und Pankreas. Eine Beeinflussung oder gar Störung dieser Funktion, vor allem beim Aufstau von Galle und Bauchspeichel, kann im Pankreas durch die „Sekretion gegen Hindernisse“¹⁸² durch wiederholte lokale Entzündungen nach dauernd sich wiederholender Abpressung wässriger Speichelbestandteile dieser chronische Krankheitsprozess herbeigeführt werden. In der Tat kann bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhter Pankreasgewebedruck gemessen werden¹⁸³.

Neben dem chronischen Alkoholabusus wird in der Literatur als zweiter ätiopathogenetischer Faktor die entzündliche Gallenwegserkrankung bzw. die Cholelithiasis angeführt. Um der Rolle von Steinen im Gallenwegssystem in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis auf den Grund zu gehen, wird im Nachfolgenden das Augenmerk zunächst auf die bisherige Datenlage gerichtet.

- *Gambill et al.* beschrieben bereits 1948 die drei möglichen Zusammenhänge zwischen Gallenerkrankungen und chronischer Pankreatitis: Gallenerkrankungen als Folge einer chronischen Pankreatitis, chronische Pankreatitis als Folge einer Gallenerkrankung und zufällige Koinzidenz von Gallenerkrankungen und chronischer Pankreatitis ohne pathogenetische Beziehung¹⁸⁴.
- *Kourias und Papacharalampous*¹⁸⁵ sowie *Berger*¹⁸⁶ sahen 1966 die so genannte „Begleitpankreatitis“ bei Erkrankungen der Gallenwege als die häufigste Form einer chronischen Pankreatitis in ihrem Patientengut.
- *Otte*¹⁸⁷ und *Kiefhaber et al.*¹⁸⁸ beschrieben zum einen eine so genannte „Cholecystopankreatitis“, welche vor allem im Pankreaskopfbereich lokalisiert ist und durch eine Cholelithiasis mit Begleitcholecystitis verursacht wird. Diese soll durch einen gutartigen Verlauf, meist ohne klinische Symptomatik oder Pankreasfunktionseinschränkung, diskrete Veränderungen an den Pankreasgängen und Ausheilung nach Sanierung der Gallenwege gekennzeichnet sein. Diese chronisch entzündlichen Veränderungen des Pankreas würde der Cambridge Definition der chronischen Pankreatitis genügen. Zum anderen beschrieben sie eine so genannte „Retentionspankreatitis“, die meist durch sekundäre Papillenstenosen verursacht wird und mit persistierenden

¹⁸² Becker V, Bargmann W und Doerr W (Hrsg.): Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Heft 1, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

¹⁸³ Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB: Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 6: 556 (1986).

¹⁸⁴ Gambill EE, Comfort MW, Baggenstoss AH: Chronic relapsing pancreatitis: an analysis of 27 cases associated with disease of the biliary tract. *Gastroenterology* 11: 1-33 (1948).

¹⁸⁵ Kourias B, Papacharalampous NX: Die chronische Pankreatitis als Begleiterkrankung des Gallensteinleidens auf Grund von 98 operierten Fällen. *Chirurg* 37: 11-16 (1966).

¹⁸⁶ Berger HJ: Gallenwegserkrankungen und chronische Pankreatitis. *Med Welt* 47: 2551-2552 (1966).

¹⁸⁷ Otte M: Klinik der chronischen Pankreatitis. In: Forell MM (Hrsg.): Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Thieme, Stuttgart, 4-12 (1979).

¹⁸⁸ Kiefhaber P, Klemm J, Moritz K: Endoskopische und endoskopisch-radiologische Pankreasdiagnostik. In: Forell MM (Hrsg.): Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Thieme, Stuttgart; 54-77 (1979).

morphologischen Veränderungen am Pankreas, meist jedoch ebenfalls keiner Pankreasfunktionseinschränkung, einhergeht.

Die Prävalenz von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis wird je nach Patientengruppe und Zeitraum unterschiedlich dargestellt. Zu berücksichtigen ist, dass die Häufigkeit von Gallensteinen in der Gesamtbevölkerung etwa 10% beträgt¹⁸⁹ (bei Frauen unter 50 Jahren etwa 5-20%, über 50 Jahren etwa 25-30%, bei Männern in jeder Altersgruppe annähernd die Hälfte derer der Frauen¹⁹⁰):

- *James et al.* beobachteten, dass die Häufigkeit von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis in einer Studie umso höher war, je niedriger der Anteil an alkoholisch bedingten Pankreatitiden war (>60% alkoholisch: 0-22% Gallensteine; 30-60% alkoholisch: 39-48% Gallensteine; <30% alkoholisch: 15-93% Gallensteine)¹⁹¹.
- *Becker* fand unter 1200 Erkrankungsfällen, 850 Operationspräparaten und 12.000 Obduktionspräparaten auch bei der chronischen Pankreatitis eine statistische Häufung von Gallensteinerkrankungen, wenn auch nicht ganz so häufig wie bei der akuten Pankreatitis¹⁹².
- *Sarles und Sahel* führten 1978 einen Anstieg in der Häufigkeit von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis in einigen Ländern auf eine höhere Lebenserwartung der Patienten durch bessere chirurgische und medizinische Versorgung zurück¹⁹³.
- *Phillip* begründete die hohe Koinzidenz in älteren Studien durch ein früher in der Pankreaschirurgie übliches Verfahren, der prophylaktischen Entfernung der Gallenblase auch ohne erkennbare Schädigung¹⁹⁴.

In Publikationen aus dem asiatischen Raum stellt auch in neueren Artikeln die biliäre chronische Pankreatitis eine eigenständige ätiologische Entität dar.

- *Lin et al.* fanden 1995 bei einer landesweiten Erhebung unter 2523 erfassten Patienten einen Anteil der biliär verursachten Pankreatitiden von insgesamt 6,4 Prozent (Männer 4,6%, Frauen 12,6%). Bei Frauen stellte die biliäre Pankreatitis die zweithäufigste, bei Männern die dritthäufigste Ursache dar. Sie diagnostizierten eine biliäre Genese, wenn eine chronische Pankreatitis (CT, ERCP) mit Gallensteinen vorlag und andere ätiologische Faktoren (Alkohol, Hyperlipidämie) ausgeschlossen waren¹⁹⁵.
- *Gu und Zhang* machten Gallensteine für bis zu 50% der chronischen Pankreatitiden in China verantwortlich. Sie beschrieben die Symptome einer chronischen Pankreatitis in China als üblicherweise eher mild oder mäßig. Patienten mit hartnäckigen Schmerzen seien im Vergleich zum Westen eher selten¹⁹⁶.

¹⁸⁹ Lieber MM: The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. *Ann Surg* 135: 394-405 (1952).

¹⁹⁰ Horton JD, Bilhartz LE: Gallstone Disease and its Complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 1065-1090 (2002).

¹⁹¹ James O, Agnew JE, Bouchier IAD: Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J* 2: 34-38 (1974).

¹⁹² Becker V: Chronische Pankreatitis. Thieme, Stuttgart, 83-114 (1984).

¹⁹³ Sarles H, Sahel J: Cholestasis and lesions of the biliary tract in chronic pancreatitis. *Gut* 19: 851-57 (1978).

¹⁹⁴ Phillip J: Chronische Pankreatitis. *Med Welt* 27: 287-291 (1976).

¹⁹⁵ Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y: Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 35: 136-141 (2000).

¹⁹⁶ Gu ZY, Zhang KH: Chronic Pancreatitis in China: Etiology and Management. *World J Surg* 14: 28-31 (1990).

Diese klinisch-statistischen Eindrücke werden durch zahlreiche ERCP-Studien, in denen eine hohe Prävalenz pathologischer Pankreatogramme bei Patienten mit Cholelithiasis vorliegen, belegt:

- *Hardt et al.* untersuchten bei 91 Patienten mit Cholelithiasis und 94 Kontrollpatienten die Elastase 1-Konzentrationen und ERCP-Befunde und fanden bei 30,8% der Gallenstein-Patienten pathologische Elastase 1-Konzentrationen (Kontrollgruppe 19%) sowie bei 77% Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis in der ERCP (Kontrollgruppe 47%)¹⁹⁷.
- *Satake et al.* beobachteten bei 33% der Patienten mit Cholelithiasis und 72% mit Choledocholithiasis eine ausgeprägte Dilatation des Ductus pancreaticus¹⁹⁸.
- *Axon et al.* fanden bei 25 von 53 Patienten (47%) mit Gallensteinen abnormale Pankreatogramme verglichen mit nur einem von 12 Kontrollpatienten (8%). Die Patienten mit abnormalen Pankreatogrammen waren durchschnittlich 11-13 Jahre älter als die Patienten mit normalen Pankreatogrammen oder die Patienten der Kontrollgruppe. Die Autoren schlossen aus der hohen Patientenanzahl mit abnormalen Pankreatogrammen, dass eine milde oder subklinische Pankreatitis sehr häufig bei einer Gallensteinerkrankung vorkommt¹⁹⁹.
- *Misra et al.* fanden abnormale Pankreatogramme bei 48 Prozent von 50 Patienten mit Gallensteinen im Vergleich zu 6 Prozent von 33 Kontrollpatienten. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten nur leichte Veränderungen. Bei den Patienten mit Gallensteinen hatten nach der Cambridge-Klassifikation 32% leichte, 10% mäßige und 6% schwere Veränderungen, insgesamt waren diese bei 16% schwer genug, um als chronische Pankreatitis klassifiziert zu werden. Die Pankreasgangveränderungen waren schwerer und häufiger bei Patienten mit Choledocholithiasis als bei Patienten nur mit Cholecystolithiasis²⁰⁰.
- *Olsen* fand bei 394 Autopsien häufiger eine Cholelithiasis und Cholecystektomie in Fällen chronischer Entzündung des Pankreas. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht exakt signifikant (35% versus 24%). Eine signifikant höhere Inzidenz für eine chronische Entzündung des Pankreas lag allerdings bei Patienten mit Diabetes mellitus vor²⁰¹.
- Andere Autoren gingen gezielt der Frage nach, ob bei Diabetikern zudem ein erhöhtes Risiko für Gallensteine gefunden werden kann. Während *Lieber* in Untersuchungen anhand Autopsien durchaus ein erhöhtes Risiko feststellen konnte und auch *Goldstein* bei 43% der untersuchten Patienten mit Typ-2

¹⁹⁷ Hardt PD, Bretz L et al.: Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. Dig Dis Sci, 46 (2001).

¹⁹⁸ Satake K, Umeyama K, Kobayashi K, Mitani E, Tatsumi S, Yamamoto S, Howard JM: An evaluation of endoscopic pancreatocolangiography in surgical patients. Surg Gynecol Obstet 140: 349-354 (1975).

¹⁹⁹ Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ: Pancreatogram changes in patients with calculous biliary disease. Br J Surg 66: 466-470 (1979).

²⁰⁰ Misra SP, Gulati P, Choudhary V, Anand BS: Pancreatic duct abnormalities in gallstone disease: an endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. Gut 31: 1073-1075 (1990).

²⁰¹ Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 86: 361-365 (1978).

Diabetes eine Cholelithiasis nachwies²⁰², konnte dies von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden^{203/204}.

Da die Pankreatogramme lediglich Abnormalitäten im Pankreasgangsystem aufzeigen und keine klinische chronische Pankreatitis beweisen, schlugen bereits *Misra und Dwivedi* eine Langzeitbeobachtung der Gallensteinpatienten mit abnormalen Pankreatogrammen vor, um das Auftreten von Schmerzen, Verschlechterung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion und das Auftreten von Pankreasverkalkungen zu verfolgen²⁰⁵.

Wegen der zunehmenden Prävalenz der Cholelithiasis mit Nachweis von Mikrolithen im Gallensaft und Darmlumen sowie des Nachweises von benignen Papillenstenosen durch aufwändige Papillenuntersuchungen mit signifikanten Zusammenhängen zwischen Steinträgern und Papillenveränderungen, kann die Steinerkrankung mit ihren Folgen ebenso wie bei der akuten Pankreatitis zur häufigsten Ursache bei der Entstehung und Unterhaltung der chronischen Pankreatitis werden. So haben *Classen* et al. bereits in den 70er Jahren gefordert, auch das biliäre System röntgenologisch mit darzustellen, da bei $\frac{2}{3}$ der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis der Gallengang verändert war²⁰⁶. War die Meinung damals allerdings noch, dass durch die Veränderungen im Pankreaskopf der distale Gallengang verändert würde²⁰⁷, findet doch heute eher der Umkehrschluss, nämlich die Verursachung der chronischen Pankreatitis durch verborgene Erkrankungen der Gallenwege insbesondere durch unentdeckte Gallensteine (Mikrolithiasis, Sludge) zunehmendes Interesse²⁰⁸. Zudem merkte *Classen* in seinem Lehrbuch²⁰⁹ an, dass nach *Niedner* der Gallengang nur zu 20-25% durch einen Pankreaskopftunnel läuft, in dem es dann allenfalls zu Gallengangsveränderungen wie unterschiedlich konfigurierten Stenosen und Strikturen kommen kann²¹⁰.

Daneben gibt es weitere deutlich seltenere Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis. Wie bereits erwähnt, spielen Grunderkrankungen wie eine Hyperlipoproteinämie, ein Hyperparathyreoidismus, die Mukoviszidose, bestimmte Medikamente oder Vaskulitiden genauso eine Rolle wie das Vorliegen einer Autoimmun-Pankreatitis, einer Anlageanomalie wie dem Pankreas anulare bzw. divisum oder einer so genannten hereditären chronischen Pankreatitis.

Trotz einiger Fortschritte in den vorstehend dargestellten – allerdings auch zum Teil widersprüchlichen – Studien zur Ursache der chronischen Pankreatitis ist die Ätiopathogenese dieser Erkrankung letztlich nicht vollständig geklärt. Selbst im

²⁰² Goldstein ME, Schein CJ: The significance of biliary tract disease in the diabetic: its unique features. *Am J Gastroenterol.*; 39: 630 (1963).

²⁰³ Clark BF: Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds) *Textbook of diabetes 2*, Blackwell Scientific, Oxford; 61.1-61.14 (1997).

²⁰⁴ Feldmann M, Feldmann M (Jr): The incidence of cholelithiasis, cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus. *Diabetes NY*;3: 305 (1954).

²⁰⁵ Misra SP, Dwivedi M: Do gallstones cause chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 10: 97-102 (1991).

²⁰⁶ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): *Gastroenterologische Endoskopie*, 99-149 (128), Enke, Stuttgart (1979).

²⁰⁷ Anacker H, Weiss HD, Wiesner W: Das pankreatikographische Bild der entzündlichen Pankreasprozesse. *Fortschr. Röntgenstr.* 11, 418-424 (1972).

²⁰⁸ Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 326: 589-593 (1992).

²⁰⁹ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): *Gastroenterologische Endoskopie*, 99-149 (141), Enke, Stuttgart (1979).

²¹⁰ Niedner FF: Die Papillenplastik zur Behebung der Stenosen der Papilla Vateri und ihre anatomischen Grundlagen. *Langenbeck Arch. U. Dtsch. Z. Chir.* 285, 455-474 (1957).

Rahmen von zahlreichen internationalen Konferenzen von Marseille bis Atlanta ist es nicht endgültig gelungen, eine für die Klinik befriedigende allgemeine Definition zur Ursache der chronischen Pankreatitis vorzunehmen.

