

**Untersuchung zur exokrinen Pankreasfunktion  
und hepatobiliären Parametern bei  
Patienten mit Hyperlipidämie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**vorgelegt von  
Jochen Hahn  
aus Wadern**

**Gießen 2008**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH,  
Standort Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. R. G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. med. P. D. Hardt

Gutachter: Prof. Dr. med. E. Roeb

Tag der Disputation: 31.10.2008

*Gewidmet  
meiner Familie*

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, 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.“

Gießen, den 27.03.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Hyperlipidämie</b>	<b>3</b>
2.1.1	Physiologie der Lipide und Hyperlipidämie	3
2.1.1.1	Primäre (hereditäre bzw. familiäre) Stoffwechselstörungen	5
2.1.1.1.1	Familiäre Hypercholesterinämien (Hyperlipidämie-Typ IIa nach FREDRICKSON)	5
2.1.1.1.2	Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Hyperlipidämie-Typ IIb nach FREDRICKSON)	6
2.1.1.1.3	Familiäre Hypertriglyceridämie (Hyperlipidämie-Typ IV nach FREDRICKSON)	6
2.1.1.1.4	Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipidämie-Typ III nach FREDRICKSON)	7
2.1.1.1.5	Chylomikronämiesyndrom (Hyperlipidämie-Typ I und Typ V nach FREDRICKSON)	7
2.1.2	Hypertriglyceridämie	8
2.1.2.1	Hypertriglyceridämie und Pankreatitis	9
2.1.2.2	Pathomechanismus der Pankreatitis bei Hypertriglyceridämie	10
<b>2.2</b>	<b>Cholelithiasis</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Pankreas</b>	<b>13</b>
2.3.1	Die exokrine Pankreasfunktion	13
2.3.2	Akute Pankreatitis	15
2.3.2.1	Epidemiologie und Ätiologie der akuten Pankreatitis	15
2.3.2.2	Pathogenese der akuten Pankreatitis und des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS)	20
2.3.3	Chronische Pankreatitis	23
2.3.3.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie der chronischen Pankreatitis	23
2.3.3.2	Klassifikation der chronischen Pankreatitis	25
2.3.3.3	Pathologie der chronischen Pankreatitis	27
2.3.3.4	Erklärung für die Irreversibilität der chronischen Pankreatitis	28
2.3.3.5	Diagnostik der chronischen Pankreatitis	29
2.3.3.5.1	Pankreasfunktionstests des exokrinen Anteils	29
2.3.3.5.2	Die pankreatische Elastase 1	31
2.3.3.5.3	Sonographie	33
2.3.3.5.4	Computertomographie	33
2.3.3.5.5	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)	33
2.3.3.5.6	Endosonographie (Endoskopischer Ultraschall)	35
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>37</b>

3.2.1	Angaben zur Person	38
3.2.2	Daten der Hyperlipidämieklassifizierung	38
3.2.3	Fäkale Elastase 1-Konzentration im Stuhl	38
3.2.4	Daten zu Sonographie-, ERCP-, CT- und MRT-Befunden	38
3.2.4.1	Befunde am Pankreas	38
3.2.4.2	Befunde an Gallenblase, Gallenwegen und Leber	39
3.2.4.2	Datenerhebung aus Arztbriefen	39
3.2.4.3	Bemerkungen zur Bestimmung von Laborparametern	40
3.2.4.3.1	Fäkale Elastase 1	40
3.2.4.3.2	Cholesterin	40
3.2.4.3.3	LDL-Cholesterin	41
3.2.4.3.4	HDL-Cholesterin	42
3.2.4.3.5	Triglyceride	43
3.2.4.3.6	Alkalische Phosphatase (AP)	44
3.2.4.3.7	Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	45
3.2.4.3.8	Lipase	45
3.2.4.3.9	$\alpha$ -Amylase	46
3.2.4.3.10	Cholinesterasen	47
3.2.4.3.11	Bilirubin	48
3.2.4.3.12	Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)	49
<b>3.3</b>	<b>Statistische Methoden</b>	<b>50</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse/Datenanalyse</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>51</b>
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	51
4.1.2	Elastase 1-Erstbefund	51
4.1.3	Elastasewerte eingeteilt in Pankreassekretionsleistungsstufen („Einsuff“)	52
4.1.4	Lipidwerte (HDL, LDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin)	52
4.1.5	Body-Mass-Index (BMI)	53
4.1.6	GGT, AP und Bilirubin	53
4.1.7	Transaminasen (AST, ALT)	54
4.1.8	Lipase und Amylase	54
4.1.9	Cholinesterasen	55
4.1.10	Verteilung der Hyperlipidämiediagnosen und Therapie der Hyperlipidämien	55
4.1.11	Sonographie-, ERCP-, CT- und MRT-Befunde	57
4.1.11.1	Befunde am Pankreas	57
4.1.11.1.1	Pankreaslipomatose	57
4.1.11.1.2	Pankreasatrophie	57
4.1.11.1.3	Echotextur des Pankreas	58
4.1.11.1.4	Pankreatitisbefunde	58
4.1.11.2	Befunde an Leber und Gallenblase und Gallengängen	59

4.1.11.2.1	Leberzirrhose	59
4.1.11.2.2	Steatosis	59
4.1.11.2.3	Gallensteine	59
4.1.11.2.4	Cholezystektomie	60
4.1.11.2.5	Weite des Ductus Choledochus	60
4.1.11.3	Gallenwegsstenose	61
4.1.11.4	Tumore	61
<b>4.2</b>	<b>Vergleiche und Korrelationen</b>	<b>62</b>
4.2.1	Alle Patienten (therapierte und nicht therapierte Hyperlipidämie)	62
4.2.1.1	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämie	62
4.2.1.2	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischten Hyperlipidämien	62
4.2.1.3	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „sonstigen Hyperlipidämien“	63
4.2.1.4	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämien nicht näher bezeichnet“	63
4.2.1.5	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie	63
4.2.1.6	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie	64
4.2.1.7	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Gallensteinen	66
4.2.1.8	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei allen Patienten	66
4.2.1.8.1	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreatitis“	67
4.2.1.8.2	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreaslipomatose“	67
4.2.1.8.3	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“	67
4.2.1.8.4	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „inhomogener Echotextur“ des Pankreas	68
4.2.1.9	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und Pankreasbefunden der bildgebenden Diagnostik bei Cholelithiasispatienten	69
4.2.1.9.1	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreatitis“ bei Patienten mit Cholelithiasis	69
4.2.1.9.2	Zusammenhang Elastase 1-Befunde und „Pankreaslipomatose“ bei Patienten mit Cholelithiasis	69
4.2.1.9.3	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“ bei Patienten mit Cholelithiasis	70
4.2.1.9.4	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „inhomogene Echotextur des Pankreas“ bei Patienten mit Cholelithiasis	71
4.2.1.10	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und HDL	72
4.2.1.11	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholestaseparametern (GGT, AP, Bilirubin)	72
4.2.1.12	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Lipasewerte	74
4.2.1.13	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Amylasewerten	75
4.2.1.14	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholinesterasewerten (CHE)	76
4.2.1.15	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Transaminasewerten (AST, ALT)	77
4.2.1.16	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und GGT-Werten	79

4.2.1.17	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und AP-Werten	82
4.2.1.18	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Bilirubinwerten	83
4.2.1.19	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und HDL-Werten	83
4.2.1.20	Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Durchmesser des Ductus Choledochus	84
4.2.1.21	Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und den Parametern Cholelithiasis und Weite des Ductus Choledochus	85
4.2.1.22	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und BMI-Werten	87
4.2.2	Ergebnisse bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	87
4.2.2.1	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	88
4.2.2.2	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischter Hyperlipidämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	88
4.2.2.3	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und sonstigen Hyperlipidämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	89
4.2.2.4	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	89
4.2.2.5	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	90
4.2.2.6	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hypertriglyceridämie“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	91
4.2.2.7	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Triglycerid-Werten bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	93
4.2.2.8	Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Gesamtcholesterin bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	94
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>96</b>
5.1	<b>Diskussion der Methode</b>	<b>96</b>
5.2	<b>Ziele der Studie</b>	<b>97</b>
5.3	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>98</b>
5.3.1	Elastase 1-Werte und Hyperlipidämie	98
5.3.2	Leber, Gallenblase und Gallenwege	100
5.3.3	Pankreas	103
<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b><i>Summary</i></b>	<b>107</b>
<b>8</b>	<b><i>Anhang</i></b>	<b>110</b>
8.1	<b>Diagramme</b>	<b>110</b>
8.1.1	Personenangaben	110
8.1.2	Verteilung der Elastase 1-Werte	111
8.1.3	Verteilung der BMI-Werte	112
8.1.4	Verteilung der Lipidwerte	112
8.1.5	Verteilung der Cholestaseparameter	114

8.1.6	Verteilung der Lipase- und Amylasewerte	116
8.1.7	Verteilung der Cholinesterasewerte	117
<b>8.2</b>	<b>Tabellen</b>	<b>118</b>
8.2.1	Weitere Ergebnisse	118
8.2.2	Weitere Tabellen zu Zusammenhängen	119
8.2.3	Tabellen zur Therapie der Hyperlipidämien	121
8.2.4	Tabellen für Werte der bildgebenden Diagnostik	123
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>126</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>141</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die verschiedenen Lipoproteincharakteristika [mod. nach OLSON 2000]	3
Tabelle 2:	FREDRICKSON Klassifikation der Hyperlipidämien* [FREDRICKSON et al. 1967, BEAUMONT et al. 1970]	5
Tabelle 3:	Fettstoffwechselstörung, Phänotyp, Defekt, Pathologie und Häufigkeit [mod. nach OLSON 2000]	8
Tabelle 4:	Ursachen für Hypertriglyceridämie [mod. nach YADAV & PITCHUMONI 2003]	9
Tabelle 5:	Risikofaktoren der Gallensteinbildung [FREY & CRIBLEZ 2001]	12
Tabelle 6:	Frequenz und Häufigkeit von Microlithiasis bei Patienten mit idiopathischer akuter rezidivierender Pankreatitis [LEVY 2002]	13
Tabelle 7:	Exokrine Pankreasfunktion [SIEGENTHALER 1994]	14
Tabelle 8:	Inzidenz der akuten Pankreatitis [SEKIMOTO et al. 2006]	15
Tabelle 9:	Ätiologie der akuten Pankreatitis nach dem Land [SEKIMOTO et al. 2006]	17
Tabelle 10:	Nach SEKIMOTO et al. 2006: Medikamente, die eine akute Pankreatitis auslösen können [MALLORY et al 1980, BANNER JEE et al. 1989, MAXSON et al. 1992, COLIN et al. 1992, BUTLER et al. 1993, FRICK et al. 1993, UNDERWOOD et al. 1993, STEINBERG et al. 1994, MCARTHUR et al. 1996, RUNZI et al. 1996, WILMINK et al. 1996]	18
Tabelle 11:	Ätiologie und Inzidenz der akuten Pankreatitis in Japan [national survey of Japan (1999)] [SEKIMOTO et al. 2006]	18
Tabelle 12:	Mortalität bei akuter Pankreatitis [mod. nach SEKIMOTO et al. 2006]	19
Tabelle 13:	ICD 10-Klassifikation der chronischen Pankreatitis [KEITH 2003]	27
Tabelle 14:	Pankreasfunktionstests [NIEDERAU & GRENDELL 1985]	30
Tabelle 15:	EUS-Kriterien der chronischen Pankreatitis [Wiersema et al. 1993]	35
Tabelle 16:	Geschlechtsverteilung	51
Tabelle 17:	Altersverteilung [Lebensjahre]	51
Tabelle 18:	Verteilung der Elastase 1-Erstbefunde [ $\mu\text{g/g}$ ]	52
Tabelle 19:	Einteilung der Hyperlipidämiepatienten nach dem Grad der exokrinen Pankreasfunktion	52
Tabelle 20:	Verteilung der Lipidwerte [ $\text{mg/dl}$ ]	53
Tabelle 21:	Verteilung der BMI-Werte [ $\text{kg/m}^2$ ]	53
Tabelle 22:	Verteilung der Cholestaseparameter (GGT [U/l], AP [U/l], Bilirubin [ $\text{mg/dl}$ ])	54
Tabelle 23:	Verteilung der Transaminasen [U/l]	54
Tabelle 24:	Verteilung der Lipase- und Amylasewerte [U/l]	54
Tabelle 25:	Verteilung der Cholinesterasen [U/l]	55
Tabelle 26:	Häufigkeiten der Kombinationstherapien	56
Tabelle 27:	Häufigkeiten der Pankreaslipomatosewerte	57
Tabelle 28:	Häufigkeit der Pankreasatrophiewerte	57
Tabelle 29:	Häufigkeit der Echotexturwerte des Pankreasgewebes	58
Tabelle 30:	Häufigkeit der Pankreatitisbefunde	58
Tabelle 31:	Häufigkeit der Leberzirrhosewerte	59
Tabelle 32:	Häufigkeiten der Steatosis Hepatis-Werte	59
Tabelle 33:	Häufigkeit der Gallensteinbefunde	60

Tabelle 34:	Häufigkeit der Cholezystektomiewerte	60
Tabelle 35:	Häufigkeiten der Befunde der Weite des Ductus Choledochus	60
Tabelle 36:	Häufigkeit der Gallenwegsstenose	61
Tabelle 37:	Verteilung der Tumordaten	61
Tabelle 38:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämie	62
Tabelle 39:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „gemischten Hyperlipidämien“	62
Tabelle 40:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „sonstigen Hyperlipidämien“	63
Tabelle 41:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämien nicht näher bezeichnet“	63
Tabelle 42:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie bei allen Patienten	65
Tabelle 43:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Gallensteinen	66
Tabelle 44:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei allen Patienten	68
Tabelle 45:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei Patienten mit Cholelithiasis	71
Tabelle 46:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholestaseparameter (GGT, AP und Bilirubin)	73
Tabelle 47:	Zusammenhang Elastase 1-Befunde und Lipasewerte	74
Tabelle 48:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Amylasewerten	75
Tabelle 49:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Elnuff“) mit Cholinesterasewerten (CHE)	76
Tabelle 50:	Zusammenhang Elastase 1-Befund und Transaminasewerten	78
Tabelle 51:	Sensitivität und Spezifität der GGT-Werte als Vorhersage für Cholelithiasis	81
Tabelle 52:	Test der Vorhersagekraft von GGT-Werten für Gallensteine	81
Tabelle 53:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Bilirubinwerten	83
Tabelle 54:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und BMI-Werten	87
Tabelle 55:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	88
Tabelle 56:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit unbehandelter Hyperlipidämie	88
Tabelle 57:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und sonstigen Hyperlipidämien bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	89
Tabelle 58:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	89
Tabelle 59:	Weitere Ergebnisse	118
Tabelle 60:	Zusammenhang zwischen Pankreasfunktionsstörung („Elnuff“) und Hyperchylomikronämie bei allen Patienten	119
Tabelle 61:	Zusammenhang des Grades der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Elnuff“) und Hypercholesterinämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	119
Tabelle 62:	Zusammenhang zwischen Graden der Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnuff“) und gemischter Hyperlipidämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	120
Tabelle 63:	Zusammenhang zwischen dem Grad der Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnuff“) und „sonstigen Hyperlipidämien“ bei nicht behandelten Hyperlipidämiepatienten	120
Tabelle 64:	Zusammenhang zwischen dem Grad der Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnuff“) und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	121

Tabelle 65:	Häufigkeit der Statintherapiewerte	121
Tabelle 66:	Häufigkeit der Fischöltherapiewerte	121
Tabelle 67:	Häufigkeit der Fibrattherapiewerte	122
Tabelle 68:	Häufigkeit der Quantalantherapiewerte	122
Tabelle 69:	Häufigkeit der Ezetroltherapiewerte	122
Tabelle 70:	Häufigkeit der Werte für unbehandelte Hyperlipidämie	122
Tabelle 71:	Häufigkeit MRT- und CT-Befunde	123
Tabelle 72:	Häufigkeit ERCP-Befunde	123
Tabelle 73:	Häufigkeit Abdomensonographiebefunde	123
Tabelle 74:	Häufigkeiten der Pankreasbefunde	123
Tabelle 75:	Häufigkeiten der Leber-, Gallenblasen- und Gallenwegebefunde	123
Tabelle 76:	Zusammenhang zwischen Gallensteinen und der Weite des Ductus Choledochus	124
Tabelle 77:	Korrelation von Cholelithiasis mit der Weite des Ductus Choledochus	124
Tabelle 78:	Zusammenhang Gallensteine und Dilatation des Ductus Choledochus mit dem Vorkommen von chronischer Pankreatitis	124
Tabelle 79:	Zusammenhang zwischen der Dilatation des Ductus Choledochus und dem Vorkommen der chronischen Pankreatitis: Chi-Quadrat-Test nach Pearson	124
Tabelle 80:	Zusammenhang zwischen der Dilatation des Ductus Choledochus und dem Vorkommen der chronischen Pankreatitis: Korellation nach Spearman	125

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des „Speichelödems“ und nekrotischer Areale bei akuter obstruktiver Pankreatitis. (A) Querschnitt durch das unversehrte Pankreas. (B) Perilobuläres „Speichelödem“ (gestreift), vergrößertes Parenchym, gedehnte Kapsel. (C) Periphere Nekrose (schwarz), die zentral erhaltenes Drüsengewebe umgibt [mod. nach BECKER 1981].

23

# Diagramme

Diagramm 1:	Verteilung der Hyperlipidämiediagnosen	56
Diagramm 2:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie	64
Diagramm 3:	Zusammenhang zwischen reiner Hypertriglyceridämie und exokriner Pankreasfunktionsstörung („EInsuff“)	66
Diagramm 4:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“	68
Diagramm 5:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreaslipomatose“ bei Patienten mit Cholelithiasis	70
Diagramm 6:	Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz („EInsuff“) und Pankreasatrophie bei Patienten mit Cholelithiasis	71
Diagramm 7:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und HDL	72
Diagramm 8:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und GGT-Werten	73
Diagramm 9:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und AP-Werten	74
Diagramm 10:	Lipasewerte in Abhängigkeit des exokrinen Pankreasinsuffizienzgrades (Variable „EInsuff“)	75
Diagramm 11:	Amylasewerte in Abhängigkeit des exokrinen Pankreasinsuffizienzgrades (Variable „EInsuff“)	76
Diagramm 12:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholinesterasewerten (CHE)	77
Diagramm 13:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und ALT-Werten	78
Diagramm 14:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und AST-Werten	79
Diagramm 15:	Zusammenhang zwischen GGT-Werten und Sludge	80
Diagramm 16:	Zusammenhang zwischen GGT-Werten und Gallensteinen	80
Diagramm 17:	ROC-Kurve der Vorhersagekraft von GGT-Werten für Cholelithiasis	81
Diagramm 18:	Vorhersage des Cholelithiasisanteils der Patienten mit GGT-Werten von $\geq 90$ U/l	82
Diagramm 19:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und AP-Werten	83
Diagramm 20:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Weite des Ductus Choledochus	85
Diagramm 21:	Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis	86
Diagramm 22:	Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und der Weite des Ductus Choledochus in der logistischen Regression	86
Diagramm 23:	Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und der Weite des Ductus Choledochus in der Rangkorrelation nach Pearson	87
Diagramm 24:	Zusammenhang zwischen den Graden der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „EInsuff“) und der Variable „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	90
Diagramm 25:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	91
Diagramm 26:	Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hypertriglyceridämie“	92
Diagramm 27:	Zusammenhang zwischen dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „EInsuff“) und „Hypertriglyceridämie“	93
Diagramm 28:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Triglyceridwerten bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	94
Diagramm 29:	Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Gesamtcholesterin bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten	95
Diagramm 30:	Altersverteilung	110

Diagramm 31: Geschlechtsverteilung	110
Diagramm 32: Verteilung der Elastase 1-Werte Pankreasinsuffizienz	111
Diagramm 33: Verteilung der Elastase 1-Erstbefunde nach dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „Einsuff“)	111
Diagramm 34: Verteilung der BMI-Werte	112
Diagramm 35: Verteilung der Gesamtcholesterinwerte	112
Diagramm 36: Verteilung der LDL-Werte	113
Diagramm 37: Verteilung der HDL-Werte	113
Diagramm 38: Verteilung der Triglyceridwerte	114
Diagramm 39: Verteilung der GGT-Werte	114
Diagramm 40: Verteilung der AP-Werte	115
Diagramm 41: Verteilung der Bilirubinwerte	115
Diagramm 42: Verteilung der Lipasewerte	116
Diagramm 43: Verteilung der Amylasewerte	116
Diagramm 44: Verteilung der Cholinesterasewerte (CHE)	117

# Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMP	2-Amino-2-Methyl-1-Propanol
AP/APH	Alkalische Phosphatase
Apo	Apolipoprotein
AST	Aspartat-Aminotransferase
B <sub>c</sub>	konjugiertes Bilirubin
BMI	Body-Mass-Index
B <sub>u</sub>	unkonjugiertes Bilirubin
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
B <sub>δ</sub>	δ-Bilirubin
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CE	Cholesterinester
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHE	Acylcholin-Acylhydrolase oder Pseudocholinesterase
Chol.	Cholesterin
CoA	Coenzyme A
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
Da	Dalton
DGGMR	(1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycero-Glutarsäure-[6'-Methylresurofin]-Ester)
E <sub>1</sub>	Elastase 1
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie
ERP	Endoskopische Retrograde Pankreatographie
EST	Endoskopische Sphinkterotomie
et al	et alii (lat. und andere)
etc.	et cetera
EU	Endoskopischer Ultraschall
G	Gamma-Glutamyltransferase
g	Gramm
g	Gramm
H	High-Density Lipoprotein
H	Hyperlipidämie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reduktase
ICD	International Classification of Diseases
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein (IDL)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
JPS	Japanese Pancreas Society
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low-Density Lipoprotein
LJ	Lebensjahre

Lp(a)	Lipoprotein (a)
m	Meter
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mod.	modifiziert
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
NADH <sub>2</sub>	Dihydrogen-Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
neg.	negativ
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PNPP	P-Nitrophenyl Phosphat
pos.	positiv
PRSS1	Protease Serine 1 (trypsin 1)
Rel.	relativ
RES	Retikulo-Endotheliales System
ROC	Receiver Operating Characteristic
s.	siehe
s.a.	siehe auch
s.u.	siehe unten
Sig.	Signifikanz
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
sog.	so genannt
SPINK1	Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAE	Transcatheter Arterial Embolization
TAI	Transcatheter Arterial Infusion
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit/Units
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
Var.	Varianz
Varr.	Varianzen
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein
$\bar{x}$	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
Zshng.	Zusammenhang

# 1 Einleitung

Studien über die Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis sind wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt [WITTEL et al. 2006, PERIDES et al. 2005, DENG et al. 2005]. Chronischer Alkoholabusus wurde bisher als Hauptursache angesehen [FRIEDMANN et al. 2003]. In letzter Zeit haben sich aber neue Aspekte ergeben, die diese Behauptung in Frage stellen [ROTHENBACHER et al. 2005]. Die Beziehung zwischen Hyperlipidämie und chronischer Pankreatitis ist zur Zeit noch unklar. So wird die schwere Hyperlipidämie, insbesondere die familiäre Hypertriglyceridämie, nur als Auslöser der akuten Pankreatitis angesehen [TOSKES et al. 1990, FRIEDMANN et al. 2003, YADAV & PITCHUMONI 2003]. Man hat durch Tierversuche belegt, dass Triglyceride dosisabhängig zu einer Erhöhung der Pankreasenzyme und zu vermehrter Gewebsschädigung sowohl bei der ödematösen als auch bei der nekrotisierenden Pankreatitis führen [KIMURA et al. 1996, HOFBAUER et al. 1996]. Eine kausale Rolle der Hypertriglyceridämie kann durch den Verlauf unter Therapie postuliert werden: Das rasche Absenken des Triglyceridspiegels in den "sicheren" Bereich unter 10 mmol/l führt klinisch und laborchemisch zur sofortigen Regredienz der Pankreatitis [HENZEN et al. 1999].

Darüber hinaus wird die Beziehung zwischen Cholezystolithiasis und chronischer Pankreatitis kontrovers diskutiert: Gallensteine und biliäre Mikrolithiasis sollen zwar eine der häufigsten Auslöser der akuten Pankreatitis sein [KELLY et al. 1982, JONES et al. 1987, OHLSSON et al. 1991, LEVY 2002, VENNEMAN et al. 2003, VAN BRUMMELEN et al. 2003, SARASWAT et al. 2004], andererseits sollen sie jedoch nicht in der Lage sein chronische Pankreatitiden zu verursachen [GRENDALL et al. 1989, BERNARD et al. 1991, DIMAGNO et al. 1993]. Andere Autoren behaupten, dass es doch eine Verbindung zwischen der chronischen Entzündung des Pankreas und der Cholelithiasis geben könnte. Es wird berichtet, dass biliärer Sludge und abgehende Gallensteine Ursache einer narbigen Stenose und somit Ursache einer Obstruktion der Papilla Vateri sein könnten. Dies wird durch die Tatsache belegt, dass bei Patienten mit Cholezystolithiasis ein pathologisches Pankreatogramm häufiger ist als bei anderen. Somit könnte durch Cholezystolithiasis eine chronische Pankreatitis ausgelöst werden [AXON et al. 1979, TANARSKY et al. 1997, VAN BRUMMELEN et al. 2003]. 2002 veröffentlichten HARDT et al. eine Studie zur klinischen Wertigkeit der fäkalen Elastase 1-Konzentration im Stuhl. Hierbei wurde u. a. eine Korrelation zwischen chronischen Veränderungen im

Ductus Pankreaticus, Mikrolithiasis und Papillenstenose postuliert, die bisher nur selten in der Fachliteratur erwähnt wurde [CATTEL et al. 1957, MISRA et al. 1990, MAROTTA et al. 1996, GAVALLINI et al. 1996, TANARSKY et al. 1997]. Des Weiteren zeigen Studien, dass neben den bildgebenden Verfahren zur Gallensteindiagnostik auch die Möglichkeit existiert, biochemische Marker zu verwenden. PENG et al. Veröffentlichten 2005 eine Studie, in der sie die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) als sensitivsten laborchemischen Marker für Gallensteine bei der Normalbevölkerung erkannten. Die Studie von PRAT et al. über nichtinvasive Untersuchungsverfahren zeigte, dass neben der GGT-Erhöhung die Erweiterung des Gallengangs ein weiterer wichtiger diagnostischer Parameter der Cholelithiasis ist [PRAT et. al. 1999].

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion sowie der hepatobiliären Parameter bei Patienten mit Hyperlipidämie in einem Patientenkollektiv von 397 Teilnehmern. Folgende Fragestellungen sollen untersucht werden:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen einer verminderten exokrinen Pankreasfunktion, gemessen durch die fäkale Elastase-1, und Cholezystolithiasis?
- Gibt es eine Beziehung zwischen morphologisch veränderten Gallenwegen und chronischer Pankreatitis?
- Korreliert eine verminderte exokrine Pankreasfunktion bei Patienten mit Cholezystolithiasis mit erhöhten Cholestaseparametern (Bilirubin, alkalische Phosphatase (AP) und GGT)?
- Geht eine verminderte Elastase-1 im Stuhl mit erhöhten Transaminasen einher?
- Existiert ein Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und verminderten Elastase-1-Stuhlbefunden?

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Hyperlipidämie

#### 2.1.1 Physiologie der Lipide und Hyperlipidämie

Lipoproteine sind eine Familie von Molekülen, die dieselben Grundbestandteile aber in verschiedenen Verhältnissen zueinander beinhalten. Sie können durch Ultrazentrifugation in fünf Klassen voneinander getrennt werden. Man unterscheidet sie durch Größe und Dichte, wobei die großen Lipoproteine auch die geringste Dichte besitzen. Die fünf verschiedenen Lipoproteine sind die Chylomikronen, die Very-Low-Density Lipoproteins (VLDL), die Intermediate-Density Lipoproteins (IDL), die Low-Density Lipoproteins (LDL) und die High-Density Lipoproteins (HDL) [LINDGREN et al. 1972] (siehe hierzu Tabelle 1).

**Tabelle 1: Die verschiedenen Lipoproteincharakteristika [mod. nach OLSON 2000]**

Lipoprotein-Klasse	Dichte (g/mL)	Größe (nm)	Hauptlipide	Hauptapoproteine
Chylomicron	<0.93	100-500	TGs (Nahrungsaufnahme)	B-48, C-II, E
VLDL	0.93-1.006	30-80	Endogene TGs	B-100, C-II, E
IDL	1.006-1.019	25-50	CEs und TGs	B-100, E
LDL	1.019-1.063	18-28	CEs	B-100
HDL	1.063-1.210	5-15	CEs	A, C-II, E
Lp(a)	1.040-1.090	25-30	CEs	B-100 und Glykoprotein

TG, Triglyceride; CE, Cholesterinester; Lp(a), Lipoprotein "a".

Triglyceride sind die Hauptbestandteile der VLDL, während die LDL in erster Linie aus Cholesterin bestehen. IDL sind katabolische Produkte der Chylomikronen und der VLDL und beinhalten ungefähr dieselbe Menge beider Lipidbestandteile. Plasmatriglyceride können sowohl endogenen, als auch exogenen Ursprungs sein. Bei gesunden Individuen ist die Nahrungsaufnahme für den Hauptanteil der Plasmatriglyceride verantwortlich. Durch die Nahrung aufgenommene Triglyceride werden im Darm hydrolysiert und von Enterozyten absorbiert, wo sie in Chylomikronen umgewandelt werden. Die Chylomikronen werden in lymphatische Gefäße sezerniert und gelangen via Ductus Thoracicus in das venöse System. Im Plasma gehen sie eine Verbindung mit dem Apoprotein C-II ein, welches ein Co-Faktor für die Lipoproteinlipase darstellt.

Die endogene Synthese von Triglyceriden findet in der Leber statt. Hier werden sie in Form von VLDL sezerniert. Chylomikronen und VLDL werden zum Muskel als Energie-lieferant oder zum Fettgewebe als Energiespeicher transportiert. Dieser Prozess wird durch die Lipoproteinlipase gesteuert [NILSSON-EHLE et al. 1982]. Zellen in allen par-enchymatösen Geweben sezernieren Lipoproteinlipase, die zu den Endothelzellen des lokalen Kapillarnetzes gelangt, wo sie die Triglyceride und Oberflächenanteile der Chylo-mikronen und des VLDLs hydrolysiert, um Fettsäuren herauszulösen, die von Muskel-zellen zur Verbrennung und im Fettgewebe für die Resynthese und Speicherung von Triglyceriden genutzt werden. Chylomikronen erscheinen im Serum normalerweise ein bis drei Stunden nach einer Mahlzeit und sind nach acht Stunden verarbeitet [CHAIT et al. 1992]. Fast immer sind sie nachweisbar, wenn der Triglyceridspiegel 1000 mg/dl überschreitet.

Hyperlipoproteinämie, die exzessive Akkumulation eines oder mehrerer Lipoprotein-transportmoleküle, kann definiert werden als Plasmalipid- oder Plasmalipoproteinspiegel über der fünfundneunzigsten Perzentile der Referenzbevölkerung. Hyperlipoprotein-ämien klassifiziert man in:

1. Primäre, d.h. hereditäre oder durch spontane genetische Mutation entstandene Hyperlipoproteinämien,
2. Sekundäre, d. h. eine Hyperlipidämie, die mit einer identifizierbaren Krankheit oder einer momentanen Situation assoziiert ist und die durch Behandlung der Krankheit oder dieser Situation kuriert werden kann,
3. Reaktivphysiologische Hyperlipoproteinämien, welche durch Stoffwechselüberla-stungen hervorgerufen werden. Aufgrund dieser Stoffwechselüberlastungen, oft in-duziert durch ungünstige Lebensweise und Ernährung, entstehen z.B. nach hohem Alkoholkonsum oder nach kalorien- und zuckerreicher Kost meist Störungen wie Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien.

Bei den primären Stoffwechselstörungen unterscheidet man fünf Arten. Die verschie-denen Hyperlipidämien sind nach der FREDRICKSON-Klassifikation [FREDRICKSON et al. 1967] zur Übersicht in Tabelle 2 aufgeführt:

**Tabelle 2: FREDRICKSON Klassifikation der Hyperlipidämien\* [FREDRICKSON et al. 1967, BEAUMONT et al. 1970]**

Phänotyp	Erhöhte Lipoproteine	Serumcholesterinspiegel	Serumtriglyceridspiegel	Atherogenität
I	Chylomikronen	normal bis ↑	↑↑↑↑	keine
IIa	LDL	↑↑	Normal	+++
IIb	LDL und VLDL	↑↑	↑↑	+++
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++
IV	VLDL	normal bis ↑	↑↑	+
V	VLDL und Chylomikronen	normal bis ↑	↑↑↑↑	+

↑ = leicht erhöht, ↑↑ = mäßig erhöht, ↑↑↑ = starke Erhöhung, ↑↑↑↑ = sehr starke Erhöhung;  
 + = leichte bis moderate Atherogenität, +++ = starke Atherogenität  
 \* HDL-Cholesterinspiegel sind in der FREDRICKSON Klassifikation nicht enthalten

### 2.1.1.1 Primäre (hereditäre bzw. familiäre) Stoffwechselstörungen

#### 2.1.1.1.1 Familiäre Hypercholesterinämien (Hyperlipidämie-Typ IIa nach FREDRICKSON)

Familiäre Hypercholesterinämien werden in eine polygene und in mehrere monogene Hypercholesterinämien eingeteilt. Die polygene Hypercholesterinämie zeichnet sich durch ihre Häufigkeit und die ungeklärte Molekulargenetik aus. Das Zusammenwirken endogener (hereditärer) und exogener Faktoren, wie Ernährung, Übergewicht und Lebensstil (z.B. Alkoholkonsum) verursacht die häufigste Form der „common“ Hypercholesterinämie mit Cholesterinwerten zwischen 250-400 mg/dl und mehrfach erhöhtem KHK-Risiko [TULENKO et al. 2002].

Unter die monogenen Hypercholesterinämien fallen die familiäre Hypercholesterinämie, das familiär defekte Apolipoprotein B 100 und die Apolipoprotein E-Varianten. Die familiäre Hypercholesterinämie wird autosomal dominant vererbt. Bei heterozygoten Merkmalsträgern besteht ein Mangel, bei homozygoten Merkmalsträgern ein Fehlen oder eine minimale Aktivität der LDL-Rezeptoren in der Leber, die über 70% der Cholesterinrezeptoren verfügt, da sie aus Cholesterin Gallensäuren synthetisiert. Somit hängt die Fähigkeit Cholesterin aus dem Blut zu eliminieren von der Dichte der LDL-Rezeptoren ab. Die Häufigkeit der familiären Hypercholesterinämie beträgt für heterozygote Merkmalsträger 1:500, für Homozygote 1:1 Mio. Einwohner. Heterozygote Merkmalsträger erreichen LDL-Werte zwischen 300 und 500 mg/dl. Sie erleiden oft bereits im mittleren Lebensalter Herzinfarkte. In der Regel treten die KHK-Manifestationen bei Frauen sieben

bis zehn Jahre später auf. Homozygote erreichen LDL-Werte zwischen 500 und 1200 mg/dl, und sie erleiden meist schon im Kindes- oder Jugendalter KHK-Manifestationen. Das defekte Apolipoprotein B 100 wird ebenfalls autosomal dominant vererbt. Es sind allerdings bisher nur heterozygote Formen bekannt. Die Häufigkeit in der Bevölkerung beträgt 1:600 und die LDL-Cholesterinwerte erreichen 350-450 mg/dl. Hier ist das KHK-Risiko ähnlich dem der familiären Hypercholesterinämie. Das Apolipoprotein B 100, einziges Protein des LDL, fungiert als Ligand des LDL-Rezeptors. Patienten mit Apolipoprotein E-Varianten, dem Epsilon 4-Allel und dem Phänotyp E 4/4 oder E3/4, weisen eine verminderte LDL-Rezeptoraktivität auf und dadurch eine mäßige LDL-Cholesterinerhöhung. Unbehandelt ist das KHK-Risiko erhöht. Träger des Apolipoproteins E 4 haben außerdem ein erhöhtes Risiko für die Alzheimersche Erkrankung.

#### **2.1.1.1.2 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Hyperlipidämie-Typ IIb nach FREDRICKSON)**

Die Häufigkeit der familiären kombinierten Hyperlipidämie in der Bevölkerung beträgt ca. 1:100. Sie wird autosomal dominant vererbt. Molekulargenetisch ist die familiäre kombinierte Hyperlipidämie noch nicht vollständig abgeklärt. Sie ist durch einen Anstieg sowohl der Cholesterin- (bis ca. 350 mg/dl) als auch der Triglyceridspiegel (200–400 mg/dl) gekennzeichnet. Das KHK-Risiko steigt mit den LDL-Cholesterinwerten. Ursächlich liegt dem Anstieg eine erhöhte hepatische Synthese von Apolipoprotein B-100 zugrunde. Dieses Apoprotein ist wichtig für die Synthese von VLDL, daher sind die VLDL-Spiegel erhöht. Weiterhin wird hierdurch eine Erhöhung der Folgeprodukte IDL und LDL bewirkt und somit werden Cholesterin und Triglyceride erhöht gemessen (deswegen kombinierte Hyperlipidämie) [TULENKO et al. 2002].

#### **2.1.1.1.3 Familiäre Hypertriglyceridämie (Hyperlipidämie-Typ IV nach FREDRICKSON)**

Die familiäre Hypertriglyceridämie oder auch Hyperlipidämie-Typ IV nach FREDRICKSON ist eine häufige Fettstoffwechselstörung, bei der die Serumtriglyceride aufgrund der Erhöhung des VLDLs erhöht sind, während das Serumcholesterin hingegen auf normalen Niveau bleibt. Eine vermehrte Triglyceridsynthese bedingt die erhöhten Werte (400 bis > 1000 mg/dl). Die Erkrankung tritt gelegentlich im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf und ist verbunden mit erniedrigten HDL-Cholesterinwerten. Bei sehr hohen Werten besteht die Gefahr einer akuten Pankreatitis. Bis zu 5% der Frauen besitzen eine Genmutation für das Enzym Lipoproteinlipase, was ein erhöhtes Arterio-

skleroserisiko zur Folge hat. Die Erkrankung ist wahrscheinlich molekulargenetisch uneinheitlich [TULENKO et al. 2002].

#### **2.1.1.1.4 Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipidämie-Typ III nach FREDRICKSON)**

Synonym für die familiäre Dysbetalipoproteinämie ist die VLDL-Remnanthyperlipoproteinämie. Die genetische Variante (Apolipoprotein Phänotyp E 2/2 = Apolipoprotein E 2-Homozygotie) ist mit 1:100 relativ häufig. Dennoch manifestiert sich diese Stoffwechselstörung nur selten (1:5000 bis 1:10000). Meist kommt es zu einer vorzeitigen Arteriosklerose bei Cholesterinwerten von 300-800 mg/dl und Triglyceriden zwischen 400 bis > 1000 mg/dl. Bei sehr hohen Werten sind gelbe Handlinienxanthome charakteristisch. Die Typ III-Hyperlipidämie ist durch eine Erhöhung des Serumchylomikronspiegels und des  $\beta$ -VLDLs (VLDL-Remnants) charakterisiert. Pathogenetisch ist die Synthese eines nicht funktionierenden Apolipoprotein E die Ursache der Erkrankung. Grund ist eine Mutation des Apolipoprotein E-Gens auf Chromosom 19. Der normale Katabolismus der Lipoprotein-Remnants, welcher durch das Apolipoprotein E gesteuert wird, ist bei dieser Hyperlipidämieform verändert. Das veränderte Apolipoprotein E wird nicht vom LDL-Rezeptor erkannt, was den Abbau Apolipoprotein E-enthaltender Lipoproteine, wie VLDL und Chylomikronen, beeinträchtigt. Folglich ergibt sich eine Erhöhung der VLDL- und Chylomikronremnants im Plasma. Da diese länger im Plasma zirkulieren, deziemiert die Lipoproteinlipase die Serumtriglyceride, während die VLDL-Partikel relativ cholesterinreicher werden [TULENKO et al. 2002].

#### **2.1.1.1.5 Chylomikronämiesyndrom (Hyperlipidämie-Typ I und Typ V nach FREDRICKSON)**

Das Chylomikronämiesyndrom ist gelegentlich im Rahmen einer ausgeprägten Hypertriglyceridämie oder bei der seltenen familiären Typ V-Hyperlipoproteinämie nachweisbar. Bei der seltenen fettinduzierten Hyperlipoproteinämie Typ I findet sich ein Lipoproteinlipasemangel oder ein Apolipoprotein C II-Mangel. Hyperlipidämie Typ V kommt zwar seltener vor, ist aber biochemisch ähnlich der häufigeren Hyperlipidämie Typ IV. Es finden sich bei beiden erhöhte Triglyceridwerte. Genetisch ist die Hyperlipidämie Typ V jedoch verschieden von Typ IV. Bei der Hyperlipidämie Typ V werden vermehrt Triglyceride synthetisiert und weniger Chylomikronen und VLDL abgebaut. In dieser Eigenschaft ist die Hyperlipidämie V ähnlich dem Lipoproteinlipasemangel, der eher pankreatische und gastrointestinale Störungen als Atherosklerose verursacht. Als Ursache der

Hyperlipidämie Typ I findet man nun eine verminderte Lipoproteinlipaseaktivität, so dass der Triglyceridabbau verlangsamt und die Halbwertszeit der zirkulierenden Chylomikronen stark verlängert ist. Deswegen steigt hier der Triglyceridspiegel an. Eine beeinträchtigte Lipoproteinlipaseaktivität kann die Folge eines Defektes in ihrer Synthese und/oder ihrer Expression auf der Oberflächenmembran der Endothelzelle sein. Patienten mit Hyperlipidämie Typ I haben kein erhöhtes Arterioskleroserisiko, sondern leiden ebenfalls an pankreatischen und/oder gastrointestinalen Störungen [TULENKO et al. 2002]. In Tabelle 3 ist den Hyperlipoproteinämietypen der Defekt, die Häufigkeit und die Pathologie zugeordnet:

**Tabelle 3: Fettstoffwechselstörung, Phänotyp, Defekt, Pathologie und Häufigkeit [mod. nach OLSON 2000]**

Typ	Störung	Phänotyp	Defekt	Pathology	Häufigkeit
I	Hypertriglyceridämie	Chylomikronen (erhöhte TGs)	beeinträchtigte LPL	Pankreatitis/gastrointestinal	selten
II-a	Hypercholesterinämie	LDL	–	Arteriosklerose	häufig
II-a	Familiäre Hypercholesterinämie	Erhöhtes LDL	LDL-R (homozygot)	Arteriosklerose	1:106
II-a	Familiäre Hypercholesterinämie	Erhöhtes LDL	LDL-R (heterozygot)	Arteriosklerose	1:500
II-a	Hypercholesterinämie	Erhöhtes LDL	Polygen	Arteriosklerose	1:20
II-b	Familiär kombinierte Hypercholesterinämie	Erhöhtes LDL und VLDL	Erhöhte apo-B-Synthese	Arteriosklerose	1:100
III	Dysbetalipoproteinämie	Erhöhte Chylomikronremnants und $\beta$ -VLDL	verändertes apo-E	Arteriosklerose	1:10000
IV	Hypertriglyceridämie	Erhöhtes VLDL	Erhöhte TG-Synthese	Arteriosklerose	häufig
V	Hypertriglyceridämie	Erhöhte Chylomikronremnants und VLDL	Erhöhte TG-Synthese, Verringerter TG-Abbau	Pankreatitis/gastrointestinal	1:500

LPL: Lipoproteinlipase; TG: Triglyceride.

## 2.1.2 Hypertriglyceridämie

Es gibt zwei Formen der Hypertriglyceridämie (siehe hierzu Tabelle 4): Die genetische und die erworbene Hypertriglyceridämie. Erworbene Formen sollen nach bisherigen Untersuchungen keine Pankreatitis verursachen. Angesichts einer zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung können die Triglyceridspiegel jedoch in einem Maße erhöht sein, dass sie eine Pankreatitis auslösen können.

Bei Gesunden ist die Hauptquelle für Triglyceride die Nahrung. Die häufigste Ursache für Hypertriglyceridämie ist jedoch eine Abnormalität in der Regulation der endogenen

Produktion von triglyceridreichem VLDL. Das kann entweder eine isolierte Erhöhung von VLDL (Hyperlipoproteinämie Typ IV) oder eine Erhöhung von VLDL und Chylomikronen (Hyperlipoproteinämie Typ V) verursachen. Endogene Hypertriglyceridämie tritt im Allgemeinen in Verbindung mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz, oft verursacht durch Adipositas, exzessive Kolorienaufnahme, Alkoholabusus, die Einnahme von Östrogenen oder anderen Medikamenten auf (siehe hierzu Tabelle 4) [YADAV & PITCHUMONI 2003].

**Tabelle 4: Ursachen für Hypertriglyceridämie [mod. nach YADAV & PITCHUMONI 2003]**

<b>Sekundäre Hypertriglyceridämie:</b>	
Ernährung:	Alkoholexzess, Gewichtszunahme/Adipositas
Medikamente:	Östrogenpräparate, Tamoxifen, Retinoide, Thiazide, Chlorthalidon, $\beta$ -Blocker (nichtselektive und kardiöselektive), Proteaseinhibitoren (insbesondere Ritonavir), Propofolinfusion, parenterale Lipidinfusionen
Stoffwechselkrankheiten:	Diabetes mellitus, Hypothyreose
Schwangerschaft	
Chronische Niereninsuffizienz	
<b>Genetische Hypertriglyceridämie:</b>	
Typ I, Typ V, Typ IV nach FREDRICKSON	

### 2.1.2.1 Hypertriglyceridämie und Pankreatitis

Patienten, die sowohl eine signifikante Hypertriglyceridämie als auch eine Pankreatitis aufweisen, haben normalerweise eine bereits existierende Abnormalität im Lipoproteinmetabolismus.