Ein Ansatz stellt die bereits oben beschriebene Unterscheidung zwischen der chronisch-kalzifizierenden Pankreatitis (CCP) und der chronisch obstruktiven Pankreatitis (COP) dar²¹¹. Bei der CCP sind die Pankreasgänge in den erkrankten Parenchymanteilen häufig von Eiweißpfropfen, Steinen (Kalk) oder Narben eingengt oder verschlossen. Dem gegenüber ist die COP durch einen Verschluss bzw. durch eine flussrelevante Stenose des Ductus pancreaticus (durch Tumor, Entzündungsprozess oder Narbenstenose) mit einer praestenotischen Dilatation des Gangsystems und einer diffusen Atrophie des azinären Gewebes bedingt, begleitet von einer uniformen diffusen Fibrose. Verkalkungen werden bei dieser Art der chronischen Pankreatitis nicht beobachtet und die histologischen Veränderungen können sich - im Gegensatz zu der CCP - bei der COP zurückbilden, sofern das Hindernis rechtzeitig beseitigt wird²¹².

Nicht zuletzt aufgrund der oben genannten gutartigen Papillenstenose, der nachweisbaren Dilatation der extrahepatischen Gallenwege und durch morphologische Befunde an der Bauchspeicheldrüse, die auf eine Behinderung des Sekretabflusses wie bei der COP hinweisen, ist anzunehmen, dass begründete Zusammenhänge zwischen stummen oder auch symptomatischen Gallensteinen auf der einen Seite und der Entstehung einer chronischen Pankreatitis auf der anderen Seite bis hin zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz, eines tertiären Diabetes mellitus, bestehen könnten. In diesem Sinn sprechen auch die vorangestellten Daten dieser Arbeit ohne Zweifel für einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer Cholelithiasis im Allgemeinen und der konsekutiven Ausbildung einer chronischen Pankreatitis.

Prinzipiell können wie in Kapitel 5.2 bereits erläutert beide Erkrankungen sich gegenseitig bedingen: Pankreatitiden mit ausgeprägter Ödemneigung oder ausgedehnten Pankreas pseudocystenbildung im Kopfbereich können zu einer Cholestase mit entsprechenden Begleitveränderungen führen. Andererseits können wiederholte Steinpassagen bzw. eingedickte Galle in Form von Sludge zu einer Beeinträchtigung der Sphinkterfunktion oder Morphologie (Papillitis stenosans²¹³) führen, die sekundär mit einer dauerhaften oder rezidivierenden Druckerhöhung im Pankreasgangsystem und entsprechender Induktion inflammatorischer Veränderungen einhergeht (chronisch obstruktive Pankreatitis^{214/215}). Der zuletzt geschilderte Mechanismus erscheint dieser Arbeitsgruppe als der klinisch wesentlich bedeutsamere. Er kann zudem einen Großteil der „Postcholecystektomie“-Beschwerden erklären und eröffnet die Möglichkeit einer

²¹¹ Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 29: 949-960 (1994).

²¹² Fölsch UR: Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: *Pathophysiologie des Menschen*, 8.4, Weinheim (1991).

²¹³ Födisch HJ. *Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri*. Stuttgart: Thieme Verlag 1972.

²¹⁴ Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH. Biliary sludge: a risk factor for "idiopathic" pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 6: 385-388 (1996).

²¹⁵ Tarnasky PR, Hoffmann B, Aabakken L, et al. Sphinkter of oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *AJG* 7: 1125-1129 (1997).

therapeutischen Intervention in Form z. B. einer Sphinkterotomie der Papilla vateri^{216/217}.

Denn hier rückt abermals die Papilla vateri in den zentralen Blickpunkt des Geschehens. Wie u.a. durch *Födichs* feingewebliche Untersuchungen aufgezeigt wurde, liegt auch aufgrund dieser Arbeit die Vermutung nahe, dass das Vorhandensein einer Cholelithiasis letztlich zu einem Funktionsverlust des feingeweblichen Zusammenspiels der Schleimhaut mit der Muskulatur an der Papilla vateri führen könnte. Die daraus resultierende postprandiale Druckerhöhung sowohl im Gallen- als auch im Pankreasgang kann über Jahre hinweg zu weiteren Komplikationen führen. Obwohl sich der Gallengang noch weitaus besser ausdehnen kann als das kompakte Pankreasgangsystem, könnte auf Seiten des hepatobiliären Systems das Spätstadium nach vielen Jahren z.B. die sekundär biliäre Leberzirrhose sein. Doch was passiert mit dem Pankreasgangsystem, welches bekanntermaßen schlechter dem erhöhten Druck der Sekressäule entgegenwirken kann? Und hier kommen wieder das Prinzip der „Sekretion gegen Hindernisse“²¹⁸, die Studien von *Födichs* Pankreasgewebsuntersuchungen sowie letztlich auch diese Arbeit gemeinsam zu der Erkenntnis, dass auch das Pankreasystem durch langsamen Zelluntergang seine Funktionen einbüßt.

Demnach müssten Risikopatienten auf das Vorhandensein von Gallensteinen und einer in der Folge auftretenden - ebenfalls oft nicht schmerzhaften - chronischen Pankreatitis hin untersucht werden. Damit ließe sich durch eine frühest mögliche Ausschaltung der Ursache eine weitere Zerstörung von gesundem Pankreasgewebe verhindern. Allein in dieser Studie zeigt sich bei ca. 50% der Gallenstein-erkrankten ein verändertes Pankreasgangsystem in Form einer zweit- oder drittgradigen nach Cambridge klassifizierten chronischen Pankreatitis. Aber auch die klinisch definierte Pankreatitis im Zusammenspiel mit Schmerzangabe, Stuhl-Elastase-Bestimmung und Pankreasgangveränderung in der ERP lässt sich mit der Cholelithiasis im Allgemeinen und der Cholecystitis und Cholecystolithiasis im Speziellen signifikant korrelieren. Knapp ein Viertel aller Steinträger leiden bereits an dieser klinisch relevanten Pankreatitis. Dieses äußert sich im Kollektiv der „Steinträger“ nicht nur anhand eines deutlich erweiterten Gallen- und Pankreasgangs, sondern es zeigt sich in einer Subpopulation, dass knapp 12% der Diabetiker bereits cholecystektomiert waren. Diese Ergebnisse wurden zusammen mit der Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Cholelithiasis im Jahr 2001 publiziert²¹⁹. Insgesamt ist hier jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um ein selektioniertes Patientengut aus einer diabetologisch-gastroenterologischen Schwerpunkt-klinik handelt. Daher müssen auch diesbezüglich weitere prospektive, kontrollierte Studien folgen, die den Zusammenhang einer chronischen Pankreatitis in Folge einer vorliegenden Cholelithiasis weitergehend untersuchen.

Unabhängig von der Ursache - und das ist das eigentliche Schicksal dieser Erkrankung - steht am Ende eines jeden mehr oder weniger „ausgebrannten“

²¹⁶ Doubilet H, Mulholland JH. Eight year study of pancreatitis and sincterotomy. JAMA 7: 521-528 (1956).

²¹⁷ Cattell RB, Colcock BP, Pollack JL. Stenosis of the sphincter of oddi. NEJM 10: 429-435 (1957).

²¹⁸ Becker V, Bargmann W und Doerr W (Hrsg.): Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Heft 1, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

²¹⁹ Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. Dig Dis Sci 46:536-539 (2001).

Pankreas die Pankreasinsuffizienz. Je nach Lokalisation und Progredienz der Erkrankung entscheidet sich, wann und wie sie apparent wird. Die chronische Pankreatitis kann darüber hinaus neben einer reinen exokrinen Pankreasfunktionsstörung, die sich in Maldigestion, Meteorismus und Steatorrhoe äußert, zwangsläufig zu einem Diabetes mellitus führen, der im allgemeinen 3-5 Jahre nach Erkrankungsbeginn mittels Glukosetoleranztest nachzuweisen ist und progredient verläuft²²⁰. Dieses hat unter Umständen eine lebenslange Substitutionstherapie mit Insulin zur Folge - mit all ihren möglichen Komplikationen auf vaskulärer, nephro- und neurogener Ebene. Nicht zu vergessen, dass die chronische Pankreatitis, wie unter 2.2.1.3.1 bereits angeführt, eine Präkanzerose für das Pankreaskarzinom darstellt.

²²⁰ Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen 250-257 (254). 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

5.4 KLINISCHE BEDEUTUNG DER EXOKRINEN PANKREASINSUFFIZIENZ UND PANKREASGANGVERÄNDERUNGEN BEI DER CHRONISCHEN PANKREATITIS

Erkrankungen des Pankreas haben in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen. Daher nimmt die klinische Diagnostik der Pankreatitis – akute und chronische - ob mit oder ohne akuten Schub - an Bedeutung zu.

Die chronische Pankreatitis ist eine überwiegend schleichend progrediente Erkrankung, bei der das funktionstüchtige Pankreasgewebe im Rahmen irregulär sklerosierender Prozesse allmählich degeneriert²²¹.

In Abhängigkeit von der Häufigkeit und Schwere der akuten Schübe kommt es innerhalb unterschiedlicher Zeiträume zu einem zunehmenden Funktionsverlust der Drüse (Pankreasinsuffizienz) mit den Folgen einer Maldigestion.

Bislang verließ man sich bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis bzw. deren akutem Schub hauptsächlich auf das klinische Beschwerdebild. Dieses reicht von rezidivierenden, häufig nahrungsabhängigen Oberbauchschmerzen, Meteorismus, Steatorrhoe bis hin zum zunehmenden Gewichtsverlust. Allerdings verläuft die chronische Pankreatitis zu 50% schmerzfrei, so dass hier in der Regel, nach progredienten Parenchymuntergang mit exo- und endokrinem Funktionsverlust und konsekutiver Maldigestion, erst eine ausgeprägte Steatorrhoe oder bereits der Diabetes mellitus die ersten Anzeichen sind²²².

Die übrigen 50% der Patienten klagen jedoch mitunter über persistierende Schmerzen²²³. Es besteht kein Zweifel daran, dass der Schmerz bei der chronischen Pankreatitis verschiedene Ursachen haben kann, ohne dass der Schmerzmechanismus jeweils im Einzelnen bekannt ist.

Belegt ist der ursächliche Zusammenhang zwischen bestehenden Oberbauchschmerzen und Pankreaspseudozysten, da nach operativer oder perkutaner Dekompression der Zysten die Schmerzen nachlassen oder verschwinden²²⁴.

Über die Schädigung sensibler Nerven und über Entzündungsvorgänge im azinären Gewebe, die - wie es scheint - ebenfalls schmerzverursachend sind, liegen sorgfältige elektronenoptische Untersuchungen vor²²⁵.

Auch über die Schmerzverursachung bei einer Abflussbehinderung des Pankreassekrets existieren gute experimentelle und klinische Studien, die belegen, dass die Pankreassekretion einem negativen Feedbackmechanismus unterliegt²²⁶.

Dieser wird ausgelöst durch die Proteasenaktivität im Duodenum und über die intestinale Freisetzung von Pankreozymen oder die Aktivierung neuraler

²²¹ Frey CF: Classification of pancreatitis: State of the art, 1986. *Pancreas* 1:62 (1986).

²²² Moradpour D, Ammann RW, Blum HE in: Siegenthaler W (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen 250-257 (254). 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000).

²²³ Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86:820 (1984).

²²⁴ Sahel J, Bastid C, Pellat B, Schurgers P, Sarles H: Endoscopic cystoduodenostomy of cysts of chronic calcifying pancreatitis: a report of 20 cases. *Pancreas* 4:447 (1987).

²²⁵ Bockman DF, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 94:1459 (1987).

²²⁶ Dlugosz J, Fölsch UR, Czajkowski A, Gabryelewicz A: Feedback regulation of stimulated pancreatic enzyme secretion during intraduodenal perfusion of trypsin in man. *Eur J Clin Invest* 18:267 (1988).

Mechanismen weiter vermittelt²²⁷. Dies bedeutet, dass die Pankreasenzym- und Volumensekretion durch die hohe intraduodenale Aktivität der Proteasen gehemmt und durch die niedrige Proteasenaktivität stimuliert wird. Da Patienten mit einer chronischen Pankreatitis im fortgeschrittenen Stadium einen erheblichen Enzymmangel im Duodenum aufweisen, haben diese Patienten eine verstärkte Stimulation der Sekretion. Tatsächlich kann bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis ein erhöhter Pankreasgewebedruck gemessen werden²²⁸. Darüber hinaus gibt es Beobachtungen, dass die Schmerzen bei einem Teil dieser Patienten durch orale Enzymsubstitution gebessert werden können^{229/230}. Eine weitere Form der Schmerzlinderung ist zu erreichen, indem man die Obstruktion und somit die „Sekretion gegen Hindernisse“ beseitigt. Um darüber hinaus eine weitere Beeinträchtigung der Pankreasfunktion zu verhindern, ist die absolute Alkoholabstinenz eine wichtige Maßnahme. Denn damit wird eine weitere Noxe für die Auslösung der Pankreatitis ausgeschlossen. Verzichtet der Patient auf den Alkohol, werden Fette wieder besser verstoffwechselt, weil die alkoholempfindliche gastrische Lipase einen Teil der Fettspaltung übernehmen kann. Nachweislich geht auch die Zahl der Entzündungsschübe deutlich zurück. Hinsichtlich der Ernährung kann eine individuelle Diät helfen, den Gewichtsverlust zu vermeiden. Obwohl es keine spezielle Pankreasdiät gibt, soll sich der Patient möglichst kohlehydratreich und fett- bzw. eiweißreduziert ernähren. Bei einer täglichen Gesamtkalorienzufuhr von 2.500-3.000 kcal sollte der Fettanteil bei etwa 50g/d liegen. Eiweiß (60-120g/d) und Kohlehydrate (300-400g/d) können sinnvoll durch 80-100 g/d MCT-Fette ergänzt werden. **Medium Chain Triglycerides** werden ohne Lipasewirkung über den Dünndarm resorbiert. Die Nahrung ist möglichst auf mehrere kleine Mahlzeiten zu verteilen. Bei starkem Gewichtsverlust kann die Nahrung mit dem kalorienreichen Maltodextrin (100g = 380 kcal) und Multivitaminpräparaten - vor allem mit den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K - angereichert werden. Ein vorliegender Alkoholabusus erfordert gegebenenfalls die Ergänzung mit den Vitaminen B1, B2 und B6.

Bei starkem Gewichtsverlust (> 5% KG in sechs Monaten), dyspeptischen Beschwerden, Diarrhoe sowie einer Steatorrhoe (>12-15g/d Stuhlfett) ist eine Enzymsubstitution indiziert. Sie kann zudem als Therapieversuch bei starken Schmerzen eingesetzt werden. Ziel der Enzymsubstitution ist eine ausreichende Lipaseaktivität im Duodenum. *DiMagno*²³¹ stellte bereits 1973 fest, dass die Trypsinaktivität am Treitz'schen Band nach oraler Gabe konventioneller Enzympräparate nur noch 22% beträgt. Die Lipaseaktivität sank nach Inaktivierung durch die Magensäure sogar auf nur 8%. Zudem spielt das Problem der asynchronen gastroduodenalen Passage eine sehr problematische Rolle.

²²⁷ Adler G, Reinshagen M, Koop J, Göke B, Schafmayer A, Rovati LC, Arnold R: Differential effects of atropin and chole cystokinin receptor antagonist on pancreatic secretion. *Gastroenterology* 96:1158 (1989).

²²⁸ Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB: Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 6: 556 (1986).

²²⁹ Isaksson G, Ihse I: Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Pancreas* 6:566 (1983).

²³⁰ Slaff J, Jacobson D, Tillmann CR, Curington C, Toskes P: Protease specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 87:44 (1984).

²³¹ DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH: Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*; 288: 813-815 (1973).

Selbst wenn ein Schutz der Enzyme vor dem sauren Milieu gelingt, ist eine mit der Nahrung simultanen Pyloruspassage nur Partikeln möglich, die einen Durchmesser von 1,4 mm nicht wesentlich überschreiten.