Die Klinik der Hypertriglyceridämie-induzierten akuten Pankreatitis unterscheidet sich nicht von einer akuten Pankreatitis anderer Ursache. Patienten, bei denen eine durch Hypertriglyceridämie verursachte akute Pankreatitis diagnostiziert wurde, weisen oft folgende Merkmale auf:

1. schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit möglicher Hypertriglyceridämie in der Krankengeschichte,
2. akute Pankreatitis bei Alkoholabhängigkeit mit milchig trüben Serum,
3. nicht alkoholabhängige und nicht adipöse Patienten, bei denen die Hypertriglyceridämie durch ihre Ernährungsgewohnheiten oder die Einnahme von Medikamenten (siehe hierzu Tabelle 4) verursacht wurde,

4. Hypertriglyceridämie, diagnostiziert aufgrund einer der familiären Hyperlipoproteinämien ohne sekundäre Ursachen [FORTSON et al. 1995].

Die ersten drei Typen repräsentieren die Mehrheit der Patienten mit Hyperlipidämie. Diese Patienten haben einen sekundären Faktor, der für sich genommen keinen für die akute Pankreatitis ausreichend hohen Triglyceridspiegel verursacht. Allerdings kann eine bestehende Fettstoffwechselstörung in Verbindung mit einem solchen Faktor die Triglyceride signifikant erhöhen und so eine akute Pankreatitis auslösen.

24 bis 48 Stunden nach Ausbruch einer akuten Pankreatitis, fällt bei der Mehrheit der Patienten der Triglyceridspiegel als Ergebnis des Fastens rasch ab, da der Nachschub der Chylomikronen aus dem Darm nachlässt. Auch bewirkt die Therapie mit hypokalorischen intravenösen Flüssigkeiten eine Reduktion der VLDL-Sezernierung der Leber, wodurch eine weitere Senkung des Triglyceridspiegels erreicht wird [BRUNZELL et al. 1982]. Falls in den ersten 24 bis 48 Stunden nach Beginn der akuten Pankreatitis eine Lipoproteinanalyse durchgeführt werden würde, ergäbe sich eine Hyperlipoproteinämie vom Typ V oder Typ I mit Erhöhung der Chylomikronen und möglicher Erhöhung des VLDL. Falls die Lipoproteinanalyse mehrere Wochen nach der Episode der akuten Pankreatitis wiederholt wird, ändert sich das Profil häufig in Hyperlipoproteinämie Typ IV, V oder III [CAMERON et al. 1974].

### **2.1.2.2 Pathomechanismus der Pankreatitis bei Hypertriglyceridämie**

Der Pathomechanismus, der bei Hypertriglyceridämie zu Pankreatitis führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Das 1969 von HAVEL entwickelte Modell ist allerdings allgemein akzeptiert:

Die Hydrolyse von Triglyceriden in und um das Pankreas durch die pankreatische Lipase, die aus den Acinuszellen sickert, führt zu einer Akkumulation freier Fettsäuren in hoher Konzentration. Ungebundene Fettsäuren sind toxisch und können die Acinuszellen oder die Kapillaren schädigen. Eine erhöhte Konzentration von Chylomikronen in den pankreatischen Kapillaren verursacht eine kapilläre Obstruktion und führt zu Ischämie und Azidose. In der azidotischen Umgebung bewirken die freien Fettsäuren eine Aktivierung des Trypsinogens und initiieren so die akute Pankreatitis [HAVEL 1969].

Diese Hypothese wurde 1977 von experimentellen Studien am Kaninchen von SAHARIA et al. bestärkt, in welchen sie das präparierte Pankreas mit Triglyceriden und freien Fettsäuren perfundierten, was ein Ödem, eine Gewichtszunahme des Präparates und eine Erhöhung der Serumamylase zur Folge hatte. Der Schaden, der von den freien

Fettsäuren verursacht wurde, war ähnlich dem der Triglycerid-Perfusion, entstand aber schneller [SAHARIA et al. 1977].

## 2.2 Cholelithiasis

Gallensteine entstehen aufgrund pathophysiologischer Kaskaden, die bis heute noch nicht in jeder Einzelheit geklärt sind und sich je nach Steinart unterscheiden [KO et al. 1999 (A), DONOVAN et al. 1999].

In der überwiegenden Mehrzahl der biliären Konkremente handelt es sich um Cholesterinsteine. Für ihre Entstehung sind mehrere Faktoren von Bedeutung:

Ein Lösungsungleichgewicht zwischen Gallensäuren, Phospholipiden und Cholesterin verursacht bei bestehendem Cholesterinüberschuss das Auskristallisieren von Cholesterin [sogenannter lithogener Index]. PORSCH-OZÇÜRÜMEZ et al. zeigten 2001 in einer Studie, dass der Einsatz von HMG-CoA Reduktaseinhibitoren – in dieser Studie Fluvastatin – den Cholesterinsättigungsindex der Gallenflüssigkeit und somit den lithogenen Index für Cholesterinsteine senken kann [PORSCH-OZÇÜRÜMEZ et al. 2001]. Für den Vorgang der Steinbildung sind allerdings weiterhin noch Kondensationskerne wie Kalziumsalze und Glykoproteine (Muzin) notwendig. Apolipoproteine können diesen Vorgang hemmen. Des Weiteren ist eine verlängerte Verweildauer der Gallenflüssigkeit für die Formation der Mikrolithen und konsekutiv der Cholesterinsteine verantwortlich, z.B. bei fehlender oder seltener Kontraktion der Gallenblase. Außerdem ergaben wissenschaftliche Untersuchungen, dass *Helicobacter Pylori* bei der Entstehung von Cholesterinsteinen eine Rolle spielen könnte [SWIDINSKI et al. 1998, ABAYLI et al. 2005, FOX et al. 1998].

Schwarze Pigmentsteine entstehen durch eine Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Bilirubin. Die Übersättigung bewirkt eine Ausfällung von Kalzium-Bilirubinaten zusammen mit anderen Matrixproteinen.

Braune Pigmentsteine bilden sich infolge von Infekten in Kombination mit Obstruktion. Bakterielle Enzyme bewirken eine Präzipitation von Gallensalzen, konjugiertem Bilirubin und Lipiden [FREY & CRIBLEZ 2001].

Eine potentielle Vorstufe von Gallensteinen ist der so genannte Sludge. Sludge ist eingedickte Gallenflüssigkeit, die 0,5 bis 1 mm große Präzipitate enthält und die meist aus Cholesterin-Monohydrat-Kristallen, Kalzium-Bilirubinaten, weiteren Kalziumsalzen, Muzin und Lipiden besteht [FREY & CRIBLEZ 2001, KO et al. 1999 (B)].

Die folgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt eine Reihe prädisponierender Faktoren:

**Tabelle 5: Risikofaktoren der Gallensteinbildung [FREY & CRIBLEZ 2001]**

---

Alter > 40 Jahre
Weibliches Geschlecht
Schwangerschaft (Risiko steigt mit Anzahl)
Adipositas
Forcierte Gewichtsreduktion
Total-parenterale Ernährung
Diabetes mellitus
Hyperlipidämie
Chronische Hämolyse
Leberzirrhose
Erkrankungen des terminalen Ileums (Gallensalzverlust)
Gallengangsanomalien, -strikturen, -infekte
Medikamente: Ceftriaxon, Cholestyramin, Clofibrat, Octreotid, Östrogene
Ethnische Prädisposition

---

Die Bedeutung der Cholezystolithiasis liegt in ihrer hohen Prävalenz und dem erheblichen Komplikationspotential. In der Häufigkeit der Operationen wird die Cholezystektomie nur von der Appendektomie und der Hysterektomie übertroffen. Die im Jahre 1999 in der Zentralschweiz (0,5 Mio. Einwohner) durchgeführten 700 Cholezystektomien ergeben auf die Gesamtbevölkerung (7,2 Mio.) der Schweiz hochgerechnet über 10000 Eingriffe pro Jahr [FREY & CRIBLEZ 2001]. Weiterhin ist die Cholezystolithiasis eine der Hauptursachen der akuten Pankreatitis ist [KELLY et al. 1982, JONES et al. 1987, OHLSSON et al. 1991, VAN BRUMMELEN et al. 2003]. Mikrolithiasis, auch Sludge genannt, wurde sogar als eine der möglichen Ursachen für die idiopathische akute rezidivierende Pankreatitis postuliert [LEVY 2002]. Wenn auch einige Studien bei weniger als 10% der Patienten Sludge als Ursache für die idiopathische akute rezidivierende Pankreatitis angaben [VENU et al. 1989, NASH et al. 1996], gibt es dennoch andere, die bei über 60% der Patienten diesen Risikofaktor für die Genese der Erkrankung verantwortlich machen (Tabelle 6) [ROS et al. 1991, LEE et al. 1992, SHERMAN et al. 1993, KAW et al. 1996]. KAW & BRODMERKEL veröffentlichten 2002 eine Studie, in der bei 50% der Patienten mit idiopathischer akuter rezidivierender Pankreatitis Sludge als wahrscheinliche Ursache festgestellt wurde [KAW & BRODMERKEL 2002]. Da es für die Therapie der akuten Pankreatitis wichtig ist, die Ursache möglichst schnell zu diagnostizieren, wurden mehrere Studien zur nichtinvasiven Diagnostik der biliären akuten Pankreatitis durchgeführt. Die von PENG et al. 2005 veröffentlichte Studie zeigt eindeutig, dass der biochemische Marker GGT bei Choledocholithiasis signifikant erhöht ist. Es wurde festgestellt, dass ein GGT-Spiegel von über 90 U/l einen von drei Patienten mit Gallengangssteinen identifiziert [PENG et al. 2005]. PRAT et al. benutzten 1999 neben den biochemischen Parametern die Sonographiebefunde des Abdomens und beschrieben als weiteren wichtigen diagnostischen Parameter für die akute biliäre

Pankreatitis neben der GGT-Erhöhung die Erweiterung des Ductus Choledochus [PRAT et al. 1999].

Einige Publikationen postulieren, dass eine Verbindung zwischen Cholelithiasis und der chronischen Pankreatitis bestehen könnte, da Gallensteine und auch Sludge eine Stenose bzw. eine Obstruktion der Papilla Vateri verursachen können [SATAKE et al. 1975, MISRA et al. 1990, STEER et al. 1995, TANARSKY et al 1997]. Im Jahr 2000 führten HARDT et al. eine Studie durch, aus deren Ergebnissen gefolgert wurde, dass wiederholte Steinpassagen und wiederholte Episoden akuter Pankreatitiden zu chronischer Pankreatitis führen können. Weiterhin zeigte sich, dass die chronisch-obstruktive Pankreatitis oft auf eine narbige papilläre Stenose, verursacht durch Steinpassagen, zurückzuführen ist [HARDT et al. 2000].

**Tabelle 6: Frequenz und Häufigkeit von Microlithiasis bei Patienten mit idiopathischer akuter rezidivierender Pankreatitis [LEVY 2002]**

	Frequenz	Prozent (%)
<b>Studien mit niedriger Frequenz:</b>		
Venu 1989	8/116	7
Nash 1996	5/88	6
	13/204	6
<b>Studien mit hoher Frequenz:</b>		
Ros 1991	37/51	3
Lee 1992	21/29	72
Sherman 1993	7/13	54
Kaw 1996	15/25	60
	80/118	68

## 2.3 Pankreas

### 2.3.1 Die exokrine Pankreasfunktion

Das exokrine Pankreas macht 98 bis 99% des Organgewichtes aus. Es besteht morphologisch und funktionell aus zwei verschiedenen Zelltypen, zum einen den Azinuszellen, die mit den Azine die Endstücke der tubuloazinären Drüse bilden, zum anderen den Gangepithel- und Schaltstückzellen, die sich mit den Isthmusepithelzellen und den so genannten zentroazinären Zellen an die Azini anschließen. Die Azinuszellen sezernieren Inhibitoren und Enzyme, die Gangepithelzellen Elektrolyte (siehe hierzu Tabelle 7) [SIEGENTHALER 1994].

**Tabelle 7: Exokrine Pankreasfunktion [SIEGENTHALER 1994]**

Zentroazinäres und distales Gangepithel	Azinuszelle
Wasser	Kohlenhydratspaltende Enzyme α-Amylase Glucosidasen
Elektrolyte	Fettspaltende Enzyme Lipase Phospholipase A/B Cholesterinesterase
- Anionen	
Bicarbonat	
Chlorid	
Phosphat	
- Kationen	Nucleinspaltende Enzyme Desoxyribonukleasen Ribonukleasen
Natrium	
Kalium	
Calcium	
Magnesium	Eiweißspaltende Enzyme Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Kollagenase, Kallikrein, Carboxypeptidase

Wasser und Bikarbonat werden abgegeben, um die Enzyme auszuschwemmen und den Magensaft zu neutralisieren. So entsteht ein optimales Milieu für die Wirkung der Verdauungsenzyme. Des Weiteren wird das Risiko für die Bildung von Duodenalulcera vermindert [LEHNERT & RIEPL 1994]. Die wichtigsten Anionen der Elektrolytsekretion des Pankreas sind Bikarbonat und Chlorid, die wichtigsten Kationen Kalium und Natrium. Im Unterschied zum Mundspeichel ist der Bauchspeichel isoton zum Blutplasma und bleibt dies sogar bei maximaler Sekretionsleistung. Während die Kationenkonzentrationen bei Stimulation konstant zueinander bleiben, werden Bikarbonat und Chlorid im umgekehrten Verhältnis zueinander sezerniert. Bei Steigerung der Sekretionsleistung kommt es zu einem Abfall der Chloridkonzentration und entsprechend zu einem Anstieg der Bikarbonatkonzentration. Dies wird bewerkstelligt durch die Modifizierung des Primärsekrets während der Passage durch das Pankreasgangsystem. Abhängig von der Sekretionsrate erfolgt ein Austausch von Bikarbonat gegen Chloridionen der Extrazellulärflüssigkeit. Zusätzlich kommt es zu einer Beimengung eines chloridreichen Sekretes aus den Azinuszellen. Der Wasseranteil folgt passiv den Elektrolyten [EWE & KARBACH 1997]. Die Enzymsekretion des Pankreas wird als ekbolische Funktion bezeichnet [LEHNERT & RIEPL 1994].

Die Sekretion der Enzyme erfolgt in etwa gleichem Verhältnis zueinander, wobei eine Anpassung der Zusammensetzung an verschiedene Nahrungsbestandteile statt findet. Während die Lipase und Amylase als bereits aktive Enzyme sezerniert werden, müssen die als Proenzyme (Zymogene) vorliegenden Peptidasen und die Phospholipase A

durch Trypsin aktiviert werden. Trypsin wird im Duodenum durch die von der Dünndarmschleimhaut gebildete Enterokinase unter Abspaltung eines Hexapeptids aus Trypsinogen freigesetzt. Trypsin setzt dann autokatalytisch die begonnene Aktivierung von Trypsinogen und anderen Proteasen fort. Damit es während der Passage durch das Gangsystem nicht zu einer vorzeitigen Aktivierung der Zymogene und somit zu einer damit verbundenen Selbstandauung des Pankreas kommt, wird von den Azinuszellen ein spezieller sekretorischer Trypsininhibitor produziert und zusammen mit den Enzymen und Proenzymen ausgeschieden. Weiterhin finden sich im Pankreassekret neben den Verdauungsenzymen, dem sekretorischen Trypsininhibitor, den Elektrolyten und dem Wasser auch Serumproteine, das sekretorische Immunglobulin A, die alkalische Phosphatase und Tumormarker, wie CEA und CA 19-9 [LEHNERT & RIEPL 1994].

## 2.3.2 Akute Pankreatitis

### 2.3.2.1 Epidemiologie und Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine häufige Erkrankung, die 0,15-1,5% der Notfälle repräsentiert [Pérez-Mateo 2006]. Ihre Inzidenz beträgt jährlich zwischen 5 und 80 Fälle pro 100.000 Einwohner (siehe hierzu Tabelle 8):

**Tabelle 8: Inzidenz der akuten Pankreatitis [SEKIMOTO et al. 2006]**

Autor (Jahr)	Land/Region	Subjekt	Inzidenz (pro 100.000/Jahr)
BANKS (2002)	England, die Niederlande Schottland, Dänemark	Erste Episode/Rezidiv	5,0-10,0
		Erste Episode/Rezidiv	25,0-35,0
		Erste Episode/Rezidiv	70,0-80,0
TINTO et al. (2002)	USA, Finnland	Erste Episode/Rezidiv	14,5-20,7
ANDERSON et al. (2004)	UK	Erste Episode/Rezidiv	30,0
LANKISCH et al. (2002)	Schweden	Erste Episode/Rezidiv	19,7
GISLASON et al. (2004)	Deutschland	Erste Episode/Rezidiv	30,6
		Erste Episode	20,0
BIRGISSON et al. (2002)	Norwegen	Erste Episode	32,0
FLOYD et al. (2002)	Island	Erste Episode	27,1
		Männer	37,8
Japan National Survey (1987)	Dänemark	Frauen	12,1
Japan National Survey (1998)	Japan	Erste Episode/Rezidiv	15,4
		Erste Episode/Rezidiv (Total)	20,5
		Erste Episode/Rezidiv (Frauen)	10,6

Viele Studien berichten über eine Zunahme der Inzidenz der akuten Pankreatitis in letzter Zeit [FLOYD et al. 2002, LINDKVIST et al. 2004]. Die ätiologischen Hauptfaktoren sind Alkohol und Cholelithiasis. Nach einer Kohortenstudie, die in Deutschland zwischen 1988 und 1995 durchgeführt wurde, lag die Inzidenz der alkoholischen Pankreatitis unter den Patienten mit dem höchsten Alkoholkonsum ( $\geq 60$  g/d) bei 91,5/100000

pro Jahr bei männlichen Patienten; bei weiblichen Patienten lag sie bei 81,9/100000 pro Jahr [LANKISCH et al. 2002 (A)]. Das Auftreten der akuten alkoholischen Pankreatitis wird in Verbindung mit hohem Alkoholkonsum gesehen [JAAKKOLA et al. 1993]. Obwohl die Inzidenz der alkoholinduzierten Pankreatitis verglichen mit der weiblichen Bevölkerung höher bei der männlichen Bevölkerung ist, zeigten LANKISCH et al. in ihrer Studie, dass das Risiko, nach übermäßigem Alkoholkonsum eine akute Pankreatitis zu entwickeln, für beide Geschlechter ähnlich ist [LANKISCH et al. 2002 (A)].

Nach einer anderen in den USA durchgeführten Studie entwickelten 89 (3,4%) von 2583 Cholelithiasispatienten im Verlauf eine Pankreatitis. Das relative Risiko für eine akute Pankreatitis bei den Cholelithiasispatienten war bei den Männern 14/35 und bei den Frauen 12/25. Nach Anpassung an Geschlecht und Alter war das Risiko für die Gallensteinpatienten eine akute Pankreatitis zu entwickeln 6,3 bis 14,8 pro 1000 Patientenjahre. Das Risiko verringerte sich drastisch nach Cholezystektomie auf 1,9 pro 1000 Patientenjahre bei den Männern und auf 2,0 pro 1000 Patientenjahre bei den Frauen. Das relative Risiko verringerte sich auf 1/8. Bei nur 2 der 58 Patienten nach Cholezystektomie kam es zum Rezidiv [MOREAU et al. 1988]. In einer weiteren Studie wurde nach klinischen Faktoren geforscht, die in Verbindung mit dem Risiko für die akute biliäre Pankreatitis stehen. Multivariate Analysen zeigten, dass eine akute Pankreatitis häufig mit einem Gallensteindurchmesser von weniger als 5 mm (odds ratio, 4,51;  $p = 0,007$ ) und mit einer maulbeerförmigen Gestalt der Gallensteine (odds ratio, 2,2;  $p = 0,04$ ) vergesellschaftet ist [DIEHL et al. 1997].

Der Anteil der durch Alkohol oder Gallensteine verursachten Pankreatitiden variiert beträchtlich in verschiedenen Ländern und Regionen [SUAZO-BARAHONA et al. 1998, LANKISCH et al. 2002 (B), TINTO et al. 2002, BIRGISSON et al. 2002, ANDERSSON et al. 2004, GISLASON et al. 2004, KIM et al. 2004] (siehe hierzu Tabelle 9).

**Tabelle 9: Ätiologie der akuten Pankreatitis nach dem Land [SEKIMOTO et al. 2006]**

Autor (Jahr)	Land	Alkohol (%)	Cholelithiasis (%)	Sonstige (%)
GULLO et al. (2002)	Ungarn	60,7	24,0	15,3
	Frankreich	38,5	24,6	36,9
	Deutschland	37,9	34,9	27,2
	Griechenland	6,0	71,4	22,6
	Italien	13,2	60,3	26,5
CAVALLINI et al. (2004)	Italien	8,5	60,0	31,5
ANDERSSON et al. (2004)	Schweden	30,0	35,0	35,0
GISLASON et al. (2004)	Norwegen	17,0	47,0	36,0
KIM (2003)	Korea	32,5	26,6	40,9
SUAZO-BARAHONA et al. (1998)	Mexiko	34,0	43,0	23,0
National survey (1998)	Japan	30,0	24,0	46,0

Andere Risikofaktoren sind Medikamente (siehe hierzu Tabelle 10), HIV-Infektion [MAXSON et al. 1992, MILLER et al. 1992, DUTTA et al. 1997, DASSOPOULOS et al. 1999], Operationen [WHITE et al. 1970, KOEP et al. 1979, MEYERS et al. 1979, THOMPSON et al. 1988, FERNANDEZ-DEL CASTILLO et al. 1991, LEFOR et al. 1992, BABINEAU et al. 1993, EGGLESTON et al. 1993, BENOIT et al. 1993, HASHIMOTO et al. 1999, SIMIC et al. 1999, RAMSEY et al. 1999], Hyperlipidämie [DICKSON et al. 1984, SANTAMARINA et al. 1991, MURASE et al. 1994], Abnormalitäten des Gallengangsystems [KELLY et al. 1984, POLICE et al. 1984, ARMSTRONG et al. 1985] sowie Pankreas divisum [COTTON et al. 1980, BRITT et al. 1983] und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), wobei die therapeutische mit einem höheren Risiko als die diagnostische ERCP behaftet ist [ESCOURROU et al. 1984, REIERTSEN et al. 1987, LENRIOT et al. 1993, SHERMAN et al. 1994, JOHNSON et al. 1995, FREEMAN et al. 1996, LOPERFIDO et al. 1998].

**Tabelle 10: Nach SEKIMOTO et al. 2006: Medikamente, die eine akute Pankreatitis auslösen können [MALLORY et al 1980, BANNER JEE et al. 1989, MAXSON et al. 1992, COLIN et al. 1992, BUTLER et al. 1993, FRICK et al. 1993, UNDERWOOD et al. 1993, STEINBERG et al. 1994, MCARTHUR et al. 1996, RUNZI et al. 1996, WILMINK et al. 1996]**

L-Asparginase  
 Azathioprin  
 Didanosin  
 Estrogen  
 Furosemid  
 Pentamidin  
 6-Mercaptopurin  
 Salizylate  
 Natriumantimonglukonat  
 Sulfonamide  
 Sulindac  
 Vincristin  
 Vinblastin

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ätiologien und Inzidenzen der akuten Pankreatitis in Japan 1999:

**Tabelle 11: Ätiologie und Inzidenz der akuten Pankreatitis in Japan [national survey of Japan (1999)] [SEKIMOTO et al. 2006]**

	Alle Fälle			Schwere Fälle		
	Männer (%)	Frauen (%)	Total (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Total (%)
Alkohol	466 (42,0)	42 (7,2)	508 (30,0)	138 (49,0)	14 (11,0)	152 (37,0)
Cholelithiasis	219 (20,0)	83 (31,0)	402 (24,0)	44 (16,0)	37 (30,0)	81 (20,0)
Abdominelle Verletzung	8 (0,7)	3 (0,5)	11 (0,7)	5 (1,8)	0 (0,0)	5 (1,2)
Operation	25 (2,3)	18 (3,1)	43 (2,6)	4 (1,4)	3 (2,4)	7 (1,7)
ERCP	27 (2,5)	38 (6,5)	65 (3,9)	6 (2,1)	6 (4,8)	12 (2,9)
EST	12 (1,1)	16 (2,7)	28 (1,7)	5 (1,8)	8 (6,4)	13 (3,2)
Exazerbation einer chronischen Pankreatitis	73 (6,6)	22 (3,7)	95 (5,6)	6 (2,1)	2 (1,6)	8 (2,0)
Pankreaskarzinom	7 (0,6)	4 (0,7)	11 (0,7)	3 (1,1)	2 (1,6)	5 (1,2)
Pankreatikobiliäre Abnormalitäten des Gangsystems	8 (0,7)	7 (1,2)	15 (0,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreas divisum	5 (0,5)	3 (0,5)	8 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Krankheiten	0 (0,0)	4 (0,7)	4 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,2)
Hyperlipidämie	10 (0,9)	10 (1,7)	20 (1,2)	4 (1,4)	3 (2,4)	7 (1,7)
Medikamente	10 (0,9)	11 (1,9)	21 (1,2)	4 (1,4)	4 (3,2)	8 (2,0)
Idiopathisch	186 (16,9)	196 (33,0)	392 (23,0)	51 (18,0)	38 (30,0)	89 (22,0)
TAE/TAI bei Leberzellkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (18,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	42 (3,8)	30 (5,1)	72 (4,3)	12 (4,2)	7 (5,6)	19 (4,7)
Subtotal	1098 (100,0)	587 (100,0)	1685 (100,0)	283 (100,0)	125 (100,0)	408 (100,0)
Fehlende	0	3	3	0	1	1
Total	1098	590	1688	283	126	409

ERCP = endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie; EST = endoskopische Sphinkterotomie; TAE = transcatheter arterial embolization; TAI = transcatheter arterial infusion

Die akute idiopathische Pankreatitis ist nach der alkoholischen und der biliären akuten Pankreatitis die dritthäufigste Ätiologie. Sie ist definiert als akute Pankreatitis, der kein ätiologischer Faktor zugeordnet werden kann. Dennoch können dieser Diagnose Fälle

anderer spezifischer Störungen zugeordnet werden. Zwei prospektive Studien über akute idiopathische Pankreatitis ergaben, dass in zwei Drittel bis drei Viertel der Fälle Mikrolithiasis durch biliäre Drainage, ERCP und Sonographie dokumentiert war [ROS et al. 1991, LEE et al. 1992].

Die akute Pankreatitis ist eine potentiell tödliche Erkrankung mit einer Mortalität von 2,1-7,8% (siehe hierzu Tabelle 12) [CORFIELD et al. 1985, MANN et al. 1994, MCKAY et al. 1999]:

**Tabelle 12: Mortalität bei akuter Pankreatitis [mod. nach SEKIMOTO et al. 2006]**

Autor/Jahr	Studienperiode	Ort/Land	alle Fälle	Tote	Mortalität (%)
ANDERSSON et al. 2004	1975–1985	University hospital, Schweden			4.7
	1986–1996	Schweden			3.7
MANN et al. 1994	1988–1992	nordwestliche Themsenregion, UK	631	57	9.0
TALAMINI et al. 1996	1976–1992	University hospital, Italien	192 <sup>a</sup>	17	8.8
LOWHAM et al. 1999	1996–1997	Infirmiry, England	105	6	5.7
MUTINGA et al. 2000	1982–1995	Large tertiary care hospital, USA	805	17	2.1
BLUM et al. 2001	1988–1999	Lüneburg, Deutschland	351	17	4.6
FLOYD et al. 2002	1981–1985	Dänemark	480	44	9.2
	1986–1990	Dänemark	475	40	8.4
	1991–1995	Dänemark	609	40	6.6
	1996–2000	Dänemark	786	53	6.7
LANKISCH et al. 2002	1988–1995	Deutschland	228	16	7.0
GULLO et al. 2002	1990–1994	Ungarn, Deutschland, Frankreich, Italien, Griechenland	1068	83	7.8
KIM 2003	1980–1989	Korea			3.0
	1990–1994	Korea			4.4
	1995–1999	Korea			2.1
KANDASAMI et al. 2002	1994–1999	Malaysia	133		7.5
National survey (OTSUKI M et al. 2005)	1995–1998	Japan	1240	92	7.4

a = Nur Fälle der ersten Episode der akuten Pankreatitis

Der klinische Verlauf der akuten Pankreatitis wird durch zwei Faktoren, die die Schwere der Erkrankung festlegen, bestimmt: Organversagen und Pankreasnekrose. [SEKIMOTO et al. 2006]. Etwa die Hälfte der Todesfälle bei der akuten Pankreatitis treten bereits während der ersten ein bis zwei Wochen auf und können meist einem Multiorganversagen (MOV) zugeordnet werden [MUTINGA et al. 2000, BLUM et al. 2001]. Abhängig von der Patientenselektion entwickelt sich eine nekrotisierende Pankreatitis in etwa 10-20% der Fälle, wobei eine hohe Mortalität besteht [SEKIMOTO et al. 2006]. Während die Mortalität bei Patienten ohne nekrotisierende Pankreatitis nur bei 1-3% liegt [BANKS et al. 1995, GULLO et al. 2002, PEREZ et al. 2002], liegt die Mortalität bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis zwischen 14% und 25% [BRADLEY et al. 1991, RATTNER et al. 1992, OGAWA et al. (National survey of Japan) 2001, PEREZ et al. 2002, GULLO et al. 2002, LANKISCH et al. 2002]. Nach Berichten aus den USA und Europa infiziert sich eine pankreatische Nekrose bei akuter nekrotisierender Pankreatitis in 30-40% der Fälle [PEREZ et al. 2002] und die Inzidenz eines MOV ist bei solchen

Patienten hoch [SEKIMOTO et al. 2006]. Auch die Rezidivrate der akuten Pankreatitis ist relativ hoch: Nach einer prospektiven Kohortenstudie erlitten 46% der Patienten mit alkoholischer Pankreatitis ein Rezidiv und davon 80% innerhalb der ersten vier Jahre nach der ersten Episode [PELLI et al. 2000]. Mehrere Studien ergaben, dass sich die Rezidivrate bei der Gallensteinpankreatitis zwischen 32% und 61% befindet, falls die Gallensteine nicht bei der ersten stationären Aufnahme behandelt werden [RANSON et al. 1979, FREI et al. 1986, DEIORIO et al. 1995]. Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis nach einer akuten Episode beträgt zwischen 3% und 13% [MADSON et al. 1979, MALECKA et al. 1996]. Nach klinischer Genesung entwickeln ca. ein Drittel bis die Hälfte der Patienten funktionale Störungen, wie Diabetes mellitus oder Fettstuhl. Es wurde auch berichtet, dass in 1-5% ein persistierender Diabetes mellitus nach einer akuten Pankreatitis entsteht [WARREN et al. 1950]. Manche Autoren betonen, dass endokrine Funktionsstörungen eine häufige Komplikation darstellen, falls eine schwere akuten Pankreatitis mit einer Pankreasresektion therapiert worden ist [ERIKSSON et al. 1992]. Dennoch zeigten viele Berichte, dass die meisten Patienten, die sich von einer akuten Pankreatitis erholen, wieder einen guten Allgemeinzustand erreicht haben und zu ihrer täglichen Routine zurückkehren konnten [ANGELINI et al. 1984, DOEPEL et al. 1993, KANDASAMI et al. 2002].

### **2.3.2.2 Pathogenese der akuten Pankreatitis und des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS)**

Obwohl die Risikofaktoren für die akute Pankreatitis schon seit längerem bekannt sind, ist ein Teil der Pathophysiologie erst seit kurzem erforscht. Die meisten Patienten mit dieser Erkrankung haben nur eine geringe organische Fehlfunktion und erholen sich davon in der Regel ohne größere Komplikationen. Allerdings entwickeln 10-15% ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), was zu einem fulminanten Verlauf mit Nekrose des Pankreas und Multiorganversagen (MOV) führen kann. Das SIRS scheint durch die Aktivierung einer inflammatorischen Kaskade, vermittelt von Zytokinen, Immunozyten und dem Komplementsystem verursacht zu werden. Inflammatorische Zytokine bewirken eine Wanderung von Makrophagen in pankreasentferntes Gewebe, wie die Lunge oder die Nieren. Immunozyten, angezogen von Zytokinen, die von Makrophagen freigesetzt wurden, schütten weiterhin mehr Zytokine, freie Radikale und Stickstoffoxid aus [GUKOVSKYA et al. 1997, NORMAN et al. 1995]. Manche dieser Zytokine sind im Krankheitsverlauf impliziert, wie z.B. Interleukin 1 oder Tumornekrose-

faktor (TNF); Interleukin 6 und 8 können als Verlaufsp Parameter der Entzündung genutzt werden [LESER et al. 1991]. Die Anwendung eines Antagonisten des Interleukin 1 oder anti-TNF hat die Schwere des Verlaufs und die Letalität der akuten Pankreatitis bei Ratten verringert [HUGHES et al. 1996, TANAKA et al. 1995]. Obwohl die Behandlung mit Interleukin 10 ähnlich effektiv bei den Versuchstieren war [KUSSKE et al. 1996, RONGIONE et al. 1997], ist dessen Anwendung bei Patienten nach ERCP von widersprüchlichen Ergebnissen geprägt [BAILLIE 2002]. Der platelet-activating-factor-Antagonist Lexipafant hat, trotz anfänglicher Erfolge bei Tieren und Menschen, keinen signifikanten Effekt auf das SIRS oder die Mortalität bei schwerer akuter Pankreatitis gezeigt [JOHNSON et al. 2001].

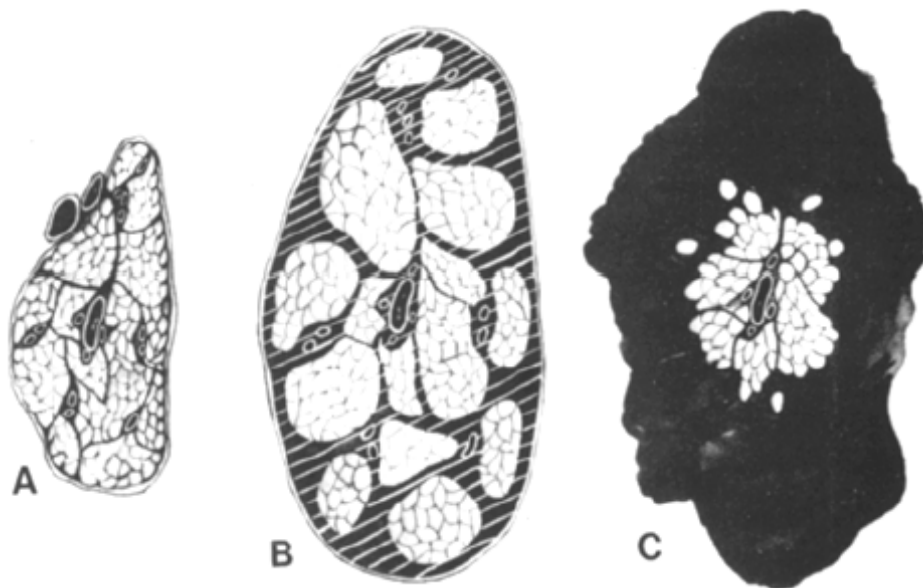
Es wird allgemein angenommen, dass die unangemessene Aktivierung des proteolytischen Enzyms Trypsin der erste Schritt zur Entwicklung einer Pankreatitis ist. Trypsinogen wird durch Hydrolyse eines N-terminalen Peptids – genannt trypsinogen-activating peptide – aktiviert. Bei Ratten wurde dieses Peptid genutzt, um die Stelle der Aktivierung von Trypsinogen in der pankreatischen Azinuszelle zu lokalisieren [OTANI et al. 1998, HOFBAUER et al. 1998].

Verschiedene Mechanismen beugen beim Gesunden der Autodigestion des Pankreas durch aktiviertes Trypsin vor. Einer dieser Mechanismen ist die Produktion von Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1 (SPINK1, auch bekannt unter pancreatic secretory trypsin inhibitor [PSTI]), der aktiviertes Trypsin reversibel hemmt. Ein weiterer Protektionsmechanismus ist die Produktion von trypsin-aktivierten trypsin-ähnlichen Enzymen, z. B. Mesotrypsin, welches in der Lage ist, das Trypsinogen abzubauen. Des Weiteren trägt eine bikarbonatreiche Sekretion zum Schutz bei. SPINK1 inhibiert bis zu 20% des Trypsins im Pankreas. Die N34S-Mutation im SPINK1, identifiziert von CHEN et al. [CHEN et al. 2000], wurde bei Patienten mit familiärer Pankreatitis, bei Kindern mit idiopathischer chronischer Pankreatitis [WITT et al. 2000, THREADGOLD et al. 2002] und in 2% der Kontrollpopulation erkannt [WITT et al. 2000, THREADGOLD et al. 2002, TRUNINGER et al. 2002]. Da die Häufigkeit der SPINK1-Mutation die Häufigkeit der Pankreatitiden weit überschreitet, geht man davon aus, dass diese Mutation allein keine Pankreatitis auslösen kann, jedoch ein Modifikator sein könnte.

1996 identifizierten WHITCOMB et al. das dritte Exon des kationischen Trypsinogen-Gens auf dem Chromosom 7q35 als das Gen, das die hereditäre Pankreatitis verursacht. Diese Störung ist autosomal dominant und 80% der Individuen mit diesem Gen entwickeln rezidivierende akute Pankreatitiden, alle mit Penetranz (ca. 80%) entwickeln eine chronische Pankreatitis und bis zu 40% jener mit hereditärer Pankreatitis entwickeln

ein Pankreaskarzinom [LOWENFELS et al. 1997, PERRAULT et al. 2000]. Klinisch und pathologisch ist das Bild dieser Patienten identisch mit dem der Patienten mit sporadischer Pankreatitis. Diese genetischen Mutationen wurden bei vielen Patienten mit chronischer Pankreatitis festgestellt, die vorher als idiopathisch eingestuft wurden [WHITCOMB et al. 1996, GORRY et al. 1997, TEICH et al. 1998, WITT et al. 1999, FEREC et al. 1999, TEICH et al. 2000].

Neben der genetischen Ursache der akuten Pankreatitis existieren noch weitere, wie z.B. die biliäre Genese. Die Pathogenese der biliären Pankreatitis ist noch nicht bis in jede Einzelheit erforscht [HAGEMÜLLER & KEUCHEL 2000]. Man geht allerdings davon aus, dass ein Pankreasgangverschluss, meist durch einen größeren, die Papilla Vateri verlegenden Gallenstein, mit folgender Sekretionsblockade ein Auslöser der akuten biliären Pankreatitis ist [HAGEMÜLLER & KEUCHEL 2000]. Wenn der Ausfluss des Pankreassekretes eingeschränkt ist, und es zum Rückstau der Flüssigkeit in die Pankreasgänge kommt, wird Sekret ins Interstitium abgepresst und es entwickelt sich ein „Speichelödem“. Wird die Obstruktion frühzeitig beseitigt, kann sich dieses „Speichelödem“ ohne Komplikationen zurückbilden. Besteht es aber über einen längeren Zeitraum, kann es zur Autodigestion und Nekrose des Pankreasgewebes kommen (siehe hierzu Abbildung 1) [DOERR et al. 1965, BECKER 1981]. Ein Gallenreflux in den Ductus Pancreaticus kann beteiligt sein, ist aber nicht unbedingt notwendig. 1986 stellten SENNINGER et al. in einer Versuchsreihe am Opossum fest, dass die Schwere der Erkrankung beim Opossum auch ohne Reflux zunimmt, falls zu der Pankreasgangobstruktion noch ein Gallenstau hinzutritt [ACOSTA et al. 1974, LERCH et al. 1999, SENNINGER et al. 1986]. Der Pathomechanismus könnte in einer vermehrten Pankreasstimulation durch Sekretin liegen. Weiterhin konnte eine RES-Suppression durch die Gallengangobstruktion experimentell erwiesen werden [KLAR et al. 2000, BAAS et al. 1995].



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des „Speichelödems“ und nekrotischer Areale bei akuter obstruktiver Pankreatitis. (A) Querschnitt durch das unversehrte Pankreas. (B) Perilobuläres „Speichelödem“ (gestreift), vergrößertes Parenchym, gedehnte Kapsel. (C) Periphere Nekrose (schwarz), die zentral erhaltenes Drüsengewebe umgibt [mod. nach BECKER 1981].

### 2.3.3 Chronische Pankreatitis

#### 2.3.3.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Unter dem Begriff der chronischen Pankreatitis fasst man entzündlich-fibrosierende Erkrankungen des Pankreas zusammen, deren Ursprung in der wiederholten Schädigung des interstitiellen, duktalem und/oder azinären Pankreasgewebes besteht. Diese Erkrankungen führen zu einer irreversiblen Fibrose, die das azinäre Gewebe zerstört und das Lumen der Ausführungsgänge unregelmäßig verändert [KLÖPPEL 1998].

Im klinischen Verlauf der chronischen Pankreatitis ergeben sich neben permanent schweren Schmerzen, die nach Nahrungsaufnahme zunehmen [KEITH 2003], im fortgeschrittenen Stadium auch eine schmerzlose endokrine und exokrine Insuffizienz [ETEMAD & WHITCOMB 2001, KEITH 2003].

Die chronische Pankreatitis gilt im klinischen Schriftgut als seltene Erkrankung [KLÖPPEL et al. 2005]. Im Widerspruch hierzu findet sich bei nicht selektionierten Autopsien eine Prävalenz von ca. 5-12%. Dieser Sachverhalt lässt sich dadurch erklären, dass offenbar bei einer Vielzahl der Fälle die bestehende chronische Pankreatitis klinisch nicht

erkannt wird. Allerdings wurde oft das klinische Syndrom eines Diabetes mellitus beschrieben [BLUMENTHAL et al. 1963, OHLSON 1978]. Wahrscheinlich ist die Erkrankung klinisch deshalb unterdiagnostiziert worden, weil erstens die diagnostischen Methoden relativ invasiv waren (ERCP, direkte Pankreasfunktionstests) oder zweitens in der Klinik das Dogma bestand, chronische Pankreatitis entstehe nahezu ausschließlich bei Alkoholabusus. Beides ist aus heutiger Sicht falsch. In der ersten populationsorientierten Studie zur exokrinen Pankreasfunktion bei älteren Erwachsenen betrug die Prävalenz einer Funktionsstörung mehr als 11,5%. Dies lässt vermuten, dass die eigentliche Prävalenz noch etwas höher liegen dürfte. Alkohol korrelierte nicht, wohl aber die Zunahme des Alters und Nikotinabusus. Als protektiver Faktor wurde die Einnahme von ACE-Hemmern beschrieben [ROTHENBACHER et al. 2005].

Ätiologisch soll in westlichen Ländern der Alkoholabusus als Ursache der chronischen Pankreatitis im Vordergrund stehen. Es muss bedacht werden, dass nur 10% der Alkoholiker eine chronische Pankreatitis entwickeln, wobei in erster Linie Männer im Alter von 25 bis 50 Jahren betroffen sind [KLÖPPEL et al. 2005]. Eine weitere Ursache der chronischen Pankreatitis sind die Genmutationen, die nicht nur, wie oben schon erwähnt, zu akuten Pankreatitiden führen, sondern auch die chronische Form bedingen können. Betroffen sind vor allem das autosomal-dominant vererbte kationische Trypsinogen-Gen PRSS1 und das autosomal-rezessiv vererbte SPINK1, ein Serinproteaseinhibitorgen. Diese beiden Gendefekte begünstigen eine Trypsinogenautoaktivierung im Pankreas [ETEMAD & WHITCOMB 2001, WITT et al. 2000]. Die Mutationen haben meist eine chronische Pankreatitis im Kindesalter zur Folge. Welche Rolle das Gen der zystischen Fibrose bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis spielt, ist noch ungeklärt [KLÖPPEL et al. 2005].

Weitere wichtige Pankreatitisformen sind die autoimmune Pankreatitis [KLÖPPEL et al. 2003], die Duodenalwandpankreatitis [STOLTE et al. 1982], die Pankreas-divisum-Pankreatitis sowie die chronische Pankreatitis bei Hyperkalzämie [KLÖPPEL 1998, ETEMAD & WHITCOMB 2001] als auch die tropische Pankreatitis, die häufig bei Jugendlichen in Indien auftritt und deren Ursache ungeklärt ist [ETEMAD & WHITCOMB 2001]. Ebenso gibt es noch eine weitere wichtige, wahrscheinlich bisher unterschätzte Variante, die obstruktive chronische Pankreatitis. Eine Stenose im Bereich des Hauptausführungsgangs des Pankreas verursacht diese Form der chronischen Pankreatitis. Häufig ist die Stenose durch einen Tumor bedingt. Das Pankreassekret staut sich vor der Stenose und verursacht so eine massive Dilatation des Pankreasgangs. Bei dieser Form der Pankreatitis werden normalerweise keine Calculi gebildet. Histopathologisch

kommt es allmählich zum apoptotischen Untergang der Azinuszellen, die zunächst durch zellreiche, später durch zellarme inter- und intralobuläre Fibrose ersetzt werden. Diese enthält nur noch unregelmäßige Gänge und unterschiedlich dicht zusammenhängende Inseln, die gelegentlich adenomartige Komplexe bilden [KLÖPPEL et al. 2005]. Interessant erscheint der mögliche Zusammenhang mit Gallensteinen und konsekutiven Veränderungen im Bereich des „common duct“ und der Papilla Vateri [Foedisch 1972].

### **2.3.3.2 Klassifikation der chronischen Pankreatitis**

Die chronische Pankreatitis wird nach ihrer Ätiologie in die alkoholische, die biliäre, die hereditäre und die idiopathische Pankreatitis eingeteilt. Obwohl das klinische Bild je nach Ätiologie der Pankreatitis variiert, differenzieren die meisten Klassifizierungen nicht nach der Ätiologie. Die gebräuchlichsten Klassifikationen sind die Marseille-Klassifikation von 1963 [SARLES 1965 (A), (B)] mit überarbeiteter Version von 1984 [SINGER et al. 1984] und 1988 [SARLES et al. 1989] und die Cambridge-Klassifikation von 1983 [SARNER & COTTON 1984 (A), (B)].