Standardmäßig empfiehlt sich eine Einnahme von jeweils 30.000-50.000 IU Lipase zu den drei Hauptmahlzeiten und jeweils 20.000 IU Lipase zu drei über den Tag verteilten Zwischenmahlzeiten. Um eine effektive Vermischung mit dem Speisebrei zu gewährleisten, sollte die Enzymsubstitution simultan oder fraktioniert mit der Nahrung erfolgen. Bei einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz muss notwendigerweise eine höherdosierte Enzymmenge substituiert werden. Zeigt der Patient eine Hyperazidität oder liegt eine zystische Fibrose vor, kann die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpeninhibitors oder eines H₂-Blockers nützlich sein. Die Einnahme sollte bei dieser Indikation etwa eine Stunde vor der Mahlzeit gegeben werden. Anders als bei der Ulkustherapie benötigt der Patient hier natürlich keine nächtliche Säurehemmung. Für die Schmerztherapie sollte ein Enzympräparat mit einem relativ hohen Proteasegehalt als zeitlich begrenzter Therapieversuch Verwendung finden. Hohe Proteasekonzentrationen im Duodenum können möglicherweise über einen negativen Feed-back-Mechanismus am Pankreas den Sekretionsdruck und damit die Schmerzintensität vermindern. Liegt bereits ein Pankreaskarzinom vor, ist eine hochdosierte Enzymsubstitution obligat. Synthetische Anabolika steigern zwar den Appetit, lassen das Körpergewicht aber meist unverändert. Nahrungsergänzungstoffe und MCT-Fette sind hier die bessere Alternative.

Das Ergebnis der Behandlung der chronischen Pankreasinsuffizienz ist nicht nur von „intrinsischen“ Faktoren, wie der Magensäure, der gastrointestinalen Motilität oder der Restenzymaktivität abhängig, sondern wird auch durch die Compliance, das richtige Timing der Medikation und eine adäquate Darreichungsform bei der Enzymsubstitution wesentlich beeinflusst. Die ausreichend hohe Dosierung und ein an die jeweilige Situation adaptiertes therapeutisches Regime, das die differentialtherapeutischen Besonderheiten des Patienten berücksichtigt, sind wesentliche Voraussetzungen für den Therapieerfolg.

Um einen Großteil der Pankreaserkrankten allerdings frühstmöglich zu detektieren ist die Notwendigkeit des Einsatzes einer Screening-Methode eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit. Dafür bietet sich ein ubiquitärer und mit einfacher Durchführung einsetzbarer Pankreasfunktionstest an. Hier erscheint zurzeit die Elastase-1-Bestimmung im Stuhl trotz der etwas geringeren Sensitivität und Spezifität als der aufwändigere, invasive Sekretin-Pankreozymin-Test am ehesten indiziert.

Denn wie bereits in zahlreichen Studien zuvor belegt (siehe u.a. Kapitel 5.3), existiert ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bestehenden chronischen Pankreatitis und dem Vorhandensein einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. In dieser Arbeit konnte aber nicht nur das Vollbild der chronischen Pankreatitis mit der geforderten Klinik wie Oberbauchschmerzen mit der Stuhlelastase verglichen werden. Darüber hinaus konnte diese Studie aufzeigen, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem morphologisch nachweisbaren Schweregrad der Pankreatitis in der ERCP und einer Verminderung der Elastase 1-Ausscheidung im Stuhl gibt. Während Patienten mit leichten Gangveränderungen nur in wenigen Fällen eine Erniedrigung der Stuhl-Elastase zeigten, hatten

Patienten mit deutlichen Pankreasgangveränderungen in der Mehrzahl der Fälle (> 95%) eine erniedrigte Elastase 1 (< 200µg/g Stuhl).

Dieses lässt den Umkehrschluss zu, dass zumindest eine Großzahl an Patienten mit erniedrigter Stuhlelastase über entzündliche Pankreasgangveränderungen verfügen muss. Dafür spricht auch, dass – außer allenfalls durch Verdünnung bei wässriger Diarrhoe - kaum Gründe für falsch niedrige Elastase-1 Werte bekannt sind. Daher sollte ein Patientenkollektiv bei Vorliegen einer erniedrigten Stuhlelastase zu einer ERCP bzw. Endosonographie vorgestellt werden. Bei Vorliegen einer Obstruktion kann eine Optimierung der Abflussverhältnisse durch gezielte Sphinkterotomie der Papilla vateri erreicht werden, um ein Fortschreiten der Organentzündung mit konsekutivem Organ- und Funktionsverlust im Sinne einer exo- und auch endokrinen Pankreasinsuffizienz zu verhindern. Dieses wird zwar das Risiko eines Eingriffs während einer ERCP nicht minimieren. Die Anzahl der interventionspflichtigen Eingriffe an der Papilla vateri wird im Sinne einer gesteigerten Indikationsstellung eher zunehmen.

Im Falle einer indizierten Intervention kann wie bereits in den Kapiteln 5.1 und 5.2 ausgeführt durch eine gezielte Sphinkterotomie eine Druckreduktion im Pankreasgangsystem durch Beseitigung der Obstruktion erreicht werden. Hier konnte *Marzeion*²³² in einer Follow up Studie über 3 Jahre bei 60 Patienten eindrucksvoll aufzeigen, dass nicht nur der Beschwerdescore sondern auch die initial erniedrigte exokrine Pankreasfunktion in Form der Stuhl-Elastase 1 signifikant in der Gruppe der Sphinkterotomierten gebessert werden konnte.

Diese Ergebnisse lassen insgesamt den Schluss zu, dass bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis durch frühzeitige Pankreasenzymgabe einerseits sowie durch Beseitigung eines möglichen Abflusshindernisses durch den gezielten Einsatz einer Sphinkterotomie andererseits eine Schmerzreduktion sowie eine Erholung der Pankreasfunktion möglich sind. Sicherlich müssen auch hier weitere prospektive, kontrollierte Studien folgen, die die therapeutische Wirkung der oralen Pankreasenzymsubstitution sowie die endoskopische Sphinkterotomie versus konservative Therapie bei chronischer Pankreatitis untersuchen.

²³² Marzeion AM, Kessler A, Nalop J, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of vater: three year follow up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. *Pancreas* 27:395 (2003).

5.5 KLINISCHE BEDEUTUNG DER ENDOKRINEN PANKREASINSUFFIZIENZ UND PANKREASGANGVERÄNDERUNGEN BEI DER CHRONISCHEN PANKREATITIS

Bisher wurde die Zahl der Diabetiker in Deutschland auf ca. 4 Millionen geschätzt. Neue epidemiologische Zahlen deuten jetzt darauf hin, dass die Prävalenz der damit häufigsten Stoffwechselerkrankung bei 8,2% liegt, und damit etwa 6,8 Millionen Menschen in Deutschland betroffen sind²³³.

Inzwischen gibt es Hinweise darauf, dass funktionelle Störungen und Veränderungen der Morphologie des exokrinen Pankreas bei Diabetespatienten nicht nur in Einzelfällen mit einer Beeinträchtigung auch der exokrinen Funktion einhergehen, ohne dass dafür äußere Ursachen wie z. B. eine chronische Pankreatitis bekannt sind. War bislang die Diagnostik der exokrinen Erkrankung nur auf invasivem Wege (ERCP, direkter Pankreasfunktionstest) oder bei eindeutigen, schwerwiegenden Krankheitszeichen wie z. B. Fettstuhl verlässlich möglich, so ist inzwischen durch differenzierte indirekte Testverfahren (z. B. Elastase 1 im Stuhl) eine erste Verdachtsdiagnose wesentlich einfacher zu stellen.

In den letzten Jahren sind mehrere Untersuchungen durchgeführt worden, die darauf schließen lassen, dass diabetische Patienten signifikant häufiger eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen als gesunde Kontrollpersonen.

- In einer der ersten Arbeiten konnte durch unsere Arbeitsgruppe aufgezeigt werden, dass sowohl beim Typ 1- wie auch beim Typ 2 Diabetiker exokrine Funktionsstörungen deutlich vermehrt auftreten²³⁴. *Hardt et al.* untersuchten des Weiteren die exokrine Pankreasfunktion anhand der fäkalen Elastase 1-Konzentration bei 114 Patienten mit Typ 1 (n=31) und Typ 2 (n=83) Diabetes mellitus, zudem bei einer Kontrollgruppe von 105 Personen und fanden erniedrigte Elastase 1-Konzentrationen bei 56,7% der Typ 1 Diabetiker, 35% der Typ 2 Diabetiker und nur bei 18,1% der Kontrollgruppe²³⁵.
- In einer weiteren Arbeit konnten *Hardt et al.* einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Stuhlelastase und Steatorrhoe bei Diabetikern herstellen²³⁶. Eine Reduktion der FEC < 100 µg/g, die bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig gefunden wird, zeigt meistens bereits eine Fettmaldigestion an. Dies ist ein wichtiger klinischer Befund, insbesondere weil eine pankreatische Steatorrhoe erst bei einem exokrinen Funktionsausfall von über 90% auftritt²³⁷.

²³³ www.diabetes.org/ada/facts.asp.

²³⁴ Hardt PD, Klör HU: Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: Johnson CD, Imrie CW (eds): Pancreatic disease, Second edition. Springer Verlag, London. 235-241 (1998).

²³⁵ Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Özkürümez M, Schnellkretschmer H, Mäser E, Bretzel RG, Zekorn T, Klör HU: Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 37: 105-110 (2000).

²³⁶ Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU: Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology* 2: 30-32 (2002).

²³⁷ DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH: Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*; 288: 813-815 (1973).

- Unerwartet hohe Prävalenzdaten lieferte *Bräuning* mit ihrer Untersuchung anhand von 436 Typ 1 und Typ 2 Diabetikern, die als ambulante Patienten in vertragsärztlichen Praxen behandelt wurden und die bisher nicht wegen gastrointestinaler Probleme aufgefallen waren. Bei über 40% der Patienten fanden sich Elastase-1-Werte von < 100 mg/g Stuhl; davon entfielen etwa 50% auf Werte < 60 mg/g Stuhl²³⁸. Diese Befunde waren unter anderem Anlass für weitere Untersuchungen.
- Eine Arbeitsgruppe des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf hat unter der Leitung des Epidemiologen *Rathmann* in Zusammenarbeit mit dem Institute of Public Health der Universität Cambridge (UK) sowie drei weiteren diabetologischen Zentren in Deutschland 544 zufällig ausgewählte Typ-2 Diabetiker sowie 544 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen ohne Diabetes, die einen normalen HbA1c-Wert aufwiesen, untersucht. Weiterhin wurden 112 Typ-1 Diabetiker und 116 nach Alter und Geschlecht vergleichbare nichtdiabetische Kontrollpersonen erfasst. Die niedrigste Elastase 1 Konzentration fand sich bei den Typ-1 Diabetikern. Auch bei Typ-2 Diabetikern lagen die Elastase 1 Werte im Durchschnitt signifikant niedriger als bei den nichtdiabetischen Kontrollpersonen der gleichen Altersgruppe. Eine Elastase 1-Konzentration < 100 µg/g Stuhl als Hinweis auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz lag bei 12% der Typ-2 Diabetiker (Kontrollen: 4%) sowie bei 26% der Typ-1 Diabetespatienten vor (Kontrollen: 5%). Übereinstimmend fand sich bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern ein enger Zusammenhang zwischen niedriger Elastase 1 und dem mittleren Blutzucker (HbA1c-Wert). So hatten Typ-2 Diabetiker mit einem HbA1c Wert von 7% ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Elastase 1 unter 100 µg/g²³⁹.
- Eine parallel durchgeführte Messung an Typ 1 112 Diabetikern in Essen zeigte bei 26% der Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz (Elastase-1-Wert < 100 µg/g Stuhl)²⁴⁰.
- *Henker* untersuchte an der Universitäts-Kinderklinik Dresden 96 Kinder und Jugendliche im Alter von 2,7 bis 25,5 Jahren mit einem Insulinmangel-Diabetes. Bei allen Patienten wurde die fäkale Elastase 1 bestimmt. Zur Einschätzung der Stoffwechselgüte dienten folgende Parameter: Körperlänge, Körpergewicht, BMI, HbA1c-Wert, Fruktosamin und Insulinbedarf (Einheiten pro kg KG). Bei 52 Diabetikern (= 54%) konnte aufgrund des normalen Elastase 1-Wertes eine normale exokrine Pankreasfunktion angenommen werden. Bei 25 Patienten (= 26%) bestand eine milde bis mittelgradige exokrine Pankreasinsuffizienz (pathologisch niedrige Elastase 1-Werte, jedoch keine Steatorrhoe). Bei neun Patienten (= 9,4%) war die exokrine Funktionseinschränkung so ausgeprägt, dass sich zudem noch eine erhöhte Stuhlfettausscheidung nachweisen ließ²⁴¹.

²³⁸ Bräuning A: Fäkale pankreatische Elastase 1 zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus. Dissertation. Humboldt Universität, Berlin (1998).

²³⁹ Rathmann W, Icks A, Haastert B, et al.: Pancreatic exocrine insufficiency in type 2 diabetes are strongly associated. Diabetol. 42, Suppl. 1, A 297 (1999).

²⁴⁰ Icks A, Haastert B, Kronshage B, et al.: Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 diabetes. EASD Jerusalem (2000).

²⁴¹ Henker J, Thamm K, Münstermann S. et al.: Gastroenterologische Probleme bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 108, Suppl 1: 182 (2000).

Auch in der vorliegenden Arbeit findet sich die niedrigste Elastase 1 Konzentration bei den Typ-1 Diabetikern. Aber auch bei den Typ-2 Diabetikern liegen die Elastase 1 Werte im Durchschnitt signifikant niedriger als bei den nichtdiabetischen Kontrollpersonen. Insgesamt ist die exokrine Funktion bei 30% der Typ 1- und bei 17% der Typ 2-Diabetiker gestört.

Darüber hinaus wurden neben diesen laborchemischen Untersuchungen der Pankreasfunktion bei Diabetikern auch bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Hier zeigt sich in der ERCP der untersuchten Diabetiker, dass nur 36% eine normale Morphologie der Bauchspeicheldrüse aufweisen. Bei 22% der Patienten zeigen sich drittgradige Veränderungen nach der Cambridgeklassifikation der chronischen Pankreatitis, die übrigen Patienten haben Veränderungen I. und II. Grades.

Ähnliche Befunde wurden in Japan erhoben, wo sich bei 33% der untersuchten Typ 1 und Typ 2 Diabetiker morphologische Veränderungen fanden, die mit einer chronischen Pankreatitis II. bis III. Grades zu vereinbaren sind und die auf entsprechende Funktionseinschränkungen hinweisen²⁴².

Die o. g. epidemiologischen Daten werfen die Frage auf, welcher pathophysiologische Mechanismus dieser gehäuften exokrinen Funktionsstörung bei diabetischen Patienten zugrunde liegt. Schon lange ist bekannt, dass exokrines und endokrines Pankreasgewebe nicht als funktionell unabhängige Einheiten zu betrachten sind²⁴³.

So könnte es nach einer ersten Hypothese beim Diabetes mellitus zu einer Störung der insuloazinarären Achse mit der Folge einer verminderten Synthese und Exkretion von Pankreasenzymen kommen²⁴⁴. Neben dieser funktionellen Hypothese werden auch morphologische Veränderungen aufgrund eines lokalen Insulinmangels diskutiert. So könnte eine verminderte Konzentration des trophisch wirkenden Insulins zu einer Atrophie des azinären Gewebes führen²⁴⁵. Diese Erklärungsmöglichkeiten werden eingeschränkt durch die Tatsache, dass nicht alle Typ-1 Diabetiker von einer exokrinen Pankreasinsuffizienz betroffen sind. Als Hypothese zur Pathogenese bei Typ-2 Diabetikern sind diese Ansätze kaum geeignet.

Ein weiterer Erklärungsansatz wäre die Interpretation der exokrinen Funktionsstörung als Folge diabetischer Spätschäden. In einer Studie wurde bei Typ-1 Diabetikern eine Assoziation zwischen exokriner Insuffizienz und Diabetesdauer gefunden²⁴⁶; alle anderen Untersuchungen wie auch die vorliegende Arbeit zeigten allerdings keinen solchen Zusammenhang.

Auch ein Autoimmunprozess mit simultaner Schädigung des exokrinen und endokrinen Gewebes ist denkbar²⁴⁷. Dafür spricht, dass die Prävalenz exokriner

²⁴² Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, et al.: Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 762–766 (1994).

²⁴³ Chey W Y, Shay H, Schuman C R: External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 59: 812–821 (1963).

²⁴⁴ Semakula C, Vandewalle C L, Van Schravendijk C F H, et al.: Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twentyfive percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. *Pancreas* 12: 321–333 (1996).

²⁴⁵ Gyr K, Beglinger G, Stalder G A: Wechselwirkungen zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas. *Schweiz. Med. Wschr.* 115: 1299–1306 (1985).

²⁴⁶ Icks A, Haastert B, Kronshage B, et al.: Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 diabetes. *EASD Jerusalem* (2000).

²⁴⁷ Gröger G, Layer P: Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 7: 740–746 (1995).

Funktionsstörungen bei Typ-1 Diabetikern deutlich höher ist als bei Typ 2 Diabetikern; dagegen spricht, dass nicht alle Typ-1 Diabetiker einen Mangel an Stuhlelastase aufweisen. Alternativ wäre die Überlegung anzustellen, dass auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis sich auch ein Autoimmunitäts-Diabetes entwickeln kann.

Die vorliegende Arbeit ging letztlich der Frage nach, ob sich durch unbemerkte kleine Gallensteine, die eine chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse zur Folge haben können, ein sekundärer Diabetes mellitus, der so genannte "Typ-3c Diabetes", entwickeln kann. Bislang wurde der Anteil von Diabetikern, die eine nicht diagnostizierte chronische Pankreatitis haben, unterschätzt. Auch Patienten mit Gallensteinen oder einer Mikrolithiasis der Gallenwege neigen dazu, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln. Oft lässt sich bei diesen Patienten eine narbige Papillenstenose finden, die ein Hinweis darauf ist, dass kleinere Konkremente abgegangen sind. Als Folge dieser Veränderungen sind oft das Gallengang- und das Pankreasgangsystem deutlich erweitert.

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Gallensteinen wird häufig nicht erkannt. Zu schnell werden die Ursachen eines Diabetes auf Grund augenscheinlicher Risikofaktoren, wie etwa Fettleibigkeit, fehl gedeutet. Auch wird die Entzündung der Bauchspeicheldrüse oft nicht diagnostiziert, da sie sich nicht immer durch Beschwerden bemerkbar macht. Man ging auch lange davon aus, dass der ursächliche Zusammenhang zwischen Pankreasentzündung und Diabetes nur bei etwa 1% aller Diabetiker relevant wäre.

In dieser Arbeit finden sich bei insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern deutlich ausgeprägtere Gangveränderungen als beim nicht insulinpflichtigen Patienten. Legt man die Elastase 1-Werte als Maß der Schädigung des exokrinen Pankreas zugrunde, ergibt sich bei diesen unausgewählten Diabetikern eine Prävalenz erniedrigter Elastase 1-Werte von knapp einem Drittel der Patienten. Führt man bei diesen Patienten eine ERCP durch, findet man in der Regel eine Papillenstenose als Ursache einer obstruktiven Pankreatitis. Es könnte hier also ein Diabetes mellitus Typ-3c vorliegen, d.h. ein Diabetes mellitus als Folge einer chronischen Pankreatitis. Es ist bekannt, dass die entzündliche Stenose der Papilla Vateri (Papillitis stenisans) mit der Cholelithiasis assoziiert ist. Kleinste Cholesterin-Konkremente, sog. Mikrolithen, können sich in der Papille festsetzen und dort einen chronischen Entzündungsprozess ähnlich dem in der Gallenblase auslösen. Die obstruktive Pankreatitis kann eine langsame Schädigung beider Organsysteme – dem exokrinen und endokrinen - zur Folge haben. Diese Pankreasentzündung kann dann auch zu einer Zerstörung der Inselzellen führen, die Insulin produzieren. Das hieße, dass stumme Gallensteine die Gefahr der Entstehung einer Diabetes-Erkrankung bergen könnten und demnach, auch wenn sie keine Schmerzen oder Koliken hervorrufen, unbedingt behandlungsbedürftig wären.

Die Prävalenz der Gallensteinerkrankten wird in Deutschland auf ca. 16 Millionen geschätzt. Als Risikofaktoren einer Mikrolithiasis/Cholelithiasis gelten fettreiche Ernährung, das metabolische Syndrom, insbesondere die Adipositas sowie der Östrogen-Einfluss bei Frauen. Untersuchungen an Gallensteinerkrankten ergaben

eine Prävalenz erniedrigter Elastase 1-Werte von ca. 30%²⁴⁸, d.h. jeder dritte Gallensteinträger hat eindeutige Zeichen einer exkretorischen Pankreasstörung auf dem Boden einer Pankreatitis. Eine Häufung von Gallensteinträgern unter den Diabetikern ist seit langem bekannt. Um die vermutete Kausalkette bis an ihren Anfang zu verfolgen, wurde in einer weiteren Arbeit eine unausgewählte Gruppe von Adipösen auf die Konzentration der Elastase 1 im Stuhl hin untersucht. In Übereinstimmung mit unserer Hypothese findet sich eine erniedrigte Elastase 1 (< 200 µg/g Stuhl) bei knapp 20% der untersuchten Patienten mit Adipositas²⁴⁹.

Man kann daher zu der Schlussfolgerung kommen, dass eine durch Mikrolithiasis entstandene Papillenstenose mit konsekutiver chronisch obstruktiver Pankreatitis häufig mit einer Inselzellschädigung verbunden sein kann mit der möglichen Folge eines manifesten Diabetes mellitus.

Insgesamt erscheinen alle hier dargestellten Konzepte zur Erklärung der Befunde nicht oder noch nicht ganz überzeugend. Unabhängig von der Pathogenese stellt sich aber die Frage, welche klinische Relevanz das Vorliegen exokriner Funktionsstörungen bei Diabetikern hat. Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich aus den Daten für die tägliche Praxis?

Zumindest allen Untersuchungen ist gemein, dass exokrine Funktionsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant häufiger zu finden sind als bei nicht diabetischen Kontrollpersonen. In der täglichen Praxis gibt es immer wieder diabetische Patienten mit unklaren gastrointestinalen Symptomen, die häufig einer diabetischen autonomen Neuropathie, z. B. im Sinne einer Gastroparese, zugeordnet werden.

Diese Beschwerden könnten häufiger als bisher angenommen Ausdruck einer exokrinen Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse sein. Auch stark schwankende Blutzuckerspiegel sowie insbesondere Gewichtsabnahme können das Korrelat einer gestörten exokrinen Pankreasfunktion sein.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte aufgrund der häufigen Koinzidenz immer auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Zunächst sollte bei diesen Patienten nochmals intensiv nach anamnestischen Auffälligkeiten im Sinne von Stuhlunregelmäßigkeiten oder Nahrungsfettunverträglichkeit gesucht werden. Zudem sollte die exokrine Pankreasfunktion mit einfachen Tests wie Chymotrypsin oder Elastase 1 im Stuhl getestet werden.

Treten zu den entsprechenden Krankheitszeichen auch pathologische Laborbefunde, kann die Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz als gesichert gelten. In diesem Fall ist eine Pankreasenzym-Substitutionstherapie auch zur Stabilisierung des Blutzuckerstoffwechsels indiziert^{250/251}.

²⁴⁸ Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 46:536-539 (2001).

²⁴⁹ Ewald N, Stünn H, Klör HU et al.: Hohe Prävalenz exokriner Pankreasfunktionsstörungen bei Adipositas. Eine Multicenter Studie. Posterbeitrag Universität Giessen. Zur Veröffentlichung eingereicht (2005).

²⁵⁰ Glasbrenner B, Malfertheiner P, Kerner W, Scherbaum WA, Ditschuneit H: Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 28: 275-279 (1990).

²⁵¹ Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS: Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol* 24: 19-22 (1998).

Zudem bestehen Hinweise auf erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bei reduzierten Elastase 1 Werten und somit eine Verbindung zu Knochenstoffwechselstörungen wie der Osteoporose^{252/253}.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erscheinen insgesamt hinsichtlich pathophysiologischer Konzepte des Diabetes mellitus interessant. Die häufige Koinkidenz von exokriner Pankreaserkrankung und Diabetes mellitus könnte durch einen gemeinsamen Pathomechanismus bedingt sein (z.B. Immunprozess^{254/255}) oder durch eine hohe Prävalenz pankreatogenen Diabetes (Typ-3c) erklärt werden^{256/257}. Denn um stumme Gallensteine und unbemerkte Pankreasentzündungen auf dem Boden einer Papillenstenose rechtzeitig zu erkennen, sollten Risikopatienten auf ihren Elastase 1-Wert hin untersucht werden. Eventuell ließen sich durch eine frühzeitige Behandlung, ggfs. auch durch Sphinkterotomie der Vaterschen Papille zur Abflussoptimierung ein "Typ 3c-Diabetes" und andere Folgeerkrankungen verhindern.

²⁵² Teichmann J, Lange U, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Stracke H, Bretzel RG, et al.: Decreased pancreatic elastase 1 content: an independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. *Bone* 28 (suppl) S.194 (2001).

²⁵³ Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, Geldern P, Messina D, Russo A et al.: Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol*; 92: 867-871 (1997).

²⁵⁴ Mally IM, Cirulli V, Hayek A, Otonkosky T: ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. *Diabetologia* 39: 474-480 (1996).

²⁵⁵ Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, Morinaga S, Sugimoto T, Murase T, et al. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33: 363-370 (1990).

²⁵⁶ Aparisi QL, Sabater OL, Calvete CJ, Camps VB, Sastre BJ, Bautista RD, et al.: Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function. *Med Clin (Barc)*; 117: 561-566 (2001).

²⁵⁷ Larsen S: Diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull*; 40: 153-162 (1993).

5.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Gallensteinerkrankung einerseits und einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung sowie morphologischen Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis andererseits.
- Eine hohe Prävalenz pathologischer Stuhl-Elastase 1-Messwerte in Korrelation mit morphologischen Veränderungen laut ERP lassen den Schluss zu, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis in der Bevölkerung häufiger vorkommt als allgemein angenommen. Der nicht-invasive Stuhl-Elastase Suchtest stellt demnach ein gutes Instrument zum Screening für Pankreaserkrankungen dar.
- Theoretische Überlegungen legen nahe, dass der Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Gallensteinpatienten einen Hinweis auf eine biliäre chronische Pankreatitis darstellt.
- Es finden sich signifikante Hinweise (aus Daten dieser und anderer Studien der exokrinen Pankreasfunktion, Gangveränderungen in der ERCP mit nachweislicher Cholelithiasis etc.), dass Gallensteinpatienten ein erhöhtes Risiko für eine Stenose der Papilla Vateri aufweisen.
- Es konnte - in Übereinstimmung zu anderen Studien - ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer gestörten exokrinen Pankreasfunktion bestätigt werden. Dies sollte bei künftigen Studien berücksichtigt werden.
- Weitere Einflussfaktoren auf die chronische Pankreatitis sind das Patientenalter, der Body-Mass-Index und der Alkoholabusus.

6 ZUSAMMENFASSUNG

1. Vor dem Hintergrund der hier dargestellten und diskutierten Ergebnisse ist festzustellen, dass die chronische Pankreatitis bis heute unterdiagnostiziert ist. Zur Verbesserung der Diagnostik bietet sich ein ubiquitär und mit einfacher Durchführung einsetzbarer Pankreasfunktionstest als eine erste Screening-Methode an. Hier ist zurzeit die Elastase 1-Bestimmung im Stuhl trotz der etwas geringeren Sensitivität als der aufwändigere, invasive Sekretin-Pankreozymin-Test indiziert. Die Elastase 1-Werte korrelierten in dieser Arbeit hochsignifikant mit den morphologischen Pankreasgangveränderungen aus der ER(C)P. Darüber hinaus ließ sich eine Übereinstimmung der Schweregrade der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit denen der Pankreasgangveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis feststellen. Die fäkale Elastase hat demnach einen überaus positiven prädiktiven Wert und eine gute Spezifität, das heißt dass im Fall eines pathologischen Elastase-Testergebnisses mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine morphologisch diagnostizierbare Erkrankung vorliegt.

2. Weiterhin muss neben den für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis üblicherweise angeführten Risikofaktoren wie dem chronischen Alkoholkonsum oder anderen Stoffwechselerkrankungen, verstärkt die Cholelithiasis als mögliche Ursache einbezogen werden. Sowohl die eindeutigen Berichte in der Literatur als auch die vorliegende Untersuchung haben bestätigt, dass der sklerotische Umbau an der Papilla Vateri eine sich langsam entwickelnde Krankheit ist, die durch eine Einschränkung des Papillenspiels eingeleitet wird und - meist durch komplikatorische Dreingabe wie Stein- oder Schleimeindickung - zu einer manifesten, klinisch in Erscheinung tretenden Einengung führt²⁵⁸. Dabei ist unerheblich, ob diese Veränderung an der Papille primär entzündlich oder traumatisch durch Steine - dann sekundär entzündlich - entstanden ist, oder durch Adenomyosis der Papillenregion oder allein durch Atrophie bedingt ist. Verfügt der Ductus hepatocholedochus bei veränderten Druckverhältnissen - ob mit oder ohne Gallenblase - noch über Kompensationsmechanismen, setzt sich im Gegensatz dazu der Druck der Sekretsäule in der Sackgasse des in einem Funktionssystem stehenden Pankreas bis zu den kleinsten Gangverzweigungen fort. Die trotz eines Abflusshindernisses bestehenden bleibenden Sekretionsreize führen zu chronisch rezidivierenden Pankreatitiden mit Gangektasien erst der kleineren Nebengänge bis zum Vollbild der chronisch obstruktiven Pankreatitis mit allen Stadien der serösen Entzündung bis zur umschriebenen Organfibrose mit Untergang verschieden großer Drüsenbezirke (Sekretion gegen Hindernisse)²⁵⁹.

Unklare Oberbauchschmerzen, Cholestase anzeigende Enzyme sowie eine Fettunverträglichkeit von Steatorrhoe bis zu einer manifesten Maldigestion

²⁵⁸ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (136), Enke, Stuttgart (1979).

²⁵⁹ Becker V: Sekretionsstudien am Pankreas. In: Bargmann W, Doerr W: Zwangslose Abhandlung aus der normalen und pathologischen Anatomie. H1, Thieme, Stuttgart (1957).

mit signifikantem Gewichtsverlust sind erste Symptome, die bei Bestätigung eines erniedrigten Elastase 1-Wertes im Stuhl weitere morphologische Diagnostika wie eine ERCP oder EUS anschließen lassen sollten.