Das erste Symposium von Marseille 1963 klassifizierte die Pankreatitis in vier Gruppen:

- I. Akute Pankreatitis
- II. Rezidivierende akute Pankreatitis mit Restitutio ad Integrum
- III. Chronisch rezidivierende Pankreatitis mit akuter Exazerbation
- IV. Chronische Pankreatitis mit anatomischen und/oder funktionalen Residualschäden des Pankreas [SARLES 1965 (B)].

Definiert ist die chronische Pankreatitis aufgrund der Persistenz der Läsionen im Gegensatz zur akuten Pankreatitis, bei der gewöhnlich eine Restitutio ad Integrum der Drüse stattfindet.

Die Cambridge-Klassifikation von 1983 sieht eine Gradeinteilung nach der Schwere der Erkrankung vor. Grundlage der Bewertung sind bildgebende Verfahren [SARNER & COTTON 1984 (A), (B)], wobei betont werden muss, dass Abnormalitäten bei der Bildgebung nicht immer mit dem eigentlichen Status der Drüse korrelieren, wie es bei histopathologischen Untersuchungen oder Funktionstests der Fall ist. Darüber hinaus können die Befunde der endoskopisch retrograden Pankreatikographie, der Ultraschalluntersuchung und der Computertomographie bei histologisch bewiesener chronischer

Pankreatitis normal sein [SARNER & COTTON 1984 (A), LANKISCH et al. 1993, LANKISCH et al. 1996].

Im zweiten Symposium von Marseille 1984 [SINGER et al. 1985] wird die chronische Pankreatitis zum einen klinisch durch wiederkehrende oder persistierende abdominelle Schmerzen und dem Nachweis der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz, zum anderen weiterhin morphologisch durch irreguläre Sklerose mit Destruktion und permanentem Verlust von exokrinem Parenchym und variierenden Graden der Dilatation des Gangsystems charakterisiert. Wegen der Berücksichtigung sowohl der Klinik als auch der Morphologie, verlangt eine Diagnose der chronischen Pankreatitis somit im Marseille-System permanente histologische Irregularitäten vergesellschaftet mit klinischer und funktionaler Beeinträchtigung.

Die neueste Marseille-Rom-Klassifikation von 1988 [SARLES et al. 1989] schließt mehr ursächliche Faktoren ein. Hier werden die verschiedenen Arten der chronischen Pankreatitis folgendermaßen klassifiziert:

- I. Chronisch obstruktive Pankreatitis
- II. Chronisch kalzifizierende Pankreatitis, die durch die Präsenz von intraduktalen Proteinpräzipitaten, Plugs oder kalzifizierten Präzipitaten gekennzeichnet ist
- III. Chronische inflammatorische Pankreatitis, die charakterisiert ist durch den Verlust von exokrinem Parenchym, das durch ein dichtes fibröses Gewebe, welches von mononukleären Zellen infiltriert ist, ersetzt wird.

Um den pathophysiologischen Vorgang und den klinischen Verlauf einer chronischen Pankreatitis zu verstehen und um präventive und therapeutische Strategien zu entwickeln, ist es wichtig die Ursache der Erkrankung zu ermitteln [ETEMAD & WHITCOMB 2001]. Deshalb schlugen ETEMAD & WHITCOMB 2001 ein neues Klassifikationssystem vor, das die Patienten nach den ätiologischen Hauptrisikofaktoren der chronischen Pankreatitis einteilt (TIGAR-O Risikofaktorklassifikationssystem Version 1.0):

- I. Toxisch metabolische Ursachen
- II. Idiopathisch
- III. Genetisch
- IV. Autoimmun
- V. Chronische Pankreatitis, verursacht durch rezidivierende schwere akute Pankreatitiden
- VI. Chronische Pankreatitis, bedingt durch Obstruktion.

In Japan ist zur Zeit die Klassifikation der chronischen Pankreatitis der japanischen Pankreasgesellschaft (JPS) gebräuchlich (JPS Criteria 1995) [SUIZOU (JPS) 1995, HOMMA et al. (JPS) 1997]. Die JPS Kriterien von 1995, die vor allem auf Patienten mit zweideutigen Symptomen angewendet werden können, klassifizieren die chronische Pankreatitis in:

- I. Definitive chronische Pankreatitis
- II. Wahrscheinliche chronische Pankreatitis
- III. Mögliche chronische Pankreatitis.

Die obstruktive, die inflammatorische (autoimmune) und die von Tumoren verursachte Form der Pankreatitis wird bei dieser Klassifikation ausgeschlossen. Außerdem gibt es hier keine Schweregradeinteilung der Krankheit [MAKOTO 2004].

Als eine weitere Klassifikation, die sich hauptsächlich nach der Ätiologie richtet, ist die in Tabelle 13 aufgeführte ICD 10-Klassifikation zu nennen [KEITH 2003].

**Tabelle 13: ICD 10-Klassifikation der chronischen Pankreatitis [KEITH 2003]**

K86	Chronische Pankreatitis	
	K86.0	Alkoholinduziert
	K86.1	Chronisch fibröse (Striktur des Ausführungsgangs)
	(K86.2)	Chronisch zystische (Dilatation des Ausführungsgangs)
—	—	Chronisch kalzifizierende
—	—	Juvenile/familiäre
—	Chronisch obstruktive Pankreatitis	
	K85	Maligne
—	—	Komplizierte biliäre
—	—	Kongenitale
K86.1	Chronisch infectiöse Pankreatitis	
—	Chronische metabolische	

### 2.3.3.3 Pathologie der chronischen Pankreatitis

[Falls nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach MORGENROTH 1996]

Die morphologische Diagnostik der chronischen Pankreatitis kann mit pathologischen Befunden aus Autopsien, Biopsien und bildgebenden Verfahren durchgeführt werden. Im pathologischen Verlauf kommt es zu einer progredienten Fibrosierung, die zu einer Vernarbung des Pankreas führt und im späteren Verlauf auch makroskopisch zu erkennen ist. Begleitet von einem strukturellen Umbau der Azini erfolgt die Ausbreitung der Fibrose von den Lobularsepten in das Innere der Lobuli. Weiterhin äußert sich die

chronische Pankreatitis in Kaliberschwankungen, Dilatation und Windungen der Pankreasgänge, die mit eingedicktem Sekret und Konkrementen gefüllt sind, welche zu einer Behinderung des Sekretabflusses führen. Das Gangepithel ist meist abgeflacht und es finden sich Hyper- bzw. Metaplasien.

Histomorphologisch wird die chronische Pankreatitis in vier Stadien eingeteilt:

- I. geringgradige Fibrose mit vereinzelt Veränderungen an den Epithelzellen
- II. breite kollagenfaserreiche Bindegewebszonen mit lymphozytärer Infiltration, erweiterten Azini, abgeflachtem Epithel, reduzierten Zymogengranula, Bildung intrazytoplasmatischer Vakuolen, massiver Zunahme und Schwellung der Mitochondrien (onkozytäre Formation)
- III. fortgeschrittene Fibrose mit Zeichen schwerer Vernarbung, kaum erkennbarer Azinusstruktur, Reduktion des Gefäßbettes, vermehrte Bildung von Autolysosomen und Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums
- IV. Endstadium der chronischen Pankreatitis; völliger Verlust der Azinusstruktur

#### **2.3.3.4 Erklärung für die Irreversibilität der chronischen Pankreatitis**

Die chronische Pankreatitis ist eine Erkrankung, die durch eine progressive Entzündung gekennzeichnet ist, welche zu einem irreversiblen fibrotischen Umbau des pankreatischen Parenchyms und sowohl zu einer endokrinen als auch einer exokrinen Insuffizienz des Organs führt. Dies wurde in einigen Studien über den natürlichen Verlauf der chronischen Pankreatitis gezeigt [AMMANN et al. 1984, MIYAKE et al. 1987, LAN-KISCH 2001]. Im Gegensatz hierzu wurde nachgewiesen, dass eine Leberfibrose bei Patienten mit chronischer Hepatitis nach Interferontherapie reversibel sein kann [SHIRATORI et al. 2000, YAGURA et al. 2000, HAN & LANG 2003], was die Frage nach der Irreversibilität der chronischen Pankreatitis aufwirft.

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit chronischer Pankreatitis das Epithel des Ausführungsgangs beschädigt ist und dass weite Regionen des Gangsystems sogar völlig frei von Epithel sind. Aufnahmen mit dem Elektronenmikroskop haben eindeutig den Verlust der Basalmembran im pankreatischen Ausführungsgang gezeigt [BOCKMAN et al. 1997]. Nach diesen Beobachtungen ist es ziemlich wahrscheinlich, dass chronische Pankreatitiden, die durch Abnormalitäten im Ausführunggangsystem, durch geringe Bikarbonatsekretion nach Sekretin-Stimulationstest sowie durch eine Dilatation des Duc-

tus Wirsingianus und seiner Seitenäste oder Verkalkungen im Ductus pancreaticus auffallen, irreversibel sind [MAKOTO 2004].

Diese Hypothese wird durch die Befunde bei der obstruktiven und der autoimmunen Pankreatitis unterstützt. Bei der obstruktiven Pankreatitis werden pankreatische Verkalkungen nicht beobachtet, intraduktale Plugs sind selten und das Epithel des Ductus pancreaticus ist normalerweise erhalten [LANKISCH & ANDREN-SANDBERG 1993, ISHIHARA et al. 1998]. Im Gegensatz zu der chronischen Pankreatitis mit beschädigtem Gangepithel, bei der irreversible morphologische Veränderungen im Pankreas bestehen, scheinen sich bei der obstruktiven Form der chronischen Pankreatitis, sobald die Obstruktion beseitigt ist, sowohl die morphologischen als auch die funktionalen Veränderungen zu verbessern.

Diffuse oder lokale Vergrößerung des Pankreas [ITO et al. 1997, OKAZAKI et al. 2000, YOSHIDA et al. 1995, KUSSKE et al. 1996] und diffuse irreguläre Verengung des Ductus Wirsingianus mit lymphozytärer Infiltration [ITO et al. 1997, OKAZAKI et al. 2000, YOSHIDA et al. 1995, HORIUCHI 1998, SUIZOU 2002 (JPS)] charakterisieren die autoimmune Pankreatitis. Zelluläre Infiltration des Pankreasparenchyms verursacht die Deformität des Ductus Pancreaticus und die Schwellung des Pankreas und sind somit nicht die Folge von Verletzung des Gangepithels. Die Schwellung verursacht eine Kompressionsstenose des Ductus. Hierdurch bleiben sowohl die Epithelzellen des Ductus als auch die Architektur der Basalmembran intakt. Struktur und Funktion des Pankreas können sich wieder normalisieren, wenn sich die inflammatorische Zellinfiltration unter Steroidbehandlung zurückbildet. Unter der zwei- bis dreiwöchigen Behandlung mit Steroiden geht die Schwellung des Pankreasgewebes zurück und der Ausführungsgang nimmt wieder seine normale Form an [ITO et al. 1997, YOSHIDA et al. 1995, NAKANO et al. 1978, HORIUCHI et al. 1998, TOKI et al. 2002, ITO et al. 2002]. Die verringerte Enzymproduktion und das Sekretionsvolumen normalisieren sich wieder im Sekretin-Pankreozymin-Stimulationstest [ITO et al. 2002, MAKOTO et al. 2004].

### **2.3.3.5 Diagnostik der chronischen Pankreatitis**

#### **2.3.3.5.1 Pankreasfunktionstests des exokrinen Anteils**

Der exokrine Anteil der Drüse macht ca. 99% des Organgewichtes aus. Bei der Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion muss die große Reservekapazität berücksichtigt werden. Erst bei einer Einschränkung von über 90% tritt eine Steatorrhoe auf [LÖSER 1998]. Somit besteht bei den meisten Funktionstests eine mangelnde Sensi-

tivität in den Anfangsstadien der Erkrankung. Die Diagnose der chronischen Pankreatitis darf folglich nicht wegen negativer Testergebnisse ausgeschlossen werden [STEER et al. 1995]. In Tabelle 14 sind die Tests für die exokrine Pankreasfunktion aufgelistet.

**Tabelle 14: Pankreasfunktionstests [NIEDERAU & GRENDELL 1985]**

---

Direkte Tests
Zur Prüfung der sekretorischen Kapazität
Sekretin-Test (SEC- Test)
Sekretin-Cholezystokinin-Test (Sekretin-Pankreozymin-Test)
Sekretin-Caerulein-Test
Sekretin-Bombesin-Test
Andere
Zur Prüfung der synthetischen Kapazität
Radioselenium-Test
Indirekte Tests
Tests mit duodенaler Intubation
Lundh Test und Modifikationen
Laktoferrin und andere Markerproteine im pankreatischen oder duodenalen Sekret
Tests ohne Intubation
NBT-PABA-Test (Bentiromid-Test)
Pankreolauryl-Test (Fluoresceindilaurat Test)
Fäkale Chymotrypsin-Bestimmung
Atemtests mit radioaktiv-markierten Triglyceriden
Schilling Test
Parotis Saliva Test
Enzyme im Serum nach Stimulation
Immunreaktives Trypsin im Serum
Pankreatisches Polypeptid im Serum nach Stimulation

---

Als Goldstandard gilt der Sekretin-Pankreozymin- bzw. der Sekretin-Caerulein-Test, da er eine Spezifität von 80-90% und eine Sensitivität von 75-90% aufweist [LANKISCH 1984, NIEDERAU & GRENDELL 1984]. Bei diesem Test wird das Pankreas intravenös mit Sekretin und Caerulein bzw. Pankreozymin stimuliert und mittels einer duodenalen Sonde das Pankreassekret aspiriert. Anschließend werden Volumen, Bikarbonat, Amylase, Lipase und Trypsin bestimmt. Wegen des relativ großen Zeit- und Kostenaufwands sowie der Strahlenbelastung, der der Patient wegen der notwendigen Durchleuchtung ausgesetzt ist, wird dieser Test jedoch nur an wenigen Zentren durchgeführt [MAKOTO 2004, LÖSER 1998]. Weiterhin ist der Sekretin-Pankreozymin- bzw. der Sekretin-Caerulein-Test weder international noch national standardisiert [HARDT et al. 2002].

Für den klinischen Alltag tauglich sind die indirekten sondenlosen Tests, wie der fäkale Elastase 1-Test, der Pankreolauryl-Test, der NBT-PABA-Test und die fäkale Chymotrypsinbestimmung. Das Testprinzip des Pankreolauryl-Tests und des NBT-PABA-Tests

ist folgendermaßen: Es wird eine Testmahlzeit mit einer Testsubstanz verabreicht, aus der unter Einfluss der Pankreasenzyme ein bestimmter Indikator abgespalten wird, der dann sowohl im Urin, als auch im Serum quantitativ erfasst werden kann und somit die Berechnung der Sekretionsleistung des Pankreas möglich macht. Allerdings stellten NIEDERAU & GRENDELL 1985 fest, dass die Sensitivität dieser Tests gerade bei milder verlaufenden chronischen Pankreatitiden unter 50% liegt. Des Weiteren können die Ergebnisse dieser Tests durch Störfaktoren, wie Niereninsuffizienz, Darmerkrankungen etc. verfälscht werden [NIEDERAU & GRENDELL 1985].

#### **2.3.3.5.2 Die pankreatische Elastase 1**

Die pankreatische Elastase 1 ist eine anionische Protease, die zur Familie der Serinproteasen zählt. Sie ist eine Carboxyendopeptidase, die die Hydrolyse von nativem Elastin, nicht aber von nativem Keratin oder Kollagen, katalysiert. Außerdem wurde über die Spaltung von Hämoglobin, Fibrin und Casein durch die Elastase 1 berichtet [DOMINICI & Franzini 2002]. Das Protein wurde 1950 von BALO & BANGA beschrieben [BALO & BANGA 1950] und später als Protease E [MALLORY & TRAVIS 1975] bzw. elastolytisches pankreatisches Enzym bezeichnet [LARGMANN et al. 1976]. SZIEGOLEIT zeigte 1984, dass es sich bei diesen Proteinen um dieselben Peptide handelt und bezeichnete das Enzym als humane Elastase 1 [SZIEGOLEIT 1984, SZIEGOLEIT & LINDER 1991]. Die Elastase 1 wird von den Azinuszellen des Pankreas synthetisiert und besteht aus 240 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 26 kDa und hat in erster Linie eine Affinität zu den Carboxylgruppen (COOH) von Valin, Leucin und Alanin [DOMINICI & Franzini 2002]. Weiterhin hat sie eine relativ schwache Funktion als acide Endoprotease, bindet aber im Verlauf der Darmpassage Sterole [SZIEGOLEIT 1984, SZIEGOLEIT & LINDER 1991].

Die humane Elastase 1 unterscheidet sich von der des Rindes oder Schweines und ist somit humanspezifisch. Sie ist sehr stabil und wird im Gegensatz zum Chymotrypsin nicht durch exogene Zufuhr von Pankreasenzymen beeinflusst [DOMINICI & FRANZINI 2002]. 1984 schlug SZIEGOLEIT erstmals die Elastase 1-Konzentration im Stuhl als Parameter zur Erfassung der exokrinen Pankreasfunktion vor. In ihren Eigenschaften ähnelt die Elastase 1 anderen pankreatischen Enzymen und korreliert signifikant mit der duodenalen Sekretionsleistung des Organs [LÖSER et al. 1996]. Ihre Konzentration im Pankreassekret beläuft sich zwischen 170 und 360 µg/ml. Im Stuhl ist die Konzentration wegen ihrer hohen Stabilität während der Darmpassage etwa fünfmal so hoch [SZIEGOLEIT 1984].

1995 kam ein neuer ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)-Test auf den Markt, der die humanspezifische Elastase 1-Konzentration im Stuhl mittels monoklonaler immunspezifischer Antikörper misst. Der Elastase 1-Test ist eine wenig aufwendige und exakte Möglichkeit, um eine exokrine Insuffizienz des Pankreas und somit eine eventuelle chronische Pankreatitis festzustellen. Die Konzentration der Elastase 1 im Stuhl wird kaum durch extrapankreatische Störungen oder exogen zugeführte Enzyme beeinflusst [DOMINGUEZ-MUNOZ et al. 1995]. GULLO et al. veröffentlichten 1999 vier Studien, in denen sie den diagnostischen Wert des fäkalen Elastase 1-Tests und des fäkalen Chymotrypsin-Tests miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die Sensitivität des Elastase 1-Tests bzgl. der leichten chronischen Pankreatitis bei 38%, bzgl. der moderaten bei 87% und bzgl. der schweren chronischen Pankreatitis bei 100% liegt. Die Sensitivität des fäkalen Chymotrypsin-Tests hingegen erreicht nur eine niedrigere Sensitivität mit jeweils 21%, 49% und 74% [GULLO et al. 1999]. Jedoch wurde der Test wegen seiner im Vergleich zu den direkten Pankreasfunktionstest geringen Sensitivität bei der leichten und der moderaten exokrinen Pankreasinsuffizienz kritisiert [DOMINGUEZ-MUNOZ et al. 1995, LANKISCH et al. 1998, Hardt et al. 2002]. Nach Meinung von HARDT et al. sei es allerdings weniger wichtig, leichte Störungen der exokrinen Pankreasfunktion zu erkennen, da diese Patienten ohnehin selten eine Therapieindikation aufweisen. Vielmehr sei es wichtiger, diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit einem mittleren bis hohen Risiko für die chronische Pankreatitis behaftet sind und somit weitere invasivere Diagnostik und therapeutische Anstrengungen verlangten [HARDT et al. 2002]. Die Bestimmung der fäkalen Elastase 1 hat sich aufgrund ihrer Einfachheit, ihrer relativ niedrigen Kosten und in erster Linie wegen ihrer vergleichsweise hohen Sensitivität und Spezifität im klinischen Alltag bewährt [HARDT et al. 2002, LÖSER et al. 1996, DOPPL et al. 1994, STEIN 1996, STEIN 1997].

Ein weiterer Vorteil der Elastase 1 ist ihre hohe Stabilität; so sind Stuhlproben sogar nach einer Woche ungekühlter Aufbewahrung oder Transport noch verwertbar. Dieser Fakt und die relativ hohe Spezifität und Sensitivität macht die Bestimmung der Elastase 1-Konzentration im Stuhl zum idealen Instrument für die ambulante Messung der exokrinen Pankreasfunktion [HARDT et al. 2002, GAVALLINI et al. 1996].

### **2.3.3.5.3 Sonographie**

Die Sonographie stellt das bildgebende Mittel der ersten Wahl dar. Sie ist kostengünstig, ubiquitär anwendbar und ohne relevante Belastung für den Patienten. Bzgl. der Pankreatitidiagnostik beträgt die Sensitivität ca. 70-80% und die Spezifität ca. 80-90% [STEER et al. 1995, NIEDERAU & GRENDALL 1985, LÖSER 1998]. Bei der Sonographie wird die Größe des Pankreas beurteilbar. Während eines akuten Schubes der Pankreatitis erkennt man oft eine ödematöse Schwellung. Im Verlauf der chronischen Pankreatitis kommt es dann zur Atrophie, Verkalkungen und erweiterten Ausführungsgängen (Durchmesser > 2 mm). Die Echogenität des Pankreas nimmt bei den meisten Patienten zu. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, Zysten, Pseudozysten, Karzinome und Abszesse zu entdecken [NIEDERAU & GRENDALL 1985]. Die sonographische Beurteilung des Pankreas stellt sich allerdings in den Anfangsstadien einer Pankreatitis und bei Meteorismus schwierig dar [LÖSER 1998].

### **2.3.3.5.4 Computertomographie**

Falls die sonographische Untersuchung nicht möglich ist oder unklare Befunde vorliegen, kommt die Computertomographie zum Einsatz. Sie ist weniger untersucher- und patientenabhängig. Durch sie wird die Beurteilung von Komplikationen wie Pseudozysten, Milzvenenthrombosen und die Affektion von Nachbarorganen etc. möglich [LÖSER 1998]. Bei der akuten Pankreatitis können auch Nekrosen, Exsudate etc. besser beurteilt werden. Die Computertomographie hat eine Sensitivität von 74-90% und eine Spezifität von 84-100% [NIEDERAU & GRENDALL 1985]. Im Nachweis von Kalzifikationen ist die Computertomographie allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Außerdem kann das Pankreaskarzinom als Differenzialdiagnose abgegrenzt werden.