3. Dieses Vorgehen soll eine frühestmögliche Detektion einer chronischen Pankreatitis fördern, um die damit verbundenen Komplikationen zu minimieren. Dazu gehört neben der allmählichen Zerstörung des exokrinen Pankreas auch der mögliche Untergang endokriner Zellen. Auch zu dieser Problematik zeigen sich eindeutige Hinweise in unserem unausgewählten Patientenkollektiv. Ähnlich wie bereits in der einschlägigen Literatur diskutiert gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen chronisch entzündlichen Pankreasgangveränderungen in der ERCP und bestehendem bzw. sich entwickelndem Diabetes mellitus. Diese in einem hohen Prozentsatz gefundenen Veränderungen der exokrinen Funktion und Morphologie, welche zusammengenommen als diagnostische Kriterien einer chronischen Pankreatitis interpretiert werden müssen, finden sich sowohl bei den als Typ 1 als auch bei den als Typ 2 klassifizierten Diabetespatienten. Die hier bestehende Co-Morbidität ist jedoch nicht dahingehend auszulegen, dass die Pankreatitis eine Komplikation des Diabetes darstellt. Vielmehr ist aus pathophysiologischer Sichtweise ein hoher Anteil des bestehenden Diabetes mellitus der pankreopriven Genese (Typ 3) zuzuschreiben.

Die Tatsache, dass sich eine Vielzahl bösartiger Entartungen auf dem Boden von chronischen Entzündungen ausbilden, lässt zudem vermuten, dass auch das Pankreaskarzinom, das zu über 80% im Pankreaskopf lokalisiert ist, häufiger bei praestenotisch chronischen Entzündungsprozessen in Form der chronischen Kopfpankreatitis aufgrund von Abflussbehinderungen aus der Papilla vateri entstehen kann.

Auch diese Zusammenhänge, sollten sie sich in größeren Studien ebenso wie die Pankreasinsuffizienz aufgrund benigner Papillenstenosen bestätigen, eröffnen weitere Indikationen und Möglichkeiten für eine therapeutische Intervention in Form einer Sphinkterotomie an dem funktionsgestörten Abflussorgan der gemeinsamen Verdauungssäfte von Leber und Pankreas, der Papilla vateri.

7 SUMMARY

1. Against the background of the here presented and discussed results you can state that the chronic pancreatitis is underdiagnosed until now. In order to improve the diagnosis it is advisable to make a simple and ubiquitous pancreas functional test as a first screening method. At the moment the measurement of the fecal elastase 1 is indicated despite of a bit less sensitivity as the more complex, invasive Sekretin-Pankreozymin-test. The elastase 1 values correlated in this work highly significant with the morphological pancreas duct changes from the ER(C)P. Furthermore you can state an agreement of the severity codes of the exocrine pancreas insufficiency with those of the pancreas duct changes in the sense of a chronic inflammation of the pancreas. Therefore the fecal elastase has a rather positive predictive value and a good specificity that means in the case of a pathological elastase test result with high probability also a morphologic diagnosable disease exists.

2. Furthermore apart from the development of chronic pancreatitis usually indicated risk factors such as the chronic alcohol consumption or other metabolic diseases, the Cholelithiasis must be included increasingly as a possible cause.

Well-defined reports in the literature as well as the present examination have confirmed that the sclerotic reconstruction at the papilla of Vater is a slowly developing disease that is introduced by the reduction of the papilla play and - mostly by aggravating give away such as stone- or densification of mucus - leads to an obvious clinical restriction²⁶⁰.

In this case it is not important if this change at the papilla has been caused primarily phlogistic or traumatic by stones - then it is secondarily phlogistic -, or by adenomyosis of the papilla region or caused alone by atrophy. If the ductus hepatocholedochus disposes still of compensation mechanism at changed pressure ratio - with or without gallbladder- the pressure of the secretion column in the impasse continues until the smallest duct branching. Despite of the flow impediment remaining secretion impulses lead to chronic recurrent inflammation of the pancreas with duct ectasia first of the smaller apophysis till the full picture of the chronic obstructive pancreatitis with all stages of the serous inflammation up to the circumscribed organ fibrosis with downfall of differently big gland sectors (secretion against impediment²⁶¹). Unclear epigastric pain, cholestasis indicative enzymes as well as a fat intolerance of steatorrhea till an apparent maldigestion with significant loss of weight are first symptoms that should lead to further morphological diagnostics as an ERCP or EUS if an abased elastase 1 value is confirmed in stool.

²⁶⁰ Classen M, Ottenjann R (Hrsg.): Gastroenterologische Endoskopie, 99-149 (136), Enke, Stuttgart (1979).

²⁶¹ Becker V: Sekretionsstudien am Pankreas. In: Bargmann W, Doerr W: Zwangslose Abhandlung aus der normalen und pathologischen Anatomie. H1, Thieme, Stuttgart (1957).

3. This procedure should promote at the earliest possible detection of a chronic pancreatitis in order to minimize the intricacies involved. Besides the gradual destruction of the exocrine pancreas also the possible downfall of endocrine cells belongs to it. Also to this problem clear hints are shown in our patient collective selected at random.

Similar to the relevant literature already discussed there are significant connections between chronic phlogistic pancreas ducts changes in the ERCP and the existing respectively developing diabetes mellitus. These in a high percentage found changes of the exocrine function and morphology, which together must be considered as diagnostic criteria of a chronic pancreatitis, are found both as type 1 and as type 2 classified diabetic patients. The here existing co-morbidity is however not to be construed as the inflammation of the pancreas represents a complication of the diabetes. From the pathophysiological view a high part of the existing diabetes mellitus is rather due to the pancreoprive genesis (type 3).

The fact that the multiplicity of virulent degeneration develop on the ground of chronic inflammations leads moreover to the assumption that the pancreas carcinoma that is located over 80% in the pancreas head, can more frequently originate at praestenotic chronic phlogistic processes in form of chronic inflammation of the pancreas head due to flow impediments from the papilla of Vater.

Should these connections confirm in bigger studies as well as the pancreas insufficiency due to the benign stenosis of the papilla, they open further indications and possibilities for a therapeutic intervention in form of a sphincterotomy at the dysfunctional outflow organ of the common digestive juices of liver and pancreas, the papilla of Vater.

8 ANHANG

8.1 TABELLENANHANG

Tabellenanhang (1) Geschlecht

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Männlich	104	48,8	118	47,0
	Weiblich	109	51,2	133	53,0
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (2) Alter in Dekaden

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	bis 20a	8	3,8	8	3,2
	21-30	13	6,1	15	6,0
	31-40	27	12,7	33	13,1
	41-50	33	15,5	37	14,7
	51-60	55	25,8	65	25,9
	61-70	45	21,1	55	21,9
	71-80	27	12,7	33	13,1
	über 80a	5	2,3	5	2,0
Gesamt	213	100,0	251	100,0	

Tabellenanhang (3) BMI klassifiziert

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Untergewicht (<18,5)	13	6,1	14	5,6
	Normalgewicht (18,5-25)	89	41,8	104	41,4
	Präadipositas (25-30)	69	32,4	81	32,3
	Adipositas (>30)	20	9,4	27	10,8
	Gesamt	191	89,7	226	90,1
Fehlend	keine Daten	22	10,3	25	9,9
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (4) Vorerkrankungen allgemein

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Keine Vorerkrankungen	62	29,1	76	30,3
	Schmerzen i. d. Anamnese	120	60,1	156	62,2
	Fettstoffwechselstörung	83	39,0	96	38,2
	Fettintoleranz	66	31,0	75	29,9
	Strumaerkrankung	46	21,6	58	23,1
	Hepatitis	17	8,0	20	8,0
	Leberzirrhose	12	5,6	14	5,6
	anderes	10	4,7	10	4,0

Tabellenanhang (5) Diabetes mellitus

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	137	64,3	167	66,5
	Typ 1	6	2,8	7	2,8
	Typ 2 Insulin	26	12,2	29	11,6
	Typ 2 oral	21	9,9	24	9,6
	Typ 2 diet	12	5,6	12	4,8
	Typ 3	11	5,2	12	4,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (6) Z.n. Cholecystektomie

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	160	75,1	187	74,5
	Ja	53	24,9	64	25,5
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (7) C2-Abusus

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Kein regelm. Alk-Konsum	172	80,8	205	81,7
	Ja (1-60g Alkohol/d)	11	5,2	13	5,2
	Ja (> 60g Alkohol/d)	30	14,1	33	13,1
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (8) Statistiken 1

		Alter [Jahren]		Körpergröße [cm]		Körpergewicht [kg]		BMI [kg/m ²]		Schmerzen [Tagen]		Diabetes mell. [Anz./Jahre]	
		n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251
N	Gültig	213	251	191	226	191	226	191	226	213	251	213	251
	Fehlend	0	0	22	25	22	25	22	25	0	0	0	0
Mittelwert		53,6	54,0	169,0	168,9	71,1	71,5	24,85	25,06	27,5	28,4	2,5	2,3
Standardfehler d. Mittelwertes		1,11	1,01	0,70	0,63	1,01	0,94	0,33	0,30	4,20	3,81	0,46	0,39
Median		56,0	56,0	168,0	168,0	70,0	71,0	24,54	24,69	6,0	7,0	0,0	0,0
Standardabweichung		16,19	16,04	9,66	9,54	14,02	14,11	4,54	4,53	61,25	60,35	6,65	6,25
Minimum		8	8	122	122	25	25	13,87	13,87	0	0	0	0
Maximum		89	89	198	198	106	106	39,47	39,47	360	360	42	42
Perzentile	25	43	44	163	163	63	63	21,80	22,08	0	0	0	0
	50	56	56	168	168	70	71	24,54	24,69	6	7	0	0
	75	66	67	176	176	80	80	27,72	28,07	30	30	1,0	1,0

Tabellenanhang (9) Indikationen Übersicht

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Cholelithiasis	46	21,6	68	27,1
	Cholangitis	10	4,7	17	6,8
	DHC Dilatation	14	6,6	16	6,4
	Cholestase	67	31,5	79	31,5
	Ikterus	16	7,5	19	7,6
	unklare biliäre Schmerzen	14	6,6	19	7,6
	akute Pankreatitis	20	9,4	24	9,6
	chronische Pankreatitis	113	53,1	120	47,8
	Pankreas Neoplasie	13	6,1	15	6,0
	Papillenstenose	38	17,8	45	17,9
	anderes	6	2,8	6	2,4

Tabellenanhang (10) Indikationen Lithiasis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	167	78,4	183	72,9
	Cholecystolithiasis	26	12,2	37	14,7
	Choledocholithiasis	10	4,7	16	6,4
	beides	10	4,7	15	6,0
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (11) Indikationen Cholangitis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	203	95,3	234	93,2
	Cholecystitis	1	0,5	1	0,4
	Cholangitis	6	2,8	10	4,0
	beides	3	1,4	6	2,4
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (12) Indikationen DHC

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	102	47,9	118	47,0
	DHC dilatiert (> 8mm)	14	6,6	16	6,4
	Cholestase	67	31,5	79	31,5
	Ikterus	16	7,5	19	7,6
	unklare bil. Schmerzen	14	6,6	19	7,6
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (13) Indikationen Pankreas

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	66	31,0	91	36,3
	akute Pankreatitis	20	9,4	24	9,6
	chron. Pankreatitis	113	53,1	120	47,8
	Pankreas-Anomalie	1	0,5	1	0,4
	Pankreas-Neoplasie	13	6,1	15	6,0
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (14) andere Indikationen

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	170	79,8	201	80,1
	Papillenstenose	38	17,8	45	17,9
	PSC	3	1,4	3	1,2
	post-CHE-Syndrom	2	0,9	2	0,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (15) Therapie

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Keine	48	22,5	57	22,7
	Precut-Papillotomie	3	1,4	3	1,2
	EST DHC	85	39,9	113	45,0
	EST DP	9	4,2	9	3,6
	beides	68	31,9	69	27,5
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (16) Befund Cholecystitis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	104	48,8	117	46,6
	Ja	26	12,2	31	12,4
	Gesamt	130	61,0	148	59,0
Fehlend	GB nicht dargestellt	83	39,0	103	41,0
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (17) Befund Cholecystolithiasis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	59	27,7	64	25,5
	Schlamm	13	6,1	15	6,0
	kleine Steine (<1cm)	32	15,0	36	14,3
	große Steine (>1cm)	6	2,8	12	4,8
	neg. Cholecystogramm	27	12,7	33	13,1
	Gesamt	137	64,3	160	63,7
Fehlend	GB nicht dargestellt	76	35,7	91	36,3
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (18) Befund DHC

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	DHC normal	89	41,8	110	43,8
	DHC dilatiert	97	45,5	110	43,8
	DHC stenosiert	10	4,7	10	4,0
	Gesamt	196	92,0	230	91,6
Fehlend	DHC nicht dargestellt	17	8,0	21	8,4
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (19) Befund Mikrolithen im DHC

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	129	60,6	153	61,0
	Ja	67	31,5	77	30,7
	Gesamt	196	92,0	230	91,6
Fehlend	DHC nicht dargestellt	17	8,0	21	8,4
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (20) Befund Cholangitis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	161	75,6	186	74,5
	Ja	30	14,1	39	15,5
	PSC	5	2,3	5	2,0
	Gesamt	196	92,0	230	91,6
Fehlend	nicht dargestellt	17	8,0	21	8,4
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (21) Befund Choledocholithiasis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	169	79,3	194	77,3
	Ja	27	12,7	36	14,3
	Gesamt	196	90,0	230	91,6
Fehlend	nicht dargestellt	17	8,0	21	8,4
Gesamt		213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (22) Zusammenfassung Steinerkrankung

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	71	33,3	79	31,5
	Ja	142	66,7	172	68,5
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (23) Befund Papillitis

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	138	64,8	162	64,5
	akute Papillitis	21	9,9	29	11,6
	chron. Papillitis	54	25,4	60	23,9
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (24) Befund Papillenstenose

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	keine Stenose	14	6,6	22	8,8
	leichte Stenose	92	43,2	109	43,4
	mittelschwere Stenose	71	33,3	74	29,5
	schwere Stenose	18	8,5	24	9,6
	Zustand nach EST	18	8,5	22	8,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (25) Befund Papillenstenose ja/nein

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein (intubierbar)	106	49,8	131	52,2
	Ja (nicht intubierbar)	107	50,2	120	47,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (26) Befund Divertikel

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	190	89,2	224	89,2
	Ja	23	10,8	27	10,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (27) Befund chronische Pankreatitis (Gangveränderungen in der ERCP)

		Häufigkeit ^{/1}	Prozent ^{/1}	Häufigkeit ^{/2}	Prozent ^{/2}
Gültig	Nein	12	5,6	65 *	30,5 *
	chron. Pxitis I° n. Cambridge	53	24,9		
	chron. Pxitis II° n. Cambridge	97	45,5	97	45,5
	chron. Pxitis III° n. Cambridge	51	23,9	51	23,9
	Gesamt	213	100,0	213	100,0

* keine bis leichte Veränderungen in der ERCP

Tabellenanhang (28) Befund chronische Pankreatitis ohne akute Pankreatitis

		Häufigkeit ^{/1}	Prozent ^{/1}	Häufigkeit ^{/2}	Prozent ^{/2}
Gültig	Nein	11	5,2	60 *	28,2 *
	chron. Pxitis I° n. Cambridge	49	23,0		
	chron. Pxitis II° n. Cambridge	90	42,3	90	42,3
	chron. Pxitis III° n. Cambridge	41	19,2	41	19,2
	Gesamt	191	89,7	191	89,7
Fehlend	akute Pankreatitis	22	10,3	22	10,3
Gesamt		213	100,0	213	100,0

• keine bis leichte Veränderungen in der ERCP

Tabellenanhang (29) Befund weitere Pankreasveränderungen

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	119	55,9	118	47,0
	periduktale Fibrose	24	11,3	24	9,6
	chron. obstruktive Pxitis	32	15,0	32	12,7
	Seitenast-Pankreatitis	16	7,5	16	6,4
	Pseudocysten	22	10,3	23	9,2
	Gesamt	213	100,0	213	84,9
Fehlend	nicht dargestellt	0	0	38	15,1
Gesamt		213	213	251	100,0

Tabellenanhang (30) Befund Pankreas divisum

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	195	91,5	233	92,8
	Ja	18	8,5	18	7,2
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (31) Befund Neoplasie

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Nein	200	93,9	236	94,0
	Gallenblasen-NPL	1	0,5	1	0,4
	Gallengang-NPL	2	0,9	2	0,8
	Pankreas-NPL	10	4,7	12	4,8
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (32) Insuffizienz Elastase 1

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Normal (>200)	119	55,9	149	59,3
	leichte Insuff. (150-200)	16	7,5	18	7,2
	mittlere Insuff. (100-149)	16	7,5	18	7,2
	starke Insuffizienz (<100)	62	29,1	66	26,3
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (33) Insuffizienz Elastase 2

		Häufigkeit ^{/213}	Prozent ^{/213}	Häufigkeit ^{/251}	Prozent ^{/251}
Gültig	Normal (>450)	45	21,1	60	23,9
	Grauzone (250-450)	61	28,6	74	29,5
	leichte-mittl. Insuff. (50-250)	68	31,9	75	29,9
	starke Insuffizienz (<50)	39	18,3	42	16,7
	Gesamt	213	100,0	251	100,0

Tabellenanhang (34) Elastase - Statistiken 2

		Elastase erster Wert [µg/g Stuhl]		Elastase zweiter Wert [µg/g Stuhl]		Elastase dritter Wert [µg/g Stuhl]		Elastase 500 [µg/g Stuhl]		Elastase 600 [µg/g Stuhl]		Durchmesser max. DHC [mm]		Durchmesser max. DP [mm]	
		n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251	n=213	n=251
N	Gültig	213	251	123	140	51	54	213	251	213	251	177	207	185	185
	Fehlend	0	0	90	111	162	197	0	0	0	0	36	44	28	66
Mittelwert		252,12	267,25	225,28	235,40	218,75	227,81	253,44	268,02	269,57	284,46	9,3	9,5	3,6	3,6
Standardfehler d. Mittelwertes		12,45	11,57	15,49	14,42	23,40	22,95	12,19	11,32	13,93	12,86	0,4	0,3	0,1	0,1
Median		250,0	278,0	189,0	238,5	204,0	226,0	243,0	274,0	243,0	274,0	8,1	8,3	3,2	3,2
Standardabweichung		181,7	183,4	171,8	170,6	167,1	168,7	178,0	179,4	203,4	203,8	5,0	5,0	1,7	1,7
Minimum		3,0	3,0	11,0	11,0	15,0	15,0	3,0	3,0	3,0	3,0	2,4	2,4	1,5	1,5
Maximum		668,0	741,0	500,0	500,0	500,0	500,0	584,0	741,0	600,0	741,0	49,5	49,5	11,0	11,0
Perzentile	25	69,0	83,0	70,0	77,5	67,0	67,0	74,5	85,0	74,5	85,0	5,9	5,9	2,4	2,4
	50	250,0	278,0	189,0	238,5	204,0	226,0	243,0	274,0	243,0	274,0	8,1	8,3	3,2	3,2
	75	430,0	452,0	381,0	384,8	356,0	365,0	415,8	443,0	415,8	443,0	11,3	11,8	4,1	4,1

8.2 DOKUMENTATIONSBOGEN

STUDIE ZUR ERFASSUNG VON KOMPLIKATIONEN BEI DER ERCP / EPT Medizinische Poliklinik 35385 Gießen, Rodthohl 6

I PATIENTENDATEN

5) Retrospektiv¹⁾

Prospektiv²⁾

4) männl.¹⁾ weibl.²⁾

5) Alter: Jahre

1) Pat.-Nr.:

Bhdlg.: Beginn: / /

amb.	stat.	priv. amb.

2) U.-Datum:

Ende: / /

3) Untersucher: K¹⁾ Z²⁾ ?³⁾

Datum	ERC	ERP	EPT	Precut	Stein-Ex.	Untersucher
/ /	<input type="radio"/>	Klör - Zekorn				
/ /	<input type="radio"/>	Klör - Zekorn				
/ /	<input type="radio"/>	Klör - Zekorn				
/ /	<input type="radio"/>	Klör - Zekorn				

Patienten-Akte

ERCP-Befund

Röntgen-Befund

Adr., Tel., H.-Arzt

abgeschl.: / /

Bemerkungen: 2) Folgeuntersuchung

3) Anzahl der Untersuchung

II ANAMNESE

- Seite 1/4 -

Vorgeschichte Lebererkrankungen: 9)

Ja Nein

- 9.1) Leberzirrhose -7) Hepatitis (-A=4; -B=5; -C=6; -D=7)
- .2) Hepatomegalie .8) cholest. Hepatitis
- .3) Steatose .9) NPL

Vorgeschichte Gallenwegserkrankungen: 10)

Ja Nein

- 11) Z.n. Cholecystektomie 12) vor 15) Lithiasis GB (sludge=1; Steine=2)
- 13) biliäre Schmerzen / Koliken -4) Lithiasis GG (sludge=3; Steine=4)
- 14) Cholecystitis 16) NPL (GB=1; GG=2; 1+2=3)
- .2) Cholangitis 17) Cholestase (intra=1; extra=2; 1+2=3)

Vorgeschichte Pankreaserkrankungen: 18)

Ja Nein

- 19) Pankreatitis (akute=1; chron.=2)
- 20) Ätiologie (biliär=1; ethyl.=2; andere=3)
- 21) Enzyme wdh. erhöht gemessen
- 22) Exokrine Insuffizienz
- 23) Pankreas - Pseudozyste
- .2) zystische Fibrose
- 5) NPL (Kopf=3; Körper=4; Schwanz=5)
- .6) Pankreas anulare
- 30) Diabetes mellitus
- 31) ↳ bekannt seit [Jahren]
- 32) ↳ Medikation (Insulin=1; oral=2;

(letzten 6 Mon.)	min.	max.
Amylase [U/l]	24)	25)
Lipase [U/l]	26)	27)
HB A _{1c} [%]	28)	29)

Anderes: 33)

Ja Nein

- 34) EPT vor mehr als 3 Monaten 41) Alkoholabusus (ja=1; V.a.=2)
- 35) terminale Niereninsuffizienz 42) ↳ ca. g Alk./Wo.; 43) seit
- 36) Hypertriglyzeridämie 44) Ulcus (ventriculi=1; duodeni=2; anderes=3)
- 37) Hypercholesterinämie 45) (Hyper=1; Hypo=2) -Parathyreoidismus
- 38) HLP (-Typ I=1; IIa=2; IIb=3; ...;V=6)
- 39) Atherosklerose 46) Gastritis (Typ -A=1; -B=2; -C=3)
- 40) Hypertonie (art.=1; renal=2; essent.=3)
- 47) Morbus Crohn
- 48) anderes:

III AKTUELLE ANAMNESE

- Seite 2/4 -

- Ja** **Nein**
- 49) Nausea o
- 50) Emesis o
- 51) Meteorismus o
- 52) Druck (OB) o
- 53) Intoleranz (Fett=1; KH=2; anderes=3)
- 54) Gewichtsverlust ⁵⁵⁾ kg o
- 56) Schmerzanamnese seit [d]
- 57) Schmerzen pp (mehr=1, weniger=2)

58) Lokalisation:	OB	UB	Flanke	Rücken
Links	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (7)	<input type="checkbox"/> (9)
Mitte	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (5)	? <input type="checkbox"/> (12)	<input type="checkbox"/> (10)
Rechts	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (6)	<input type="checkbox"/> (8)	<input type="checkbox"/> (11)

- 59) Art (kolikartig=1; kontinuierlich=2; beides=3)
- 60) Ausstrahlung (gürtelf.=1; Rücken=2; Leiste=3)
- 61) Grad (leicht=1; mittel=2; schwer=3)
- 62) Häufigkeit (rezidivierend=1; kontinuierlich=2)

VI KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

- 63) Größe [cm]: ⁶⁴⁾ Gewicht [kg]:
- 65) AZ (1=gut; 2=reduz.; 3=stark red.)
- 66) EZ (1=gut; 2=red.; 3=kach.; 4=adip.)
- 67) K-Temp.: (1=36-38°; 2=>38°C; 3=<36°)
- 68) Leber vergrößert tastbar o
- 69) Leberhautzeichen o
- 70) Ikterus (Skleren=1, Haut=2, 1+2=3)
- 71) Milz vergrößert tastbar o
- 72) Darmgeräusche hörbar o

73) Druckdolenz:	OB	UB
Links	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (4)
Mitte	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (5)
Rechts	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (6)

74) Niere:
<input type="checkbox"/> (1)
beide (3)
<input type="checkbox"/> (2)

75) Resistenzen:	OB	UB
Links	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (4)
Mitte	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (5)
Rechts	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (6)

76)
DHC ¹ m
DPx ² m

V INDIKATION

Leber / Gallengänge: ⁷⁷⁾

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> .1) Choledochus dilatiert | <input type="checkbox"/> .4) biliäre Schmerzen (V.a.) | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> .2) Cholestase unklarer Genese | <input type="checkbox"/> .5) akute Cholecystitis | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> .3) Choledocholithiasis (V. a.) | <input type="checkbox"/> .6) akute Cholangitis | <input type="checkbox"/> |

Pankreas: ⁷⁸⁾

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> .1) akute Pankreatitis | <input type="checkbox"/> .3) akute post-ERCP - Pankreatitis | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> .2) chron. Pankreatitis (V. a.) [Enzyme ↑ + Insuff.] | <input type="checkbox"/> .4) Pankreas - Anomalien | <input type="checkbox"/> |

Anderes:

- | | | |
|--|--|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> ⁷⁹⁾ second-look innerhalb 24 h (wegen Komplik.) | <input type="checkbox"/> ⁸³⁾ Komplettierung der ERCP (< 48 h) | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> ⁸⁰⁾ persist. Beschw. (Cholestase trotz EPT > 3 Mon.) | <input type="checkbox"/> ⁸⁴⁾ Reststenose der Papille | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> ⁸¹⁾ akute Beschw. (nach ERCP/EPT vor < 3 Mon.) | <input type="checkbox"/> ⁸⁵⁾ Stent - Occlusion | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> ⁸²⁾ Dokumentation der Abflusswege | <input type="checkbox"/> ⁸⁶⁾ anderes: | <input type="checkbox"/> |

VI DURCHGEFÜHRTER EINGRIFF

Eingriffs-Nr. (< 3 Mon.) :

88) Endoskop - Typ:	^{.1)} TJF-20 [ø13mm] o	^{.2)} JF-1T20 [ø11mm] o	^{.3)} JF-1T30 [ø 11mm] o
89) ^{.1)} diagn. Eingriff: o	^{.2)} ERC o	^{.3)} ERP o	^{.4)} ERCP o
90) ^{.1)} Precut - EPT: o	+ DHC-Darstellung o	+ DPx-Darstellung o	+ kompl. Darstellung o
91) ^{.1)} EPT (ohne Guide): o	in Richtung DHC o	in Richtung DPx o	Minorpapille (Px. div.) o
92) ^{.1)} EPT (mit Guide): o	in Richtung DHC o	in Richtung DPx o	Minorpapille (Px. div.) o
93) ^{.1)} Steinextraktion o	^{.2)} DHC-Dilatation o	^{.3)} Stent - Einlage o	^{.4)} nasobiliäre Sonde o
94) ^{.1)} Lithotrypsie o	^{.2)} DPx-Dilatation o	^{.3)} Ballonisierung o	^{.4)} anderes: o

GALLENBLASE : **Ja** **Nein**

95) Cholecystogramm negativ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
96) Z. n. Cholecystektomie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
97) NPL (V.a.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98) Konkremente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98) - singulär ⁽²⁾ <input type="radio"/> - multiple ⁽³⁾ <input type="radio"/>		
99) - klein (< 1cm) ⁽¹⁾ <input type="radio"/> - groß (> 1cm) ⁽²⁾ <input type="radio"/>		

100) Intrahepatische Gallenwege:		
⁽⁰⁾ normal <input type="radio"/>	⁽¹⁾ weit <input type="radio"/>	⁽²⁾ rarefiziert <input type="radio"/>

101) Länge der Gallenblase: [mm]	<input type="text"/>
102) Breite der Gallenblase: [mm]	<input type="text"/>

D. CYSTICUS / C.- STUMPF : **dargestellt¹⁰³⁾**

104) Cysticogramm negativ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	107) Lithiasis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
105) Dilatation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	108) NPL (V.a.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
106) Verklebung / Stenose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	109) anderes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

D. HEPATOCHOLEDOCHUS : **dargestellt¹¹⁰⁾**

111) Cholangiogramm negativ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	118) Ø Hilus (15 mm dist.): [mm]	<input type="text"/>
112) Dilatation des DHC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	119) Ø Papille (15 mm prox.): [mm]	<input type="text"/>
113) Stenose des DHC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	120) Ø max. : [mm]	<input type="text"/>
114) Mikrolithen / Schlamm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	121) Ø Endoskop : [mm]	<input type="text"/>
115) Lithiasis im DHC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
116) Aerobilie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
117) Cholangitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	122) NPL (V.a.)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>

PANKREAS : **dargestellt¹²³⁾**

124) Pankreas unauffällig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ø D. wirsungianus : <input type="text"/>	
125) Darstellung des D. Px gelungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	134) - Caput [mm]	<input type="text"/>
126) Dilatation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	135) - Corpus [mm]	<input type="text"/>
127) Stenose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	136) Chronische Pankreatitis	
128) Konkremente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	nach Cambridge Grad I-III ⁽¹⁻³⁾	
129) Seitenast-Pankreatitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
130) Pankreatitis chron. obstruktiv	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	137) Gangabbruch	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
131) Pseudozysten kommunizierend	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	138) NPL (V.a.)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
132) Pankreas divisum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
133) Dargestelltes dorsales Px	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

PAPILLA VATERI :

139) Z.n. EPT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	145) NPL (V.a.)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
140) Fibrinauflage bei vorangeg. EPT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	147) Papillenfibrose/-sklerose (V.a.)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
141) Papillenstenose (mit Intubation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	146) Papillitis (akut=1, chron.=2)
142) Papillenstenose (ohne Intubation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	148) parapapilläres Divertikel
143) Clotauflage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⁽²⁾ < 1 cm <input type="radio"/> / ⁽³⁾ < 2 cm <input type="radio"/> / ⁽⁴⁾ > 2 cm <input type="radio"/>	
144) Ödem (peripapilläres=1, duodenal=2)				

	⁽¹⁾ nicht sichtbar	⁽²⁾ kleiner als Katheter	⁽³⁾ größer als Katheter	⁽⁴⁾ weit offen
149) PAPILLENÖFFNUNG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
150) DHC - Öffnung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
151) DP - Öffnung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

KONTRASTMITTEL - ABFLUSS :