### **2.3.3.5.5 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)**

McCune führte 1968 die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) bzw. Pankreatikographie (ERP) ein. Sie ist das sensitivste bildgebende Verfahren und stellt somit den Goldstandard der morphologischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis dar [LÖSER 1998]. Neben der Darstellung des Pankreasgangsystems und des Ductus choledochus ist zudem noch eine Beurteilung des Duodenums und der Papillenregion möglich. Da sie im Vergleich zur Sonographie und der Computertomographie relativ invasiv ist und mit einer nicht unerheblichen Strahlungsbelastung während der Durchleuchtung für den Patienten und mit der Gefahr ERCP-induzierter

Pankreatitiden einhergeht, stellt sie ein höheres Risiko dar. Deshalb wird sie in der Diagnostik zunehmend zurückhaltender eingesetzt [HELWIG et al. 1990]. Neben dem Verdacht auf eine chronische Pankreatitis gibt es noch andere Indikationen für die ERCP, wie z.B. Pankreastumoren, postoperative oder traumatische Läsionen und Missbildungen. Des Weiteren wird sie auch vor bzw. nach operativen Pankreaseingriffen eingesetzt [OELKERS & WURBS 1992]. Damit die Pankreatogramme adäquat beurteilt werden können, muss eine strenge Qualitätssicherung vorherrschen [HELWIG et al. 1990, JONES et al. 1988]. Beispielsweise sollte der Ductus Pankreaticus bis in die Seitenäste 2. Ordnung vollständig kontrastiert sein. Beim Gesunden hat dieser eine glatte Oberfläche und nimmt im Durchmesser von ca. 3,6 mm im Pankreaskopf über den Corpus mit 2,7 mm bis schließlich im Schwanz auf 1,6 mm kontinuierlich ab. Für die chronische Pankreatitis sind multiple Gangveränderungen charakteristisch, die im Frühstadium nur die Seitenäste betreffen und sich im späteren Stadium auch im Ductus pancreaticus manifestieren. Zu Beginn der Erkrankung sind erst Kaliberschwankungen, Gangunregelmäßigkeiten und Dilatationen, später Strikturen und Stenosen oder Gangabrüche, lakunäre Depots, Pseudozysten sowie Gangkonkremente im intrapankreatischen Gangsystem erkennbar [KASUGAI et al. 1972]. Die ERP wies in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis 1985 nach NIEDERAU & GRENDELL eine Sensitivität von 71-90% bei einer Spezifität von 89-100% auf [NIEDERAU & GRENDELL 1985]. Nach LÖSER haben sich diese Werte bis 1998 sogar noch erhöht [LÖSER 1998]. Bei einer Studie von CALETTI et al. 1982 mit über 1000 Pankreatogrammen von Patienten mit chronischer Pankreatitis stieg die Sensitivität mit der Dauer der Erkrankung an. So lag die Sensitivität nach einem Jahr bei 62% und nach 5 Jahren bei 92%. Außerdem wurde bei dieser Studie auch eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Kalzifikationen und morphologischen Veränderungen im ERP-Befund entdeckt [CALETTI et al. 1982]. Bei einer Studie von NAGATA et al. wurden bei alkoholbedingter chronischer Pankreatitis schwere Veränderungen im Gangsystem festgestellt [NAGATA et al. 1981]. Gegen die ERCP sprechen die Strahlenbelastung für den Patienten, die hohen Kosten, der große Aufwand und die erforderliche Erfahrung und Geschicklichkeit des Untersuchers. Zudem besteht ein hohes Komplikationsrisiko: z.B. Cholangitis (1,9-4,7%), Blutung (2,3-2,9%), akute Pankreatitis (1,5-3,3%), akute Cholezystitis, Perforation und Korbeinklemmung sowie medikamenteninduzierte Reaktionen [OELKERS & WURBS 1992]. 1976 lag die Gesamtkomplikationsrate bei 3% [Bilbao et al. 1976] und die Letalität bei 0,2%. Heute liegt die Gesamtkomplikationsrate immernoch bei 2,3% [HELWIG et al. 1990].

### 2.3.3.5.6 Endosonographie (Endoskopischer Ultraschall)

In den letzten Jahren hat sich der endoskopische Ultraschall (EUS) als führendes Verfahren unter den die Pankreasstruktur beurteilenden Untersuchungsverfahren erwiesen. Der EUS hat gegenüber dem transabdominalen Ultraschall den Vorteil, dass das Pankreas qualitativ sehr hochwertig abgebildet werden kann, da wegen der nur geringen Entfernung zum abzubildenden Organ hohe Ultraschallfrequenzen, die ein hochauflösendes Bild liefern, angewendet werden können. Im Gegensatz hierzu besteht beim transabdominalen Ultraschall eine geringere Auflösung, da tiefere Frequenzen angewendet werden müssen, um die Pankreasdrüse zu erreichen. Hohe Frequenzen dringen nicht ausreichend tief genug ein. Weiterhin ist der transabdominale Ultraschall oft durch überlagernde Darmgase limitiert [DRAGANOV & TOSKES 2002].

Ein wesentlicher Vorteil des EUS gegenüber der ERCP besteht in der relativ geringen Invasivität. Darüber hinaus ist es mit dem EUS nicht nur möglich, Veränderungen im Ausführungsgangsystem der Pankreasdrüse zu erkennen, sondern man kann gleichzeitig das Parenchym beurteilen [NATTERMANN et al. 1993, VASQUEZ et al. 2000, CHAYA & BHUTANI 2006].

Mit dem EUS können im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden typische Veränderungen einer chronischen Pankreatitis nicht nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sondern auch bei solchen im frühen Erkrankungsstadium detektiert werden [HARDT 2004]. In Tabelle 15 sind die EUS-Kriterien der chronischen Pankreatitis, die 1993 von WIERSEMA et al. aufgestellt wurden, beschrieben.

**Tabelle 15: EUS-Kriterien der chronischen Pankreatitis [Wiersema et al. 1993]**

---

#### **Parenchymale Veränderungen**

---

- Echoarme Läsionen
  - Echoreiche Läsionen > 3mm Durchmesser
  - Organgröße
  - Zysten
  - Betonung der lobulierten Architektur (echoarme Läsionen umgeben von echoreichen Septen)
- 

#### **Duktale Veränderungen**

---

- Betonte, echoreiche unregelmäßige Wand des Pankreashauptgangs
  - Unregelmäßige Weite und Dilatation des Ductus Pancreaticus
  - Dilatation der Seitenäste
  - Verkalkungen
-

Der EUS ist insbesondere in den frühen Krankheitsstadien allen anderen bildgebenden Methoden überlegen. Eine Studie, durchgeführt an Patienten mit typischen Beschwerden und Alkoholanamnese, zeigte bei initial normalen ERP-Befunden im EUS bereits charakteristische Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis. Während eines Follow-Ups von 18 Monaten fanden sich dann im Rahmen einer Kontroll-ERP bei 68,8% der Patienten schließlich auch ERP-morphologische Veränderungen [KAHL et al. 2002]. Möglicherweise weist der EUS eine höhere Sensitivität bei wesentlich weniger relevanten Nebenwirkungen auf. Die Rate ernster Komplikationen beträgt nur 1:2000 [WILLIAMS & HOFFMAN 1999]. Allerdings ist die Anwendung des EUS derzeit noch nicht überall verfügbar, relativ teuer und setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus [HARDT 2004, DRAGANOV & TOSKES 2002].

### **3 Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Cholangiopathien und Pankreatitis bei Patienten mit der Diagnose Hyperlipidämie. Mit Auswertung der Daten von Bildgebung, sowie Pankreasfunktions- und hepatobiliären Parametern, die über den Zeitraum von 2000 bis 2004 erhoben wurden, soll analysiert werden, in welchem Zusammenhang Hyperlipidämie-, Gallengangs- und Pankreaserkrankungen stehen.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Datensätze der Patienten, auf denen die Auswertung dieser Studie beruht, wurden aus dem Register der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen von Januar 2000 bis August 2004 gesammelt. Hierbei wurden Patienten mit mindestens einer bekannten Hyperlipidämediagnose, bei denen eine Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion mit Hilfe des fäkalen Elastase 1-Tests durchgeführt worden war, ausgewählt. Von 1381 Patienten, die in diesem Zeitraum durch eine Hyperlipidämediagnose auffielen, blieb nach Selektion nach einem vorliegenden fäkalen Elastase 1-Test eine Anzahl von 397 Patienten. Bei diesen Patienten wurden die Daten für diese Untersuchung retrospektiv erhoben und anschließend statistisch ausgewertet. Es wurden nur Patienten mit mindestens einer Hyperlipidämie-Diagnose und mindestens einem fäkalen Elastase 1-Befund zur Studie zugelassen.

#### **3.2 Datenerhebung**

Die zur Fragestellung notwendigen Parameter wurden retrospektiv am oben beschriebenen Patientenkollektiv anhand eines standardisierten Datenerhebungsbogens gewonnen. Im Einzelnen wurden folgende Parameter erhoben: Die anamnestischen Angaben, sowie die klinisch-chemischen Daten wurden den Krankenakten der Patienten aus dem Archiv der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen entnommen. Die Elastase 1-Befunde wurden in den entsprechenden Ordnern im gastroenterologischen Labor der Medizinischen Poliklinik III nachgeschlagen.

### **3.2.1 Angaben zur Person**

Das Alter der Patienten wurde definiert als das Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Das Geschlecht wurde in „0“ für männlich und „1“ für weiblich klassifiziert.

### **3.2.2 Daten der Hyperlipidämieklassifizierung**

Die Daten zu den verschiedenen Hyperlipidämieformen wurden eingeteilt nach der ICD-10-Klassifikation erfasst und jeweils mit „0“ für keine Hyperlipidämie und „1“ für die jeweilige Diagnose kodiert:

- Hypercholersterinämie (E 78.0)
- Hypertriglyceridämie (E 78.1)
- gemischte Hyperlipidämie (E 78.2)
- Hyperchylomikronämie (E 78.3)
- sonstige Hyperlipidämien (E 78.4)
- Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet (E 78.5)

### **3.2.3 Fäkale Elastase 1-Konzentration im Stuhl**

Die fäkale Elastase 1-Konzentration im Stuhl als indirekter Test der exokrinen Pankreasfunktion wird sowohl als absoluter Wert in µg/g Stuhl angegeben als auch in der Spalte „Einsuff“ in Pankreassekretionsleistungsstufen eingeteilt:

- Von > 200 µg/g als normale Pankreasfunktion kodiert als „0“
- Von 100 bis 200 µg/g als eingeschränkte Pankreasfunktion kodiert als „1“
- Von 0 bis 100 µg/g als insuffiziente Pankreasfunktion kodiert als „2“

### **3.2.4 Daten zu Sonographie-, ERCP-, CT- und MRT-Befunden**

In den Sonographie-, ERCP-, CT- und MRT-Befunden wurden folgende Parameter erhoben:

#### **3.2.4.1 Befunde am Pankreas**

- Pankreasatrophie, kodiert in „0“ für keine Pankreasatrophie und „1“ für Pankreasatrophie
- Echotextur des Pankreas, kodiert in „0“ für keine Inhomogenität der Echotextur und „1“ für Inhomogenität der Echotextur des Pankreas

- Pankreatitis, kodiert in „0“ für keine, „1“ für Verdacht auf und „2“ für chronische Pankreatitis
- Pankreaslipomatose, kodiert in „0“ für keine Pankreaslipomatose, „1“ für diskrete Pankreaslipomatose, „2“ für ausgeprägte Pankreaslipomatose
- Tumoren, kodiert in „0“ für keine, „1“ für Pankreaskarzinom, „2“ für Leberhämangiom und „3“ für Leberzyste

### **3.2.4.2 Befunde an Gallenblase, Gallenwegen und Leber**

- Steatosis Hepatis, kodiert in „0“ für keine, „1“ für mäßige und „2“ für ausgeprägte Steatosis
- Konkremente bzw. Steine in der Variable „Gallensteine21“ kodiert in „2“, Sludge kodiert in „1“ und „0“ für weder Steine noch Sludge in Gallenblase als auch in den Gallenwegen. Cholezystektomierten Patienten wurde der Wert „2“ zugeordnet
- Des Weiteren wurde die Cholelithiasis allgemein, also Sludge oder Gallensteine, in der Variablen „Gallensteine\_ja\_nein“ mit „0“ für keine Cholelithiasis und „1“ für „Steine oder Sludge“ verschlüsselt.
- Z.n. Cholezystektomie, kodiert in „0“ für keine Cholezystektomie und „1“ für Cholezystektomie
- Weite des Ductus Choledochus, kodiert in „0“ für keine Dilatation, in „1“ für Dilatation des Ductus Choledochus auf 6-8 mm Durchmesser und „2“ für eine Dilatation im Durchmesser auf über 8 mm
- Außerdem wurde eine Erweiterung des Ductus Choledochus auf über 6 mm in einer weiteren Variablen, „Gallenwege01“, mit „1“ für eine Erweiterung über 6 mm im Durchmesser und „0“ für keine Erweiterung kodiert.
- Gallengangstenose wurde kodiert in „0“ für keine Stenose und „1“ für Stenose
- Tumoren wurden kodiert in „0“ für keine Tumoren, „1“ für Pankreaskarzinom, „2“ für Leberhämangiom und „3“ für Leberzyste.

### **3.2.4.2 Datenerhebung aus Arztbriefen**

In den Arztbriefen wurde die jeweilige Medikation der Hyperlipidämie und der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt.

### **3.2.4.3 Bemerkungen zur Bestimmung von Laborparametern**

[Falls nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach THOMAS L, Labor und Diagnose]

#### **3.2.4.3.1 Fäkale Elastase 1**

Die humane Pankreas-Elastase 1 gehört als steroidbindendes Protein zu den Endoproteasen des exokrinen Enzymsekrets des Pankreas. Es besteht sowohl eine lineare Beziehung zwischen der Elastase 1-Sekretion und der Lipase-, Amylase- und Trypsinsekretion als auch eine lineare Beziehung zwischen der Elastase 1-Sekretion und der Elastase 1-Konzentration im Stuhl wegen der fehlenden Spaltung im Darm. Deshalb ist die Elastase 1-Konzentration im Stuhl ein bedeutender Marker für die exokrine Pankreassekretionsleistung. Im Gegensatz zu der fäkalen Chymotrypsinkonzentration, die nur 0,5% der duodenalen Konzentration entspricht, findet man im Stuhl die 5-6fache Elastasekonzentration im Vergleich zum duodenalen Pankreassekret.

Zur Bestimmung werden zunächst 100 mg Stuhl mit 10 ml Extraktionspuffer homogenisiert (10mg Stuhl/ml) und nachfolgend 1:500, bzw. falls erforderlich 1:2000 mit Puffer verdünnt und in dieser Verdünnung in die Kavitäten der Mikrotiterplatte pipettiert. Die Bestimmung erfolgt nun im Enzymimmunoassay unter Verwendung von zwei monoklonalen Antikörpern, die gegen die humane Pankreaselastase gerichtet sind und verschiedene Epitope des Enzyms binden. Der Referenzbereich wird für Erwachsene und Kinder älter als drei Monate mit 175-2500 µg Elastase-1/g Stuhl angegeben.

#### **3.2.4.3.2 Cholesterin**

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil von Lipoproteinen und Zellmembranen sowie ein Präkursor für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren. Es wird ubiquitär im Körper synthetisiert. Da im Gegensatz zu den ebenfalls endogen synthetisierten Triglyceriden und Phospholipiden der Sterolring des Cholesterinmoleküls nicht abgebaut werden kann, ist es erforderlich, das im Darm resorbierte und das peripher synthetisierte Cholesterin zur Leber zu transportieren, wo es zum einen in Gallensäuren umgewandelt wird oder zum anderen über die als Emulsionsmittel dienende Gallenflüssigkeit in den Darm ausgeschieden wird.

Cholesterin liegt im Plasma zu 25-40% als freies (unverestertes) Cholesterin und zu 60-75% mit ungesättigten Fettsäuren (C-16 und C-18-Fettsäuren) verestert vor. In der Routinediagnostik wird jedoch nicht zwischen diesen beiden Formen differenziert; sie werden gemeinsam als Gesamtcholesterin bestimmt.

Wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit wird Cholesterin ausschließlich als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der Hauptanteil des Cholesterins wird in der LDL-Fraktion transportiert, der Rest in der HDL- und VLDL-Fraktion und nur wenig in Chylomikronen.

Die Indikation zur Bestimmung dieses Parameters ist die Früherkennung eines Atheroskleroserisikos und Therapiekontrolle bei Behandlung mit Lipidsenkern.

Die Methode, die im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen zur Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration im Serum verwendet wird, erfolgt nach dem Prinzip der vollenzymatischen Cholesterinbestimmung. Durch die Cholesterinesterase werden die Cholesterin-Ester in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Mittels der Cholesterin-Oxidase wird dann unter Sauerstoffverbrauch das freie Cholesterin oxidiert, wobei Wasserstoffperoxid entsteht. Die Messung dieser Reaktion kann dann durch die TRINDER-Reaktion, die Peroxidase-katalysierte Bildung eines roten Farbstoffes aus Phenol und 4-Aminoantipyrin, erfolgen [TRINDER 1969]. Der Referenzbereich wurde auf < 200 mg/dl (5,2 mmol/l) festgelegt.

#### **3.2.4.3.3 LDL-Cholesterin**

Die LDL-Partikel sind die stärksten Verursacher arteriosklerotischer Plaques. Unter allen Lipid- und Lipoproteinparametern zeigte das LDL-Cholesterin in der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) die stärksten Assoziation zur Koronarmortalität [CREMER et al. 1991].

Auch hier ist die Indikation, ähnlich wie bei der HDL-Serumkonzentrationsbestimmung, die Früherkennung eines erhöhten Arterioskleroserisikos und die Verlaufskontrolle bei der Therapie mit Lipidsenkern. Der Referenzbereich für die LDL-Serumkonzentration wird im Idealbereich mit < 155 mg/dl (4,0 mmol/l), im mäßigen Risikobereich mit 155-190 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l) und im Hochrisikobereich mit > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) angegeben.

Die im Zentrallabor des Universitätsklinikum Gießen angewandte Bestimmungsmethode für LDL funktioniert folgendermaßen:

Bevor die LDL-Serumkonzentration bestimmt werden kann, muss ähnlich wie bei der HDL-Konzentrationsbestimmung zunächst die VLDL-Dichteklasse abgetrennt werden. Ein selektiver Oberflächenaktivator setzt dabei gezielt aus Nicht-LDL-Partikeln Cholesterin frei. Das durch die Cholinesterase und Cholesterinoxidase gebildete Wasserstoffperoxid wird durch Katalase entfernt. Ein weiterer Oberflächenaktivator in Reagenz 2 setzt das im LDL enthaltene Cholesterin frei. Die Katalasereaktion wird durch das in

Reagenz 2 enthaltene Azid gehemmt. Das durch Cholinesterase und Cholesterinoxidase gebildete Wasserstoffperoxid wird mit dem Endpunktverfahren nach TRINDER gemessen. Bei einer Messung bei 596 nm ist die Intensität des während der TRINDER-Reaktion gebildeten Chinoniminfarbstoffs direkt proportional zur Cholesterinkonzentration [TRINDER 1969, OKADA et al. 1998].

Die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum kann man allerdings auch rechnerisch nach der Friedewaldformel bestimmen. Diese Näherungsformel gilt jedoch nur, wenn die Triglyceride < 400 mg/dl (< 4,7 mmol/l) sind und wenn es sich um Nüchternserum ohne Chylomikronen handelt:

$$\text{LDL-Chol.} = \text{TG}/5 - \text{HDL-Chol.} \text{ (mg/dl)}$$

$$\text{LDL-Chol.} = \text{TG}/2,2 - \text{HDL-Chol.} \text{ (mmol/l)} \text{ [FRIEDEWALD et al. 1972]}$$

#### **3.2.4.3.4 HDL-Cholesterin**

Etwa 25% des Gesamt-Serumcholesterins besteht aus der Dichteklasse HDL. Da HDL im Gegensatz zu LDL negativ mit dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit korreliert, wie aus einer Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien hervorgeht, ist die Bestimmung des HDL-Cholesterins für die Interpretation eines individuellen Cholesterinwertes unabdingbar.

Die Indikation zur Bestimmung des HDL-Cholesterins besteht folglich einerseits in der Früherkennung eines Arteriosklerose-Risikos und andererseits in der Überwachung einer Therapie mit Lipidsenkern.

Die quantitative Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgt im Universitätsklinikum Gießen nach einer (Direkt)-Methode, die auf dem von IZAWA et al. entwickelten Verfahren basiert. Das HDL-Cholesterin im Serum und Plasma wird ohne vorherige Trennung gemessen. Im ersten Reaktionsschritt wird Cholesterin aus Nicht-HDL-Partikeln freigesetzt und eliminiert. Im zweiten Schritt wird durch das Detergenz in Reagenz 2 Cholesterin aus HDL-Partikeln freigesetzt. Das HDL wird mittels TRINDER-Reaktion gemessen. Der Assay besteht also aus zwei separaten Reaktionsschritten:

1. Elimination von Chylomikronen, VLDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin durch Cholinesterase und Cholesterinoxidase. Das durch die Oxidase gebildete Peroxid wird durch Katalase entfernt.
2. Spezifische Bestimmung des HDL-Cholesterins nach Freisetzung von HDL-Cholesterin durch den Oberflächenaktivator in Reagenz 2. Die Katalasereaktion aus Schritt 1 wird durch das Natriumazid in Reagenz 2 gehemmt. Bei einer optischen

Messung bei 596 nm ist die Intensität des während der TRINDER-Reaktion gebildeten Chinoniminfarbstoffs direkt proportional zur Cholesterinkonzentration.

Die Erwartungswerte für diese Methode liegen für

niedrig < 40 mg/dl (1,0 mmol/l),

hoch > 60 mg/dl (1,6 mmol/l) [IZAWA et al. 1997].

### **3.2.4.3.5 Triglyceride**

Die in der Nahrung vorkommenden Fette bestehen vor allem aus Triglyceriden, auch Triacylglycerine oder Neutralfette genannt. In kleinen Mengen bestehen sie außerdem auch aus Mono- und Diacylglycerinen. Triglyceride sind Ester von Glycerin mit drei Fettsäureresten. Im menschlichen Depotfett kommen in erster Linie die geradzahligen, unverzweigten Monocarbonsäuren mit 18 oder 16 Kohlenstoffatomen mit oder ohne Doppelbindungen, insbesondere Ölsäure und Palmitinsäure vor. Die Triglyceride bestehen folglich aus verschiedenen Triacylglycerinen. Die mittlere Molekülmasse wird als 875 kDa angenommen. Vergleichbar mit dem Cholesterin werden die Triglyceride ebenfalls wegen ihrer schweren Wasserlöslichkeit an Apolipoproteine gebunden im Serum transportiert. Die triglyceridreichen Lipoproteine sind zum einen die Chylomikronen, welche die exogenen, also die mit der Nahrung aufgenommenen Triglyceride enthalten, und zum anderen die so genannten endogenen, d.h. die in der Leber synthetisierten Triglyceride, die Very Low Density Lipoproteins (VLDL).

Die Indikation zur Bestimmung der Triglyceride besteht in der Früherkennung eines Atheroskleroserisikos, der Klassifikation einer Hyperlipoproteinämie und der Kontrolle diätetischer und medikamentöser lipidsenkender Behandlung.