152) Gesamt KM-Gabe [ml]	<input type="text"/>	<table border="1"> <tr> <th>Abfluss</th> <th>?</th> <th>normal</th> <th>verzögert</th> </tr> <tr> <td>156) aus DHC</td> <td><input type="radio"/> ⁽⁰⁾</td> <td><input type="radio"/> ⁽¹⁾</td> <td><input type="radio"/> ⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>157) aus DP</td> <td><input type="radio"/> ⁽⁰⁾</td> <td><input type="radio"/> ⁽¹⁾</td> <td><input type="radio"/> ⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>158) Untersuchungsdauer [min]:</td> <td colspan="3"><input type="text"/></td> </tr> </table>	Abfluss	?	normal	verzögert	156) aus DHC	<input type="radio"/> ⁽⁰⁾	<input type="radio"/> ⁽¹⁾	<input type="radio"/> ⁽²⁾	157) aus DP	<input type="radio"/> ⁽⁰⁾	<input type="radio"/> ⁽¹⁾	<input type="radio"/> ⁽²⁾	158) Untersuchungsdauer [min]:	<input type="text"/>		
Abfluss	?		normal	verzögert														
156) aus DHC	<input type="radio"/> ⁽⁰⁾		<input type="radio"/> ⁽¹⁾	<input type="radio"/> ⁽²⁾														
157) aus DP	<input type="radio"/> ⁽⁰⁾		<input type="radio"/> ⁽¹⁾	<input type="radio"/> ⁽²⁾														
158) Untersuchungsdauer [min]:	<input type="text"/>																	
153) Menge nach selektiver Intubation	<input type="text"/>																	
154) O ₂ - Sättigung vor Eingriff	<input type="text"/>																	
155) minimale O ₂ - Sättigung	<input type="text"/>																	

159) **spontaner Steinabgang nach ERCP vom** / /

KONTROLLE:	post	Tag 0	4-6 h	10-12	TAG 1	Tag 2/3	Tag 4-7	[Referenzbereiche]
Lipase	[U/l]	(160)	(161)	(162)	(163)	(164)	(165)	20 - 160
Amylase	[U/l]	(166)				(167)	(168)	< 53
APH	[U/l]	(169)				(170)	(171)	m: 60-170; w: 40-160
γ GT	[U/l]	(172)	(173)	(174)	(175)	(176)	(177)	m: 6-28; w: 4-18
GPT	[U/l]	(178)				(179)	(180)	m: 5-23; w: 4-17
Leukos	[G/l]	(181)				(182)	(183)	4 - 11
HB	[g/l]	(184)				(185)	(186)	m: 140-180; w: 120-160
CRP	[mg/l]	(187)	(188)	(189)	(190)	(191)	(192)	< 5,0

193 Normalisierung der Cholestase bzw. der Pankreasenzyme am Tag

Medikation während der Untersuchung [®]

194) Rachenanästhesie		o
195) Dormicum		mg
196) Buscopan		mg
197) Dolantin		mg
198) Diazepam		mg
199) Glucogen		mg
200) Haldol		mg
201) Propofol		mg
202) Anexate [5ml=0.5mg]		mg
203) Narcanti [1ml=0.4mg]		mg

- 204)** Nahrungskarenz n. Eingriff bis zum
- 205)** orale Flüssigkeitsaufnahme ab dem
- 206)** orale Nahrungsaufnahme n. E. ab d.
- 207)** parenter. Ernährung post-ERCP
- 208)** Computertomographie n. E. am

Ergebnis des post-ERCP CT´s:

209) akute Pankreatitis	<input type="checkbox"/>	• fokal-ödematös ⁽²⁾	o
210) peripankr. Exsudate	<input type="checkbox"/>	• ödematös ⁽³⁾	o
211) ausged. Exsudat-Str.	<input type="checkbox"/>	• nekrotisierend ⁽⁴⁾	o
212) Pseudozyste	<input type="checkbox"/>	213) Normalbefund	o

IX KOMPLIKATIONEN ²¹⁴⁾

Ja o⁽¹⁾

Nein o⁽⁰⁾

	Ja	Nein		Ja	Nein
215 akute Pankreatitis (vgl. CT-Befund)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	223 Perforation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
216 leichte Sickerblutung spontan sistierend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	224 Steinköbchen Einklemmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
217 relevante Blutung (+ blutstillende Maßnahme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	225 Clotaufgabe an der Papille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
218 Cholangitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	226 retroperitoneale Nekrose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
219 Zunahme der Cholestase ohne -itis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	227 Fibrin / Gerinnsel auf Schnittfläche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
220 akute Blutung aus der Papille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	228 pulmonale Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
221 peripapilläres Ödem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	229 letaler Ausgang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
222 kardiale Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	230 anderes:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

231) Schmerzen nach Ja nein

232) Telef. erreichen nach

- 233)** Erstauftreten nach Eingriff
- 234)** Intensität (Stufe 1-3)
- 235)** Dauer [h]
- 236)** Schmerzmaximum nach [h]

	Ob	Ub	Flanke	Rücken
237) Links	<input type="checkbox"/> ⁽¹⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁴⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁷⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁹⁾
Mitte	<input type="checkbox"/> ⁽²⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁵⁾	? <input type="checkbox"/> ⁽¹²⁾	<input type="checkbox"/> ⁽¹⁰⁾
Rechts	<input type="checkbox"/> ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁶⁾	<input type="checkbox"/> ⁽⁸⁾	<input type="checkbox"/> ⁽¹¹⁾

Behandlung der Komplikation:

238.1 ERCP / EPT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.4) konservativ inkl. Antibiose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.2) NOT-OPERATION	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	239) anderes:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.3) elektive Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

- 240) Anzahl der Komplikationen**
- 241) Schweregrad der Komplikation(en)** (leicht=1, mittel=2, schwer=3)
- 242) Entlassungsfähigkeit (nach Komplikation) nach** [Tagen]
- 243) Besserung nach ERCP/EPT nach ca. 1 Jahr** (0=nein, 1=besser, 2=viel besser, 3=schlechter)
- 244) Therapie beendet** (0=nein, 1=ja, 2=chir. versorgt, 3=Pat. verschollen, 4=Pat. verstorben, 5=?)

8.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Karzinom
CCP	Chronisch-kalzifizierende Pankreatitis
CHE	Cholecystektomie
COP	Chronisch-obstruktive Pankreatitis
CT	Computertomographie
D.	Ductus
Def.	Definiert
DHC	Ductus Hepatocholedochus
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie
EST / EPT	Endoskopische Sphinkterotomie / Endoskopische Papillotomie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
E1/Stuhl	Elastase 1 im Stuhl
GB	Gallenblase
GIT	Gastrointestinaltrakt
GG	Gallengang
Klin.	Klinisch
M.	Muskel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Neg	Negativ
Nn.	Nervi
Nr.	Nummer
PAN	Panarteriitis nodosa
Pat.	Patient
Pat.-Nr.	Patientennummer
Pos.	Positiv
Px	Pankreas
SOD	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
Sono	Sonographie / Ultraschall
Tab.	Tabelle
V.a.	Verdacht auf
Vgl.	Vergleiche
Z.n.	Zustand nach

8.4 LITERATURVERZEICHNIS

- Adler G, Reinshagen M, Koop J, Göke B et al.: Differential effects of atropin and cholecystokinin receptor antagonist on pancreatic secretion. *Gastroenterology* 96 (1989)
- Ammann RW: Diagnose und Therapie der alkoholischen chronischen Pankreatitis. Eine kritische Standortbestimmung. *Schweiz Med Wschr.* 115 Suppl 19 (1985)
- Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86 (1984)
- Anacker H, Weiss HD, Wiesner W: Das pankreatikographische Bild der entzündlichen Pankreasprozesse. *Fortschr. Röntgenstr.* 11 (1972)
- Aparisi QL, Sabater OL, Calvete CJ, Camps VB, Sastre BJ, Bautista RD et al.: Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function. *Med Clin (Barc)* 117 (2001)
- Axon ATR: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. Cambridge classification. *Radiol. Clin. N. Amer.* 27 (1989)
- Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ: Pancreatogram changes in patients with calculous biliary disease. *Br J Surg* 66 (1979)
- Bank S, Chow KW: Diagnostic tests in chronic pancreatitis. *The Gastroenterologist* 2 (1994)
- Barish M, Soto J, Ferrucci J: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 29 (1997)
- Bearcroft PW, Lomas DJ: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gut* 41 (1997)
- Becker V, Bargmann W, Doerr W: Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Thieme-Verlag, Heft 1, Stuttgart (1957)
- Becker V, Stolte M: *In: Classen M, Ottenjann R:* Funktionelle Morphologie. Gastroenterologische Endoskopie, Enke-Verlag, Stuttgart (1979)
- Becker V: Chronische Pankreatitis. Thieme, Stuttgart (1984)

- Berger HJ: Gallenwegserkrankungen und chronische Pankreatitis. Med Welt 47 (1966)
- Blum AL, Ottenjann R, Siewert JR: Aktuelle gastroenterologische Diagnostik. Springer Verlag, Heidelberg-Berlin (1984)
- Bockman DF, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. Gastroenterology 94 (1987)
- Bräuning A: Fäkale pankreatische Elastase 1 zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus. Dissertation. Humboldt Universität, Berlin (1998)
- Brückel J, Köbberling J: Leitlinien DDG. Diabetes und Stoffwechsel 11, Suppl. 2 (2002)
- Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P (Hrsg): Pankreaserkrankungen. Karger, Basel (2004)
- Buess G: Endoskopie. Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1990)
- Catell RB, Colcock BP, Pollack JL: Stenosis of the sphincter of oddi. NEJM 10 (1957)
- Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 29 (1994)
- Chebli JM, Ferrari Junior AP, Silva MR et al.: Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology Arq Gastroenterol 37 (2000)
- Chey W Y, Shay H, Schuman C R: External pancreatic secretion in diabetes mellitus. Ann. Int. Med. 59 (1963)
- Christensen AH, Ishak KG: Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report on 80 cases. Path 90 (1990)
- Clain JE: Natural history of chronic pancreatitis in AGA Postgraduate course (1998)
- Clark BF: Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus. *In: Pickup JC, Williams G: Textbook of diabetes, 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford (1997)*
- Classen M, Demling L: Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974)
- Classen M, Ottenjann R: Gastroenterologische Endoskopie. Enke Verlag, Stuttgart (1979)
- Cotton PB: Progress report. ERCP. Gut 18 (1977)

- Coym MJ, Bonnorris GG, Goldstein LI et al.: Effect of chenodeoxycholic and phenobarbital on the rate limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile synthesis in patient with gallstones. J Lab Clin Lab 87 (1976)
- Dadgar-Dehkordie J: Über den Wert der Papillenplastik. Brun´s Beitr Klin Chir 216 (1968)
- DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHL: Relation between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 288 (1973)
- Dlugosz J, Fölsch UR, Czajkowski A, Gabryelewicz A: Feedback regulation of stimulated pancreatic enzyme secretion during intraduodenal perfusion of trypsin in man. Eur J Clin Invest 18 (1988)
- Doerr W: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 70 (1964)
- Doerr W: Akute und chronische interstitielle und parenchymatöse Pankreopathien. Verh DGVS 16 (1952)
- Donovan JM: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. Gastroenterol Clin North Am; 28 (1999)
- Dooley CP, Valenzuela JE: Duodenal volume and osmoreceptors in the stimulation of human pancreatic secretion. Gastroenterology 86 (1984)
- Doubilet H, Mulholland JH: Eight year study of pancreatitis and sphincterotomy. JAMA 7 (1956)
- Ebbehoj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB: Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. Pancreas 6 (1986)
- Elta GH. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Motility and dysmotility of the biliary tract and sphincter of oddi. Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Aufl.: 1043-1050, Saunders, Philadelphia, London, New York (2002)
- Ewald N, Stünn H, Klör HU et al.: Hohe Prävalenz exokriner Pankreasfunktionsstörungen bei Adipositas. Eine Multicenter Studie. Posterbeitrag Universität Giessen. Zur Veröffentlichung eingereicht (2005)
- Faust U, Ott M, Irion KM: Entwicklungskonzepte zu neuen Bildübertragungssystemen. Endoskopie. In: Buess G: Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1990)
- Feldmann M, Feldmann M (Jr): The incidence of cholelithiasis, cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus. Diabetes NY;3 (1954)

- Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Normale und pathologische Anatomie. H24, Thieme, Stuttgart (1972)
- Födisch, HJ, Marzoli GP: Morphische Untersuchungen über die „Papillitis stenosis cholangica“. Münch. med. Wschr. 51 (1962)
- Fölsch UR: Diagnostik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Pankreaserkrankungen. Uni-Med-Verlag AG, Bremen (1999)
- Fölsch UR:
In: Hierholzer K, Schmidt RF: Exokrines Pankreas. Pathophysiologie des Menschen, 8.5, Weinheim (1991)
- Förster H, Mehnert H:
In: Siegenthaler W: Insulin, Insulinsekretion und Wirkung des Insulins. Klinische Pathophysiologie, 7. Auflage (1994)
- Fraumeni JF: Cancers of the Pancreas and Biliary Tract. Cancer Res 35 (1975)
- Frey CF: Classification of pancreatitis: State of the art, 1986. Pancreas 1 (1986)
- Frulloni L, Cavallini G: Autoimmunity and Chronic Pancreatitis: A Concealed Relationship. JOP. J Pancreas (Online); 2 (2001)
- Gambill EE, Comfort MW,
Baggenstoss AH: Chronic relapsing pancreatitis: an analysis of 27 cases associated with disease of the biliary tract. Gastroenterology 11 (1948)
- Geenen JE, Hogan WJ
et al.: The efficacy of endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. NEJM 320 (1989)
- Gerke H et al.: Outcome of Endoscopic Minor Papillotomy in Patients with Symptomatic Pancreas Divisum. Pancreas 5 (2004)
- Glasbrenner B,
Malfertheiner P, Kerner W,
Scherbaum WA,
Ditschuneit H: Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 28: 275-279 (1990)
- Goldstein ME, Schein CJ: The significance of biliary tract disease in the diabetic: its unique features. Am J Gastroenterol.; 39 (1963)
- Go VLW et al.: The exocrine pancreas: Biologie, Pathobiologie and Diseases. Raven Press, New York (1993)

- Go VLW, Poley JR, Hofmann AF et al.: Disturbances in fat digestion induced by acidid jejunal pH due to gastric hypersecretion in man. *Gastroenterology* 58 (1970)
- Göke B, Arnold R: *Gastoenterologie systematisch*. Uni-Med-Verlag, Bremen (1999)
- Gradisan IA, Kelly TR: Primary carcinoma of the gallbladder. *Ach Surg* 100 (1970)
- Grassberger A, Seyss R: Zur Röntgendiagnostik der Papillitis. *Med. Welt* 16 (1965)
- Gröger G, Layer P: Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 7 (1995)
- Gu ZY, Zhang KH: Chronic Pancreatitis in China: Etiology and Management. *World J Surg* 14 (1990).
- Gyr K, Beglinger G, Stalder GA: Wechselwirkungen zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas. *Schweiz. Med. Wschr.* 115 (1985)
- Hardt PD, Klör HU: *In: Johnson CD, Imrie CW: Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. Pancreatic disease, Second edition.* Springer Verlag, London (1998)
- Hardt PD, Krauss A, Bretz L et al.: Pancreatic exocrine function in patients with type 1 und 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 37 (2000)
- Hardt PD, Bretz L et al.: Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 46 (2001)
- Hardt PD, Killinger A, Nalop J et al.: Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology* 2 (2002)
- Hart J, Modan B, Shani M: Cholelithiasis in the Etiology of Gallblader Neoplasmas. *Lancet* 1 (1971)
- Hartung J: *Statistik: Lehr und Handbuch der angewandten Statistik*. Oldenburg, München, Wien (1985)
- Henker J, Thamm K, Münstermann S et al.: Gastroenterologische Probleme bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108 (2000)
- Herz R, Riemann JF: Indikation und Bedeutung der ERCP. *Int. Welt* 9 (1985)
- Hess W: Die Diagnose der Papillitis und Papillenstenose. *Dtsch. Med. Wschr.* 90 (1965)