Die im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen angewandte Methode zur Erfassung der Triglyceride basiert auf der dreistufigen enzymatischen Reaktion nach FOS-SATI mit Endpunktverfahren nach TRINDER. Dieses Verfahren, für das nur ein Reagenz benötigt wird, dient zur quantitativen Bestimmung der Gesamt-Triglyceridkonzentration einschließlich der Mono-, Diglyceride sowie der freien Glycerinfraktionen. Die Triglyceride werden durch Lipoproteinlipase in Glycerin und freie Fettsäuren umgewandelt. Anschließend wird Glycerin durch Glycerinkinase in Anwesenheit von Glycerin-3-phosphatoxidase zu Glycerin-3-phosphat und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Unter dem katalytischen Einfluss von Peroxidase entsteht aus Wasserstoffperoxid, 4-Aminophenazon und 4-Chlorphenol ein Farbkomplex. Die Absorption dieses Komplexes wird in einer Endpunktreaktion bei 505 nm gemessen. Der Referenzbereich befindet sich:

für normal bei < 250 mg/dl (< 2,83 mmol/l),

für grenzwertig erhöht zwischen 250 und 500 mg/dl (2,83 und 5,65 mmol/l),

für Hypertriglyceridämie > 500 mg/dl (> 5,65 mmol/l),

für hohes Pankreatitisrisiko > 1000 mg/dl (> 11,30 mmol/l) [FOSSATI & PRENCIPE 1982, TRINDER 1969].

### **3.2.4.3.6 Alkalische Phosphatase (AP)**

Die im Serum messbare Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase ist die Summe der Aktivitäten verschiedenen Geweben entstammender Enzymformen. Die AP-Isoenzyme werden durch vier bisher bekannte Gene kodiert:

- das plazentare Gen; es kodiert für das Plazenta-Isoenzym,
- das intestinale Gen, das für das Dünndarm-Isoenzym kodiert,
- das Keimzell-Gen, es kodiert für ein Isoenzym in z.B. Thymus, Testes und Lunge,
- das gewebeunspezifische Gen, welches in Knochen, Niere und Leber gefunden wird. Die Enzymvarianten Knochen-AP, Nieren-AP und Leber-AP, die von diesem Gen kodiert werden, unterscheiden sich nur durch ihre posttranslational erworbenen Kohlenhydratketten.

Die AP-Isoenzyme werden unter Routinebedingungen elektrophoretisch in Stärke, Agarose oder Polyamidgel oder auf Zelluloseacetatfolie aufgetrennt, wobei unterschieden werden:

- Leber-AP,
- Knochen-AP,
- Plazenta-AP,
- Dünndarm-AP,
- Multiple Isoformen der Leber-AP, wie der AP-Lipoprotein X-Komplex, der z.B. bei Cholestase auftritt.

Mit Isoelektrofokussierung können bis zu 17 verschiedene Isoformen erkannt werden.

Die AP-Bestimmung ist hilfreich bei der Diagnose und Verlaufsbeurteilung hepatobiliärer Erkrankungen, wie z.B. biliäre Zirrhose, Verschlussikterus, primäre Lebertumoren, hepatozellulärer Leberschaden und Lebermetastasen. Des Weiteren ist sie ein wichtiger diagnostischer Verlaufsparemeter bei Erkrankungen des Skelettsystems und bei einigen endokrinen bzw. vererbten Erkrankungen, wie z.B. Hypothyreose, hypophysärer Zwergwuchs oder die familiäre Hypophosphatasämie.

Im Universitätsklinikum Gießen erfolgt die Bestimmung der AP nach einer modifizierten IFCC-Methode, die auf den Arbeiten von TIETZ et al. basiert:

Die AP hydrolysiert PNPP (p-Nitrophenyl Phosphat) zu gelbfarbigem p-Nitrophenol, das als Chromogen dient. Die Bildungsrate von p-Nitrophenol ist proportional zur Aktivität der AP und wird durch kolorimetrische Messung bei 410 nm erfasst. Um den pH-Wert während der Reaktion konstant zwischen 10,3 und 10,4 zu halten, wird 2-Amino-2-Methyl-1-propanol (AMP)-Puffer verwendet. Zur Aktivierung und Stabilisierung des Enzyms werden dem AMP-Puffer Magnesium- und Zinkionen zugegeben. Der Referenzbereich für diese Methode beträgt zwischen 25 und 100 U/l [TIETZ et al. 1980].

#### **3.2.4.3.7 Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)**

Die GGT ist Teil einer Gruppe von Peptidasen, die für den Transfer von Aminosäuren von einem Peptid zu einem anderen zuständig sind. Sie wirken folglich als Aminosäuretransferasen. Das Enzym reagiert nur mit Peptiden oder peptidähnlichen Substraten, bei denen sich am carboxyterminalen Ende ein Glutamatrest befindet, welcher mit dem Peptid über die  $\gamma$ -ständige Carboxylgruppe verbunden ist.

Die Bestimmung der GGT erfolgt bei Verdacht auf Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie zur Differenzialdiagnose und Verlaufsbeurteilung von Leber- und Gallenwegserkrankungen und zur Kontrolle des chronischen Alkoholabusus in Kombination mit anderen Laboruntersuchungen.

Das GGT-Bestimmungsverfahren im Universitätsklinikum Gießen erfolgt nach der Methode von SHAW et al.:

Zur Bestimmung lässt man die GGT die Übertragung des Glutamylrestes von  $\gamma$ -Glutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilid auf Glycylglycin unter Freisetzung von 5-Amino-2-Nitrobenzoesäure katalysieren. Das Absorptionsmaximum dieses freigesetzten Reaktionsprodukts liegt bei etwa 400 nm. Die Bildungsrate wird photometrisch bei 410 nm in einem kinetischen Assay nullter Ordnung gemessen. Die Erwartungswerte liegen bei Männern zwischen 2 und 30 U/l und bei Frauen zwischen 1 und 24 U/l [SHAW et al. 1983].

#### **3.2.4.3.8 Lipase**

Die humane Pankreaslipase ist ein Glykoprotein aus 420 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 47 kD. Sie hydrolysiert wasserunlösliche Triglyceridester langkettiger Fettsäuren spezifisch bei pH 8,8-9,2 an der Grenzfläche Wasser-Substrat, wenn das Substrat mit Gallensäuren in micellaren Komplexen vorliegt und Kolipase (Molekulargewicht etwa 9900 D) das Enzym an der hydrophoben Grenzfläche verankert und gegen Inaktivierung durch Gallensäuren und Proteine schützt. Die Lipaseaktivität wird nur von Methoden, die bei einem pH-Wert von 9 mit dem ternären System „unlösliches Sub-

strat – Gallensäure – Kolipase“ arbeiten, spezifisch gemessen. Im Serum gibt es zwei Pankreas-Isoenzyme. Des Weiteren kommen in Magen und Zunge Lipasen mit saurem pH-Optimum und in der Duodenalmucosa intestinale Lipasen mit neutralem pH-Optimum neben Postheparin- und hepatischer Triglyceridlipase vor.

Die Bestimmung der Lipase ist indiziert zum Nachweis und Ausschluss der akuten Pankreatitis, z.B. bei akutem Oberbauchschmerz und bei chronischer Pankreatitis, z.B. beim Auftreten eines Rezidivs sowie zum Nachweis einer Pankreasbeteiligung bei abdominalen Erkrankungen.

Die Bestimmung erfolgt im Universitätsklinikum Gießen kolorimetrisch und kinetisch. Bei dieser Methode erfolgt die Bestimmung der Lipaseaktivität im Serum und Plasma durch spektrophotometrische Messung des bei der Lipasereaktion entstandenen Methylresurofins. Das chromogene Lipasesubstrat DGGMR (1,2-O-Dilauryl-Rac-Glyceroglutarinsäure-[6-Methylresurofin]-Ester) wird unter der katalytischen Wirkung von Lipase in 1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycerin und das instabile Zwischenprodukt Glutarinsäure-(6-Methylresurofin)-Ester gespalten. Dieser Ester zerfällt in alkalischer Lösung spontan in Glutarinsäure und Methylresurofin. Die Lipaseaktivität in der Probe ist proportional zu dem bei der Reaktion gebildeten Methylresurofin und kann spektrophotometrisch gemessen werden. Der Referenzbereich beträgt für diese Methode 5,6 bis 51,3 U/l.

#### **3.2.4.3.9 $\alpha$ -Amylase**

Die humanen  $\alpha$ -Amylasen sind monomere Proteine bestehend aus 511 Aminosäuren, deren Sequenzen beim Speichel- und Pankreasenzym homolog sind, sich jedoch im Molekulargewicht (Pankreas 50 kD, Speichel 51 kD) aufgrund des wechselnden Kohlenhydratgehalts unterscheiden. Im aktiven Zentrum besitzen sie eine Thiolgruppe, welche durch  $\text{Ca}^{2+}$  geschützt und durch Schwermetallionen, Jod und kalziumbindenden Antikoagulantien inaktiviert wird, während Anionen, wie vor allem Chlorid, das Enzym aktivieren. Die Isoenzyme aus Pankreas und Speichel weisen beim Gesunden in Urin und Serum etwa die gleiche katalytische Konzentration auf. Beide Isoenzyme bauen polymere Kohlenhydrate durch zufällige Hydrolyse von 1,4- $\alpha$ -glycosidischen Bindungen zu Maltose ab. Einer Spaltung an bevorzugten Bindungen unterliegen sowohl natürliche als auch synthetische Oligosaccharide.

Die  $\alpha$ -Amylase wird zum Nachweis oder Ausschluss einer akuten Pankreatitis, bei obstruktiver chronischer Pankreatitis, zum Nachweis einer Pankreasbeteiligung bei abdominalen Erkrankungen und chirurgischen Eingriffen, bei Anorexie und Bulimie, als

Verlaufparameter nach ERCP und bei Parotitis (epidemic, marantisch, alkohol-induziert) bestimmt.

Das Bestimmungsverfahren für  $\alpha$ -Amylase erfolgt in Gießen nach der Methode von JENSEN & WYDEVELD:

Die Methode verwendet Ethylen-blockiertes p-Nitrophenyl-Maltoheptosid als Substrat. Zur Freisetzung von p-Nitrophenyl wird das Indikatorenzym  $\alpha$ -Glukosidase verwendet. Die terminale Glukose des Substrats ist zum Schutz vor der Spaltung durch Indikatorenzyme chemisch blockiert und wird bei 410 nm gemessen. Der Referenzbereich liegt für diese Methode zwischen 20 und 104 U/l [JENSEN & WYDEVELD 1958].

### 3.2.4.3.10 Cholinesterasen

Die Aufgabe der Cholinesterasen ist die Spaltung von Acetylcholin. Man unterscheidet zwei verwandte Enzyme:

1. Die Acetylcholinacetylhydrolase, früher auch spezifische, wahre Cholinesterase oder auch Cholinesterase I genannt, kommt in den Erythrozyten, der grauen Substanz des Zentralnervensystems, in den sympathischen Ganglien der motorischen Endplatte der Muskelzelle, in Lunge und Milz, nicht aber im Plasma vor. Sie hydrolysiert nur Cholinester, nicht aber Aryl- oder Alkylester. Die Acetylcholinacetylhydrolase vermittelt den Nervenimpuls über die Synapse auf das Endorgan, in dem sie an den Nervenendigungen freigesetztes Acetylcholin spaltet.
2. Die Acylcholinacylhydrolase, früher auch als unspezifische Cholinesterase, Pseudo-Cholinesterase, Benzoyl-Cholinesterase, Cholinesterase II oder S-Typ-Cholinesterase bezeichnet, kommt im Plasma, der Leber, dem Pankreas, der Darmschleimhaut, der Milz und der weißen Substanz des Zentralnervensystems vor. Neben Cholesterin werden auch Benzoylcholin und Butyrylthiocholin sowie Aryl- und Alkylester von diesem Enzym gespalten, allerdings ist die Funktion des im Plasma vorkommenden Enzyms unbekannt.

Diese beiden Cholinesterasen werden durch die Alkaloide Physostigmin und Prostigmin kompetitiv gehemmt. Im Folgenden wird nur die im Plasma zu messende Cholinesterase, also die Acylcholin-Acylhydrolase abgehandelt, die bestimmt wird bei:

- Verdacht auf Leberparenchymschaden mit eingeschränkter Funktion des Organs,
- vor Infusion von Muskelrelaxantien, wenn anamnestisch ein Hinweis auf eine Cholinesterasevariante vorliegt,
- bei verlängerter Apnoe nach operativen Eingriffen,
- bei Vergiftung mit Pestiziden und

- zur Kontrolle pestizidexponierter Arbeiter.

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen wird das Verfahren nach KNEDEL & BOTTGER angewandt:

Die Cholinesterase katalysiert die Hydrolyse von Butyrylthiocholin zu Butyrat und Thiocholin. Anschließend wird 5,5-Dithobis(2-Nitrobenzoesäure) zu 5-Thio-2-Nitrobenzoat reduziert. Die Absorbtionszunahme bei 410 nm ist proportional zur Cholinesteraseaktivität und erwartet werden bei dieser Messmethode Werte zwischen 4900 und 11900 U/l [KNEDEL & BOTTGER 1967].

### 3.2.4.3.11 Bilirubin

Das im Serum gemessene Gesamtbilirubin setzt sich aus drei Fraktionen zusammen:

1. Das unkonjugierte Bilirubin ( $B_u$ ) ist extrem apolar und bei physiologischem pH-Wert und Körpertemperatur praktisch wasserunlöslich. Es liegt im Plasma gefaltet in der so genannten ZZ-Formation, locker an Albumin gebunden, vor. Unter Phototherapie geht  $B_u$  in eine teils offene (Z,E oder E,Z) oder komplett offene Konformation (E,E) über. In diesen Konformationen ist es polarer und somit wasserlöslicher.
2. Bei dem konjugierten Bilirubin ( $B_c$ ) sind ein oder zwei Moleküle Glukuronsäure an ein oder beide Propionsäureseitenketten des Bilirubinmoleküls gebunden. Die wasserlöslichen mono- und di-glukuronidierten Zuckerkonjugate werden von den Hepatozyten entgegen einem Konzentrationsgradienten in die Galle sezerniert. In ikterischen Seren mit hohem Anteil konjugierten Bilirubins ist die Hauptfraktion die des monoglukuronidierten Bilirubins.
3. Das  $\delta$ -Bilirubin ( $B_\delta$ ) ist kovalent an Albumin über eine Amidbindung zwischen der Propionsäureseitenkette des Bilirubins und einer  $\epsilon$ -Aminogruppe eines Lysinrestes von Albumin gebunden.

Wegen der unterschiedlichen Reaktion von  $B_u$ ,  $B_c$  und  $B_\delta$  mit Diazo-Reagenz werden folgende Bilirubinfraktionen in der Routinediagnostik unterschieden:

- Gesamtbilirubin: Diazo-Reagenz reagiert in Anwesenheit eines Beschleunigers mit  $B_u$ ,  $B_c$  und  $B_\delta$ .
- Direktes Bilirubin: Diazo-Reagenz reagiert sofort, ohne Einsatz eines Beschleunigers mit  $B_\delta$ ,  $B_c$  und zum Teil auch mit  $B_u$ . Es kann allerdings nur begrenzt aus dem Serumwert des direkt reagierenden Bilirubins auf die Konzentration von  $B_c$  rückgeschlossen werden.
- Indirektes Bilirubin: Es ergibt sich aus der Differenz von Gesamtbilirubin minus direktem Bilirubin.

Die Indikation zur Bilirubinbestimmung ist die Diagnose, Differentialdiagnose und Verlaufsbeurteilung eines Ikterus.

Das Gesamtbilirubin wird in Gießen nach dem Prinzip von JENDRASSIK & GROF bestimmt: Diazotierte p-Aminobenzolsulfonsäure bildet mit  $B_u$ ,  $B_c$  und  $B_\delta$  in Gegenwart eines Koffeinreagenzes einen Azofarbstoff, der in neutraler Lösung rot ist. Nach Zugabe von alkalischem Tartrat färbt sich der Azofarbstoff blau und das Absorptionsmaximum verschiebt sich von 530 nach 598 nm.  $B_\delta$  und  $B_c$  reagieren schnell mit diazotierter Sulfanilsäure;  $B_u$  zunächst langsamer, aber dann nach Ablösung von Albumin durch das Koffeinreagenz schnell. Das Diazoreagenz ist im Probenleerwert ersetzt durch Sulfanilsäure. Die Erwartungswerte liegen bei 0,3 bis 1,2 mg [JENDRASSIK & GROF 1938].

#### **3.2.4.3.12 Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)**

Die Aminotransferasen, auch Transaminasen genannt, sind eine Gruppe von Enzymen, die durch Übertragen einer Aminogruppe eine reversible Umwandlung von  $\alpha$ -Ketosäuren in Aminosäuren katalysieren. Als die diagnostisch wichtigsten Transaminasen gelten ALT und AST. Sie werden zur Diagnostik, Differenzierung, Verlaufs- und Therapieüberwachung von Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, Herzinfarkt (AST) und Skelettmuskelschäden (ALT) bestimmt.

Die Bestimmung der AST erfolgt in Gießen nach der IFCC-Methode: AST katalysiert die Übertragung der 2-Aminogruppe von Aspartat auf 2-Oxyglutarat unter Bildung von Oxalat und Glutamat. Letzteres wird im optischen Test mit der Malatdehydrogenase-Reaktion bestimmt. Als Messgröße nimmt man  $NADH_2$ . Es wird die Geschwindigkeit der  $NADH_2$ -Abnahme gemessen, die sich proportional zu AST-Aktivität verhält. Die Erwartungswerte liegen bei Erwachsenen unter 60 Jahren zwischen 8 und 33 U/l (gemessen bei 37 °C) [INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY 2002].

In Gießen wird ALT ebenfalls nach der IFCC-Methode bestimmt: ALT katalysiert in Gegenwart von Pyridoxal-5-Phosphat die Übertragung der 2-Aminogruppe von L-Alanin auf  $\alpha$ -Ketoglutarat unter Bildung von Glutamat und Pyrovat. Pyrovat wird im optischen Test mit der Lactatdehydrogenase-Reaktion erfasst. Auch hier ist die Messgröße  $NADH_2$ , welches durch photometrische Messung bei 340 nm bestimmt wird. Dabei ist die Abnahme der Absorption zur ALT-Aktivität proportional. Die Testreaktion wird durch Zugabe von  $\alpha$ -Ketoglutarat ausgelöst. Die Erwartungswerte liegen hier (gemessen bei 37 °C) bei Erwachsenen zwischen 10 und 50 U/l [INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY 2002].

### 3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit der Unterstützung von Herrn Dr. Manfred Hollenhorst vom Hochschulrechenzentrum der Universität Gießen (Leitung: Dr. Michael Kost) durchgeführt und erfolgte unter der Verwendung des Standard Software Paketes SPSS für Windows, Version 12.01. Primär wurden die Daten mit Microsoft Excel erfasst und zur Weiterverarbeitung in SPSS transformiert. Folgende statistische Verfahren kamen dabei zur Anwendung:

Qualitative Merkmale wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die quantitativen und ordinalen Merkmale wurden unter Anwendung von Median, Mittelwert, Minimum und Maximum erfasst. Mittels Kreuztabellen wurden Querverbindungen zwischen zwei nominalen oder ordinalen Variablen dargestellt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson auf einen Zusammenhang geprüft. Bei kleinen Gruppengrößen wurde der exakte Test von Fisher angewandt. Sowohl Zusammenhänge zwischen einer nominalen mit zwei Werten und einer ordinalen Variable als auch zwischen zwei ordinalen Variablen wurden mit der Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Mit dem exakten Test nach Fisher wurden Verknüpfungen zwischen zwei nominalen Variablen, die jeweils zwei Werte besitzen, ermittelt. Das Modell der logistischen Regression wurde angewendet, um die Abhängigkeit einer dichotomen von mehreren unabhängigen insbesondere metrischen Variablen zu untersuchen. Um die Abhängigkeit einer metrischen Variablen von einer nominalen Variablen mit mehr als zwei Werten zu untersuchen, wurde die Varianzanalyse (F-Test) verwendet, soweit die Residuen (evtl. nach Transformation der abhängigen Variablen) normalverteilt waren. Um im Rahmen der Varianzanalyse die Unterschiede zwischen den einzelnen Werten der unabhängigen Variablen zu bestimmen, wurden Post-hoc-Tests nach Tukey, Ryan, Einot, Gabriel und Welsch, sowie Dunnetts T3 und der Dunnett-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Residuen wurden der Mediantest und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Um die Abhängigkeit einer metrischen Variablen von einer nominalen Variablen mit zwei Werten zu untersuchen, wurde der t-Test durchgeführt, soweit in den beiden Gruppen Normalverteilung vorlag, ansonsten der Mediantest oder der Kruskal-Wallis-Test. Um die Vorhersagekraft einer metrischen Variablen (hier: GGT auf das Vorhandensein von Gallensteinen) zu prüfen, wurde eine ROC-Kurve erstellt und auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf signifikant bei  $p \leq 0,05$ , auf hochsignifikant bei  $p \leq 0,01$  und auf höchst signifikant bei  $p \leq 0,001$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse/Datenanalyse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Die Stichprobenumfänge variieren in den verschiedenen Parametern, da nicht alle vollständig zu erheben waren.

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Daten dieser Studie wurden von 397 Patienten erfasst. Beteiligt waren 194 (48,9%) Männer und 203 (51,1%) Frauen (siehe hierzu Tabelle 16 und Anhang: Diagramm 32). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung lag zwischen 20 und 89 Jahren, wobei das mittlere Alter 64,46, der Median bei 66 und die Standardabweichung 12,732 Jahren betrug (siehe hierzu Tabelle 17 und Anhang: Diagramm 31).

**Tabelle 16: Geschlechtsverteilung**

Geschlecht	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Männlich	194	48,9
Weiblich	203	51,1

**Tabelle 17: Altersverteilung [Lebensjahre]**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
Alter bei Datenerhebung	397	0	64,46	66,00	12,732	20	89

#### 4.1.2 Elastase 1-Erstbefund

Die Elastase 1-Erstbefunde sind zu 100 %, also 397 mal, erhoben worden. Der Mittelwert liegt bei 355,11 µg/g, die Standardabweichung bei 195,034 µg/g, der Median bei 384,5 µg/g, das Maximum bei 929 µg/g und das Minimum bei 4 µg Elastase/g Stuhl (siehe hierzu Tabelle 18 und Anhang: Diagramm 33).

**Tabelle 18: Verteilung der Elastase 1-Erstbefunde [ $\mu\text{g/g}$ ]**

$\alpha$	N $\alpha$		Mittelwert $\alpha$	Median $\alpha$	Standardabweichung $\alpha$	Minimum $\alpha$	Maximum $\alpha$
	Gültig $\alpha$	Fehlend $\alpha$					
E_1 $\alpha$	397 $\alpha$	0 $\alpha$	355,11 $\alpha$	384,50 $\alpha$	195,034 $\alpha$	4 $\alpha$	929 $\alpha$

#### 4.1.3 Elastasewerte eingeteilt in Pankreassekretionsleistungsstufen („Einsuff“)

Es wurden 397 Patienten erfasst, davon 297 (74,8%) mit normaler, 43 (10,8%) mit eingeschränkter und 57 (14,4%) mit insuffizienter Pankreasfunktion (siehe hierzu Tabelle 19 und Anhang: Diagramm 34).

**Tabelle 19: Einteilung der Hyperlipidämiepatienten nach dem Grad der exokrinen Pankreasfunktion**

Pankreasfunktion	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Normal	297	74,8	74,8	74,8
Eingeschränkt	43	10,8	10,8	85,6
Insuffizient	57	14,4	14,4	100,0
Gesamt	397	100,0	100,0	

#### 4.1.4 Lipidwerte (HDL, LDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin)

HDL wurde 343 mal (86,4%) erhoben. Der Mittelwert liegt bei 53,23 mg/dl, der Median bei 49,0 mg/dl, die Standardabweichung bei 19,331 mg/dl, das Minimum bei 16 mg/dl und das Maximum bei 193 mg/dl.