- Hess W: Die Erkrankung der Gallenwege und des Pankreas. Thieme, Stuttgart (1961)
- Hess W: Nachoperationen an den Gallenwegen. Enke Verlag, Stuttgart (1977)
- Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen, Weinheim (1991)
- Hirschowitz BJ, Curtis LE, Peters CW, Pollard HM: Demonstration of a new gastroscope „the fiberscope“. Gastroenterology 35 (1958)
- Hoffmann L, Weiss W: Untersuchungen zum Juxtapapillären Divertikel. Inn Med 5 (1978)
- Hornbostel H: Innere Medizin in Praxis und Klinik Thieme, Stuttgart (1973)
- Horton JD, Bilhartz LE: Gallstone Disease and its Complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Aufl. Saunders. Philadelphia, London, New York (2002)
- Icks A, Haastert B, Kronshage B et al.: Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 diabetes. EASD Jerusalem (2000)
- Isaksson G, Ihse I: Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. Pancreas 6 (1983)
- James O, Agnew JE, Bouchier IAD: Chronic pancreatitis in England: a changing picture? Br Med J 2 (1974).
- Johnson LR: Physiologie of the gastrointestinal tract. Raven, New York (1981)
- Keim V, Mössner J: Das Pankreatitis-assoziierte Protein - Molekulare Charakterisierung und klinische Bedeutung, Z Gastroenterol 35 (1997)
- Kiefhaber P, Klemm J, Moritz K: Endoskopische und endoskopisch-radiologische Pankreasdiagnostik. In: Forell MM (Hrsg.): Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Thieme, Stuttgart (1979)
- Keim V: Genetic risk factors in pancreatic diseases–significance for general practice. Med. Clin 15 (2002)
- Kirthley YA, Young Blood RW: Strictures of the common bile duct and ampulla. Ann. Surg. 153 (1961)
- Kluge F: 120 Jahre Gastroenterologie - Wer war der Erste? Leber, Magen, Darm 4 (1987)

- Knorre D: Zur Frage der entzündlichen Genese der akuten Pankreasnekrose. Münch med Wschr 106 (1964)
- Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, Morinaga S, Sugimoto T et al.: Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 33 (1990)
- Kohut M, Novak A: The frequency of bileduct crystals in patients with presumed biliary pankreatitis. Gastrointest Endosc 54 (2002)
- Konishi K, Izumi R, Kato O, Yamaguchi A, Miyazaki I: Experimental pancreatolithiasis in the dog. Surgery 89 (1981)
- Koop I, Koop H, Gerhardt C et al.: Do bile acids exert a negative feedback control of cholecystokinin release? Scand J Gastroenterol 24 (1989)
- Kourias B, Papacharalampous NX: Die chronische Pankreatitis als Begleiterkrankung des Gallensteinleidens auf Grund von 98 operierten Fällen. Chirurg 37 (1966)
- Kraft E, Walz UM: Zur Chirurgie des Hepato-Choledochus und der Papilla Vateri. Diagnostik, Indikationsstellungen und Erfahrungen aus 1914 Gallenoperationen aus den Jahren 1961-1965. Med. Welt 17 (1966)
- Lankisch PG, Staritz M, Freise J: Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Z Gastroenterol 28 (1990)
- Lankisch PG: Function tests in the diagnostis of chronic pancreatitis. Int J Pancretol 14 (1993)
- Larsen S: Diabetes secondary to chronic pancreatitis. Dan Med Bull; 40 (1993)
- Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 326 (1992)
- Lehmann GA et al.: Pancreas divisum: result of minor papilla sphincterotomy. Gastrointest. Endoscopy 40 (1994)
- Lieber MM: The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. Ann Surg 135 (1952)
- Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K et al.: Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 35 (2000)
- Löser Chr, Fölsch UR: Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Dtsch med Wschr 121 (1996)
- Löser Chr, Möllgaard A: Faecal elastase 1: a novel highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. Gut 39 (1996)

- Low M, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D, Brenner H: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER-Studie). Dtsch Med Wochenschr 129 (2004)
- Lowenfels AB, Cavallini G, Maisonneuve P et al.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 328 (1993)
- Lundh G: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory diseases. Gastroenterology 42 (1962)
- Magee DJ, Burdick JS. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the pancreas. Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Aufl., Saunders, Philadelphia, London, New York (2002)
- Malfertheiner P, Büchler M: Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. Radiol Clin N Amer 27 (1989)
- Malfertheiner P, Glasbrenner B: In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer M: Exokrine Pankreasfunktionstests. Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 147 (1995)
- Mally IM, Cirulli V, Hayek A, Otonkosky T: ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. Diabetologia 39 (1996)
- Markhoff N,: Tumoren der Gallenblase. Innere Medizin in Praxis und Klinik Thieme, Stuttgart (1973)
In: Hornbostel H:
- Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH: Billiary sludge: a risk factor for „idiopathic“ pancreatitis. Can J Gastroenterol 6 (1996)
- Marzeion AM, Kessler A, Nalop J, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD: Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of vater: three year follow up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. Pancreas 27 (2003)
- Mättig, H: Papilla Vateri. Normale und pathologische Funktion. Johann Ambrosius Barth. Leipzig (1977)
- Mc Cune WS, Shorb PE, Moschowitz H: Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. Ann. Swg. 167 (1968)
- Merck, Sharp and Dohm: MSD-Manual der Diagnostik und Therapie. Research Laboratories (ed.). Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1988)
- Misra SP, Gulati P, Anand BS: Separate pancreatic and biliary ductal openings in alcoholic chronic pancreatitis. Indian J Gastroenterol. 10 (1991)

- Misra SP, Gulati P, Choudhary V et al.: Pancreatic duct abnormalities in gallstone disease: an endoscopic retrograde cholangiopancreatography study. *Gut* 31 (1990)
- Misra SP, Dwivedi M: Do gallstones cause chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 10 (1991)
- Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer M: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 147 (1995)
- Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS: Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol* 24 (1998)
- Montalto G, Bonicel J, Multigner L, Rovey M, Sarles H, De Caro A: Partial amino sequence of human pancreatic stone protein, a novel pancreatic secretory protein. *Biochem J* 238 (1986)
- Moradpour D, Ammann RW, Blum HE: In: Siegenthaler W: Differentialdiagnose innerer Krankheiten: Pankreaserkrankungen. 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000)
- Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, Geldern P, Messina D, Russo A et al.: Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol*; 92 (1997)
- Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H et al.: Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 89 (1994)
- Nattermann Chr, Goldschmidt JW, Dancygier H: Endosonographie bei chronischer Pankreatitis. *Ultraschall in Med* 13 (1992)
- Niedner FF: Die Papillenplastik zur Behebung der Stenosen der Papilla Vateri und ihre anatomischen Grundlagen. *Langenbeck Arch. U. Dtsch. Z. Chir.* 285 (1957)
- Niedner FF, Kief H: Klinische und mikromorphologische Untersuchungen zur Pathogenese der Papillenstenose. *Med. Welt* 16 (1965)
- Niederer C, Grendell JH: Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 88 (1985)
- Okolo PI, Pasricha PJ, Kalloo AN: What are the long-term results of endoscopic pancreatic sphincterotomy? *Gastrointest Endosc.* 52 (2000)
- Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand., Section A* 86 (1978)

- Otte M:
In: Forell MM (Hrsg.): Klinik der chronischen Pankreatitis. Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Thieme, Stuttgart (1979)
- Pap A, Boros L: Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethibloc. *Pancreas* 4 (1989)
- Patton JS:
In: Johnson LR: Gastrointestinal lipid digestion. *Physiologie of the gastrointestinal tract.* Raven, New York (1981)
- Phillip J: Chronische Pankreatitis. *Med Welt* 27 (1976)
- Pitkaranta P, Kivisaari L, Nordling S, Saari A, Schroder T: Experimental chronic pancreatitis in the pig. *Scand J Gastroenterol* 24 (1989)
- Pott G, Schrameyer A: ERCP-Atlas. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1989)
- Pribram BOC: Postcholecystectomy syndromes. *JAMA*;142 (1950)
- Printz H:
In: Göke B, Arnold R: Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. *Gastroenterologie systematisch.* Uni-Med-Verlag, Bremen (1999)
- Quallisch LG, Stern MA, Rich M, Chey WD, Barnett JL, Elta GH: Bile duct crystals do not contribute to sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 55 (2002)
- Rashdan A, Fogel E, McHenry L, Lehman G, Sherman S: Frequency of biliary crystals in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 58 (2003)
- Rathmann W, Icks A, Haastert B et al.: Pancreatic exocrine insufficiency in type 2 diabetes are strongly associated. *Diabetol.* 42 (1999)
- Riemann JF:
In: Buess G: Klinischer Stand der diagnostischen Endoskopie. *Endoskopie,* Deutscher Ärzte- Verlag, Köln (1990)
- Riemann JF: .
In: Blum AL, Ottenjann R, Siewert JR: ERCP: Aktuelle gastroenterologische Diagnostik. Springer Verlag, Heidelberg-Berlin (1984)
- Ritter U: Zur Pathophysiologie des Postcholecystektomie-syndroms. *Gastroenterologia:* 107, Basel (1967)
- Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ: Postcholecystectomy patients with objective signs of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 39 (1993)

- Sachs, L: Angewandte Statistik. Springer Verlag, 7. Auflage (1992)
- Sahel J, Bastid C, Pellat B, Schurgers P, Sarles H: Endoscopic cystoduodenostomy of cysts of chronic calcifying pancreatitis: a report of 20 cases. *Pancreas* 4 (1987)
- Sakakibara A, Okumura N, Hayakawa T, Kanzaki M: Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs. *Am J Gastroenterol* 77 (1982)
- Sarles H: Definitions and classification of pancreatitis. *Pancreas* 6 (1991)
- Sarles H, Sahel J: Cholestasis and lesions of the biliary tract in chronic pancreatitis. *Gut* 19 (1978)
- Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 25 (1994)
- Satake K, Umeyama K, Kobayashi K et al.: An evaluation of endoscopic pancreaticocholangiography in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 140 (1975)
- Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Sziegoleit A: Pankreatische Elastase 1. Parameter für die akute und chronische Pankreatitis. *Labor Med* 16 (1992)
- Schmitz-Moormann P, Riedel R, Ihm P: Morphometrische Untersuchungen der Kaliberschwankungen am normalen Ductus pancreaticus major. *Z Gastroenterol* 19 (1981)
- Schoppmeyer K, Mössner J: Ösophagus-, Magen-, Leber-, Pankreaskarzinom. *Münch Med Wschr/Fortschr Med* 145 (2003)
- Schunk K, Adamek HE: Diagnostik von Erkrankungen des biliopankreatischen Systems und des Darms. *Internist* 42 (2001)
- Seifert E: Gastroskopie einst und jetzt. *Med. Klin.*: 65 (1970)
- Semakula C, Vandewalle CL, Van Schravendijk CFH et al.: Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twentyfive percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. *Pancreas* 12 (1996)
- Siegenthaler W: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (2000)
- Siegenthaler W: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 7. Auflage (1994)
- Slaff J, Jacobson D, Tillmann CR, Curington C, Toskes P: Protease specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 87 (1984)

- Steer ML:
In: Go VLW et. al.: Etiologie and pathophysiologie of acute pancreatitis. The exocrine pancreas: Biologie, Pathobiologie and Diseases. Raven Press, New York (1993)
- Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D: Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. Clin Biochem 2 (1989)
- Tanaka T, Miura Y, Matsugu Y, Ichiba Y, Ito H, Dohi K: Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 115 (1998)
- Tarnasky PR, Hoffmann B, Aabakken L et al.: Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 92 (1997)
- Teich N et al.: Pathogenetic concepts of chronic pancreatitis. Zentralbl. Chir. 126 (2001)
- Teichmann J, Lange U, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Stracke H, Bretzel RG et al.: Decreased pancreatic elastase 1 content: an independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. Bone; 28 (2001)
- Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, Frobert O, Thommesen P, Funch-Jensen P: Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 29 (1994)
- Wagner ACC:
In: Göke B, Arnold R: Pankreas. Gastroenterologie systematisch. Uni-Med-Verlag, Bremen (1999)
- Whelton MJ, Petrelli M, George P, Young WB, Sherlock S: Carcinoma at the junction of the main hepatic ducts. Quart J Med 28 (1969)
- Wuttke W :
In: Schmidt, Thews: Hormone des Pankreas. Physiologie des Menschen, 25. Auflage (1997)
- Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y et al.: Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointest Endosc. 53 (2001)
- Yatto RP, Siegel JH: The role of pancreatobiliary duct anatomy in the etiology of alcoholic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 6 (1984).

8.5 VERÖFFENTLICHUNGEN

Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, *Nalop J*, Zekorn T, Klör HU. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 46:536-539 (2001).

Hardt PD, Killinger A, *Nalop J*, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU: Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology* 2: 30-32 (2002).

Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, *Nalop J*, Zekorn T, Klör HU. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 25: e6-9 (2002).

Hardt PD, Hauenschild A, *Nalop J*, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Klör HU. S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1.021 diabetic patients. *Pancreatology* 3: 395-402 (2003).

Marzeion AM, Kessler A, *Nalop J*, Bretzel RG, Klör HU, Hardt PD. Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of vater: three year follow up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. *Pancreas* 27:395 (2003).

8.6 ERKLÄRUNG

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.“

8.7 DANKSAGUNG

Folgenden Personen und Einrichtungen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

Herrn Prof. Dr. med. H.U. Klör sowie Prof. Dr. med. T. Zekorn für die Bereitstellung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. R. Bretzel für die Möglichkeit zur Durchführung der Studie an der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Gießen.

Frau Elisabeth Bleeker und Kirsten Haas sowie Herrn Arndt Heller als Mitarbeiter/-innen der Abteilung Endoskopie für die Hilfe bei organisatorischen Fragen.

Frau Rosenbaum und Frau Schultheiß aus dem Gastroenterologischen Labor für das Auswerten und zur Verfügung stellen der Stuhl-Elastasebefunde.

Herrn Dipl. Math. Jörg Reitze von „MoRe.data“ für die zahlreichen Anregungen und Hinweise bei der statistischen Datenauswertung.

Herrn Prof. Dr. med. Rau und seinen Röntgenassistenten für die Bereitstellung der Röntgenbilder und Röntgenauswertungen.

Herrn PD Dr. med. Philip D. Hardt gilt mein besonderer Dank für die langjährige Zusammenarbeit, für die ständige wissenschaftliche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt ebenso meiner Frau, Denise Nalop, für die ständige Unterstützung und den privaten Rückhalt.

8.8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Jens Nalop
Anschrift: Frankfurter Straße 38 in 57074 Siegen
Geburtsdatum: 13.12.1971
Geburtsort: Siegen
Familienstand: Verheiratet, eine Tochter

Schulbildung

August 1979 – Juli 1983 Spandauer Grundschule in Siegen
August 1983 – Juli 1988 Freie Rudolf Steiner Schule in Siegen
August 1988 – Juni 1992 Gymnasium am Giersberg in Siegen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

Juli 1992 – Juni 1994 Ausbildung u.a. zum Krankenpflegehelfer am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz

Hochschulbildung

Oktober 1994 – April 2000 Justus-Liebig Universität Gießen
Studiengang Medizin
• September 1996 Ärztliche Vorprüfung (Note: 3)
• September 1997 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 3)
• März 2000 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2)
Mai 2000 – April 2001 Praktisches Jahr an der JLU Gießen
Wahlfach Anästhesie
• Mai 2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2)

Berufslaufbahn

August 2001 AiP mit anschließender Assistenzarztanstellung an der
bis September 2004 Med. Klinik und Poliklinik III der Universität Gießen

seit Oktober 2004 Assistenzarztanstellung am Kreisklinikum Siegen,
Haus Siegen, Innere Abteilung

Besondere Kenntnisse

EDV – Kenntnisse MS-Office, SPSS

Hobbys

Sport, Reisen

Siegen, November 2007