LDL konnte 342 mal (86,2%) ermittelt werden. Die Werte befinden sich zwischen 32 mg/dl und 306 mg/dl. Der Mittelwert beläuft sich auf 125,91 mg/dl, der Median auf 124 mg/dl und die Standardabweichung auf 45,018 mg/dl.

Der höchste Wert bei den Triglyceriden beträgt 1244 mg/dl, der Niedrigste 28 mg/dl. Der Mittelwert liegt bei 182,31 mg/dl, der Median bei 147,0 mg/dl und die Standardabweichung bei 129,251 mg/dl. Die Triglyceride wurden 369 mal (92,95%) erhoben.

Beim Gesamtcholesterin wurden 368 gültige Werte erfasst (92,7%). Sie befinden sich zwischen 89 mg/dl und 473 mg/dl. Der Mittelwert beträgt 211,76 mg/dl, der Median 206,5 mg/dl und die Standardabweichung 57,312 mg/dl (siehe hierzu Tabelle 20 und Anhang: Diagramm 36 – 39).

**Tabelle 20: Verteilung der Lipidwerte [mg/dl]**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
HDL	343	54	52,23	49,00	19,331	16	193
LDL	342	55	125,91	124,00	45,018	32	306
Triglyceride	369	28	182,31	147,00	129,251	28	1244
Gesamtcholesterin	368	29	211,76	206,50	57,312	89	473

#### 4.1.5 Body-Mass-Index (BMI)

Beim BMI befinden sich die erfassten Werte zwischen einem Minimum von 19,1 kg/m<sup>2</sup> und einem Maximum von 47,3 kg/m<sup>2</sup>. Der Mittelwert wurde mit 28,212, die Standardabweichung mit 4,82628 und der Median mit 27,7 kg/m<sup>2</sup> berechnet (siehe hierzu Tabelle 21 und Anhang: Diagramm 35). Der Parameter wurde 283 mal (71,28%) erhoben.

**Tabelle 21: Verteilung der BMI-Werte [kg/m<sup>2</sup>]**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
BMI	283	114	28,2120	27,7000	4,82628	19,10	47,30

#### 4.1.6 GGT, AP und Bilirubin

Die Cholestaseparameter sind wie folgt verteilt:

GGT wurde 387 mal erhoben, der Mittelwert beträgt 91,55 U/l, der Median 23,00 U/l und die Standardabweichung 444,276 U/l. Es gibt ein Minimum von 5 U/l und ein Maximum von 8017 U/l.

Bei der AP waren 378 Werte dokumentiert. Hier wurde ein Mittelwert von 91,55 U/l, ein Median von 23,00 U/l und eine Standardabweichung von 259,689 U/l ermittelt. Das Minimum beträgt 22 und der maximale Wert 4709 U/l.

Bilirubin wurde 376 mal erfasst. Hierbei wurden Werte zwischen 0,1 mg/dl und 16,0 mg/dl mit einer Standardabweichung von 1,369 mg/dl ermittelt. Der Mittelwert wurde mit 0,8 mg/dl und der Median mit 0,6 mg/dl berechnet (siehe hierzu Tabelle 22 und Anhang: Diagramm 42).

**Tabelle 22: Verteilung der Cholestaseparameter (GGT [U/l], AP [U/l], Bilirubin [mg/dl])**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
GGT	387	10	91,55	23,00	444,276	5	8017
AP	378	19	132,37	99,00	259,689	22	4709
BILIRUBIN	376	21	0,80	0,60	1,369	0,1	16

#### 4.1.7 Transaminasen (AST, ALT)

AST und ALT konnten insgesamt jeweils 391 mal (98,49%) ermittelt werden. Die Werte der AST befinden sich zwischen 4 und 229 U/l, die der ALT zwischen 0 und 416 U/l. Der Mittelwert der AST beträgt 22,3 U/l, der der ALT 42,2 U/l. Der Median bei der AST ist 14 U/l, bei der ALT 17 U/l. Die Standardabweichung der AST-Werte beträgt 26,332 U/l, die der ALT 42,217 U/l (siehe hierzu Tabelle 23).

**Tabelle 23: Verteilung der Transaminasen [U/l]**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
ALT	391	6	28,74	17,00	42,217	0	416
AST	391	6	22,30	14,00	26,332	4	229

#### 4.1.8 Lipase und Amylase

Bei der Lipase fanden sich 372 gültige Werte (93,7%). Der Mittelwert beträgt 49,51 U/l, der Median 31,0 U/l und die Standardabweichung 85,687 U/l. Die Werte bewegen sich zwischen einem Maximum von 983 U/l und einem Minimum von 6 U/l.

364 mal (91,69%) wurde die Amylase ermittelt. Das Maximum liegt bei 1082 U/l und das Minimum bei 4 U/l. Der Mittelwert wurde mit 49,62 U/l, der Median mit 56,0 U/l und die Standardabweichung mit 84,159 U/l berechnet (siehe hierzu Tabelle 24 und Anhang: Diagramm 43 und 44).

**Tabelle 24: Verteilung der Lipase- und Amylasewerte [U/l]**

	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
Lipase	372	25	49,51	31,00	85,687	6	983
Amylase	364	33	70,62	56,00	84,156	4	1082

#### 4.1.9 Cholinesterasen

Insgesamt wurde der Parameter „Cholinesterasen“ 366 mal (92,19%) erhoben. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 6795,91 U/l, ein Median von 6582 U/l und eine Standardabweichung von 2167,428 U/l, bei einem Maximum von 15452 U/l und einem Minimum von 1556 U/l (siehe hierzu Tabelle 25 und Anhang: Diagramm 45).

**Tabelle 25: Verteilung der Cholinesterasen [U/l]**

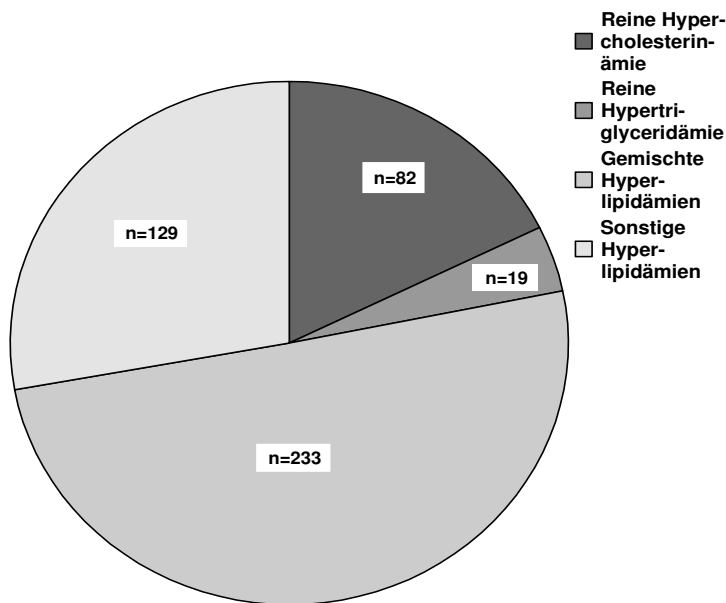
	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
CHE	366	31	6795,91	6582,00	2167,428	1556	15452

#### 4.1.10 Verteilung der Hyperlipidämiediagnosen und Therapie der Hyperlipidämien

Als einer der Hauptauswahlkriterien für die Stichprobe dieser Arbeit wurde mindestens eine Hyperlipidämiediagnose bei allen 397 untersuchten Patienten gefordert.

82 Patienten (20,7%) erhielten die Diagnose „reine Hypercholesterinämie.“ Die Diagnose „reine Hypertriglyceridämie“ wurde 19 mal (4,8%) gestellt. „Gemischte Hyperlipidämie“ wurde 233 mal (58,7%) diagnostiziert. Nur bei drei Patienten (0,8%) fand sich eine „Hyperchylomikronämie“. Zehnmal (2,5%) wurde die Diagnose „Sonstige Hyperlipidämien“ ermittelt und schließlich wurden die „Hyperlipidämien, nicht näher bezeichnet“ bei 120 Patienten (30,2%) diagnostiziert. „Hyperchylomikronämie“, „Sonstige Hyperlipidämien“ und die „Hyperlipidämien, nicht näher bezeichnet“ werden in „Sonstige Hyperlipidämien“ zusammengefasst (siehe hierzu Diagramm 1).

**Diagramm 1: Verteilung der Hyperlipidämiediagnosen**



Von den 397 erfassten Patienten konnte bei 353 (88,9%) die Therapie der Hyperlipidämie ermittelt werden. Bei 181 Patienten (45,8%) fand sich eine Therapie mit Statinen, bei 14 (3,5%) eine Therapie mit Fischöl, bei 15 Patienten (3,8%) eine Therapie mit Fibraten und bei jeweils einem Patienten (0,3%) die Therapie mit Ezetrol und Quantalan. 149 Patienten (37,5%) blieben unbehandelt (siehe hierzu Anhang Tabelle 65-Tabelle 70). Kombiniert wurden Statine und Fibrate in vier Fällen (1,13%), Statine und Quantalan ebenfalls in vier Fällen (1,13%). Statine und Fibrate wurden in vier Fällen (1,13%) und Fibrate und Fischöl in fünf Fällen (1,42%) kombiniert. Quantalan wurde nicht mit Fischöl kombiniert sowie auch mit Ezetrol keine Kombinationstherapie durchgeführt wurde (siehe hierzu Tabelle 26).

**Tabelle 26: Häufigkeiten der Kombinationstherapien**

	Kombinations- therapie	Prozent [%]	Keine Kombination stherapie	Prozent [%]	Gültig	Fehlend	Gesamt
Statin und Fischöl	4	1,13	349	98,87	353	44	397
Statin und Quantalan	4	1,13	349	98,87	353	44	397
Statin und Fibrat	4	1,13	349	98,87	353	44	397
Fibrat und Fischöl	5	1,42	348	98,58	353	44	397
Fibrat und Quantalan	0	0	353	100	353	44	397
Quantalan und Fischöl	0	0	353	100	353	44	397
Statin und Ezetrol	0	0	353	100	353	44	397
Fibrat und Ezetrol	0	0	353	100	353	44	397
Quantalan und Ezetrol	0	0	353	100	353	44	397

#### 4.1.11 Sonographie-, ERCP-, CT- und MRT-Befunde

Es konnten insgesamt 61 Computertomographien (15,4%), 25 Magnetresonanztomographiebefunde (6,3%), 79 ERCP-Befunde (19,9%) und 305 Abdomensonographiebefunde (76,8%) zur Auswertung erhoben werden (siehe hierzu Anhang Tabelle 71 bis 73)

##### 4.1.11.1 Befunde am Pankreas

Der Parameter Pankreaslipomatose konnte 289 mal (72,8%) ermittelt werden. Die Variable „Pankreasatrophie“ konnte 301 mal (75,82%) erfasst werden, die „Echotextur des Pankreas“ wurde ebenfalls 301 mal ermittelt und der Parameter „Pankreatitis“ wurde 300 mal (75,57%) festgestellt (siehe hierzu Anhang Tabelle 74).

##### 4.1.11.1.1 Pankreaslipomatose

Von den 289 ermittelten Werten wurde bei 173 (59,9%) „keine“, bei 84 (29,1%) eine „diskrete“ und bei 32 (11,1%) eine „ausgeprägte“ Pankreaslipomatose erfasst (siehe hierzu Tabelle 27).

**Tabelle 27: Häufigkeiten der Pankreaslipomatosewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	173	43,6	59,9	59,9
	Diskret	84	21,2	29,1	88,9
	Ausgeprägt	32	8,1	11,1	100,0
	Gesamt	289	72,8	100,0	
Fehlend	System	108	27,2		
Gesamt		397	100,0		

##### 4.1.11.1.2 Pankreasatrophie

Bei 301 erfassten Werten für die Pankreasatrophie wurde bei 20 Patienten (6,6%) eine Pankreasatrophie ermittelt (siehe hierzu Tabelle 28).

**Tabelle 28: Häufigkeit der Pankreasatrophiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	281	70,8	93,4	93,4
	Atrophie	20	5,0	6,6	100,0
	Gesamt	301	75,8	100,0	
Fehlend	System	96	24,2		
Gesamt		397	100,0		

#### 4.1.11.1.3 Echotextur des Pankreas

Ingesamt wurde der Parameter Echotextur des Pankreas 301 mal erhoben. Dabei wurde eine „Inhomogenität der Echotextur“ sechsmal (1,5%) festgestellt (siehe hierzu Tabelle 29).

**Tabelle 29: Häufigkeit der Echotexturwerte des Pankreasgewebes**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Echotextur nicht inhomogen	295	74,3	98,0	98,0
	Echotextur inhomogen	6	1,5	2,0	100,0
	Gesamt	301	75,8	100,0	
Fehlend	System	96	24,2		
	Gesamt	397	100,0		

#### 4.1.11.1.4 Pankreatitisbefunde

In der vorliegenden Arbeit wurde die Pankreatitis unter drei verschiedenen Aspekten gesehen: „Verdacht auf Pankreatitis“, die „akute Pankreatitis“ und die „chronische Pankreatitis“. Insgesamt wurde der Parameter 300 mal erhoben, davon fand sich, genau wie auch bei der „akuten Pankreatitis“, ein „Verdacht auf Pankreatitis“ bei vier (1,3%) Patienten. Die „chronische Pankreatitis“ fand sich bei 57 Patienten (19,0%); (siehe hierzu Tabelle 30).

**Tabelle 30: Häufigkeit der Pankreatitisbefunde**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	235	59,2	78,3	78,3
	V.a.	4	1,0	1,3	79,7
	Chronische Pankreatitis	57	14,4	19,0	98,7
	Akute Pankreatitis	4	1,0	1,3	100,0
	Gesamt	300	75,6	100,0	
Fehlend	System	97	24,4		
	Gesamt	397	100,0		

#### 4.1.11.2 Befunde an Leber und Gallenblase und Gallengängen

Es wurden die Parameter „Leberzirrhose“ 313 mal (78,84%), „Steatosis Hepatis“ 325 mal (81,86%), „Gallensteine“ 329 mal (82,87%), „Cholezystektomie“ 329 mal (82,87%) und „Weite des Ductus Choledochus“ 329 mal (82,87%) erhoben (siehe hierzu Anhang Tabelle 75).

##### 4.1.11.2.1 Leberzirrhose

Bei 313 gültigen Werten ergab sich zehnmal (3,2%) „Zirrhose“ (siehe hierzu Tabelle 31).

**Tabelle 31: Häufigkeit der Leberzirrhosewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	303	76,3	96,8	96,8
	Zirrhose	10	2,5	3,2	100,0
	Gesamt	313	78,8	100,0	
Fehlend	System	84	21,2		
Gesamt		397	100,0		

##### 4.1.11.2.2 Steatosis

Bei 325 erfassten Steatosis-Daten ergab sich 136 mal (34,3%) „keine“, 184 mal (56,6%) „mäßige“ und fünfmal (1,5%) „ausgeprägte“ Steatosis Hepatis (siehe hierzu Tabelle 32).

**Tabelle 32: Häufigkeiten der Steatosis Hepatis-Werte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	136	34,3	41,8	41,8
	Mäßig	184	46,3	56,6	98,5
	Ausgeprägt	5	1,3	1,5	100,0
	Gesamt	325	81,9	100,0	
Fehlend	System	72	18,1		
Gesamt		397	100,0		

##### 4.1.11.2.3 Gallensteine

126 mal (38,4%) fanden sich „Gallensteine“, 13 mal (3,3%) fand sich „Sludge“ und 190 mal (57,8%) fanden sich weder „Sludge“ noch „Gallensteine“ (siehe hierzu Tabelle 33).

**Tabelle 33: Häufigkeit der Gallensteinbefunde**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	190	47,9	57,8	57,8
	Ja	126	31,7	38,3	96,0
	Sludge	13	3,3	4,0	100,0
	Gesamt	329	82,9	100,0	
Fehlend	System	68	17,1		
Gesamt		397	100,0		

#### 4.1.11.2.4 Cholezystektomie

Bei den 329 mal erhobenen Cholezystektomiedaten wurde 74 mal (18,6%) der Wert „Cholezystektomie-ja“ und 255 mal (64,2%) der Wert „Cholezystektomie-nein“ erhoben (siehe hierzu Tabelle 34).

**Tabelle 34: Häufigkeit der Cholezystektomiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	255	64,2	77,5	77,5
	Ja	74	18,6	22,5	100,0
	Gesamt	329	82,9	100,0	
Fehlend	System	68	17,1		
Gesamt		397	100,0		

#### 4.1.11.2.5 Weite des Ductus Choledochus

Die Weite des Ductus Choledochus wurde 329 mal dokumentiert. Hierbei ergab sich eine Erweiterung des Ductus Choledochus auf sechs bis acht Millimeter in 41 Fällen (12,5%) und eine Dilatation auf über acht Millimeter in 25 Fällen (7,6%). Keine Erweiterung wurde bei 263 Patienten (79,9%) beobachtet (siehe hierzu Tabelle 35).

**Tabelle 35: Häufigkeiten der Befunde der Weite des Ductus Choledochus**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine Erweiterung	263	66,2	79,9	79,9
	Erweiterung zwischen 6 und 8 mm	41	10,3	12,5	92,4
	Erweiterung über 8mm	25	6,3	7,6	100,0
	Gesamt	329	82,9	100,0	
Fehlend	System	68	17,1		
Gesamt		397	100,0		

### 4.1.11.3 Gallenwegsstenose

Es ergab sich unter 329 erfassten Werten dreimal (0,9%) der Wert „Stenose der Gallenwege“ (siehe hierzu Tabelle 36).

**Tabelle 36: Häufigkeit der Gallenwegsstenose**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine Stenose	326	82,1	99,1	99,1
	Stenose	3	0,8	0,9	100,0
	Gesamt	329	82,9	100,0	
Fehlend	System	68	17,1		
Gesamt		397	100,0		

### 4.1.11.4 Tumore

Unter den 326 Datensätzen der bildgebenden Diagnostik, die sich auf Tumore beziehen, fanden sich 311 mal (95,4%) „kein Tumor“, sechsmal (1,8%) „Pankreastumor“, achtmal „Leberhämangiom“ und einmal (0,3%) der Wert „Leberzyste“ (siehe hierzu Tabelle 37).

**Tabelle 37: Verteilung der Tumordaten**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	311	78,3	95,4	95,4
	Pankreastumor	6	1,5	1,8	97,2
	Leberhämangiom	8	2,0	2,5	99,7
	Leberzyste	1	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	326	82,1	100,0	
Fehlend	System	71	17,9		
Gesamt		397	100,0		

## 4.2 Vergleiche und Korrelationen

### 4.2.1 Alle Patienten (therapierte und nicht therapierte Hyperlipidämie)

#### 4.2.1.1 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämie

Es zeigte sich im t-Test kein Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Werten und der Diagnose Hypercholesterinämie ( $p = 0,784$ ); (siehe hierzu Tabelle 38).

**Tabelle 38: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämie**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Var. gleich	0,96	0,329	-0,274	395	0,784	-6,644	24,208	-54,236	40,948
	Var. ungleich			-0,257	117,05	0,797	-6,644	25,824	-57,787	44,499

#### 4.2.1.2 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischten Hyperlipidämien

Im t-Test ergab sich kein Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Befunden und den gemischten Hyperlipidämien ( $p = 0,818$ ); (siehe hierzu Tabelle 39).

**Tabelle 39: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „gemischten Hyperlipidämien“**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Var. gleich	0,828	0,363	0,23	395	0,818	4,577	19,903	-34,553	43,707
	Var. ungleich			0,23	338,196	0,820	4,577	20,103	-34,966	44,120

#### 4.2.1.3 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „sonstigen Hyperlipidämien“

Im t-Test konnte keine Beziehung zwischen den Elastase 1-Befunden und „sonstigen Hyperlipidämien festgestellt“ werden ( $p = 0,65$ ); (siehe hierzu Tabelle 40).

**Tabelle 40: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „sonstigen Hyperlipidämien“**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Var. gleich	0,036	0,849	-0,454	395	0,650	-28,409	62,530	-151,342	94,523
	Var. ungleich			-0,456	9,474	0,659	-28,409	62,321	-168,320	111,502

#### 4.2.1.4 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämien nicht näher bezeichnet“

Ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen „Elastase 1“ und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ ist unwahrscheinlich ( $p = 0,754$ ); (siehe hierzu Tabelle 41).

**Tabelle 41: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämien nicht näher bezeichnet“**

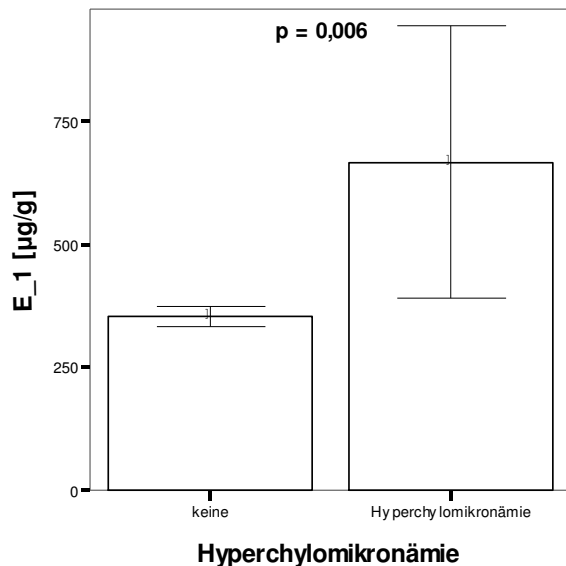
		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Var. gleich	1,044	0,308	-0,314	395	0,754	-6,691	21,339	-48,643	35,261
	Var. ungleich			-0,317	231,276	0,752	-6,691	21,133	-48,328	34,946

#### 4.2.1.5 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie

Im t-test ergibt sich zwar ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,006$ ) der Elastase 1-Befunde mit Hyperchylomikronämie, jedoch ist das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahlen zweifelhaft ( $n=3$  bei Hyperchylomikronämie). Die Elastase 1-Mittelwerte

liegen bei den „nicht Hyperchylomikronämiepatienten“ bei 352,75 µg/g und bei den Hyperchylomikronämiepatienten bei 664,33 µg/g (siehe hierzu Diagramm 2).

**Diagramm 2: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie**



Fehlerbalken zeigen Mittelwert +/- 2,0 Standardfehler

Balken zeigen Mittelwerte

Hyperchylomikronämie:

n = 3; Mittelwert = 664,33 µg/g; s = 238,596 µg/g

Keine Hyperchylomikronämie:

n = 394; Mittelwert = 352,75 µg/g; s = 193,141 µg/g

Es ergab sich bei dieser Studie kein Hinweis auf einen Zusammenhang einer Pankreasfunktionsstörung („EInsuff“) und der Hyperchylomikronämie ( $p = 1,0$ ); (siehe hierzu Anhang Tabelle 60).

#### **4.2.1.6 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie**

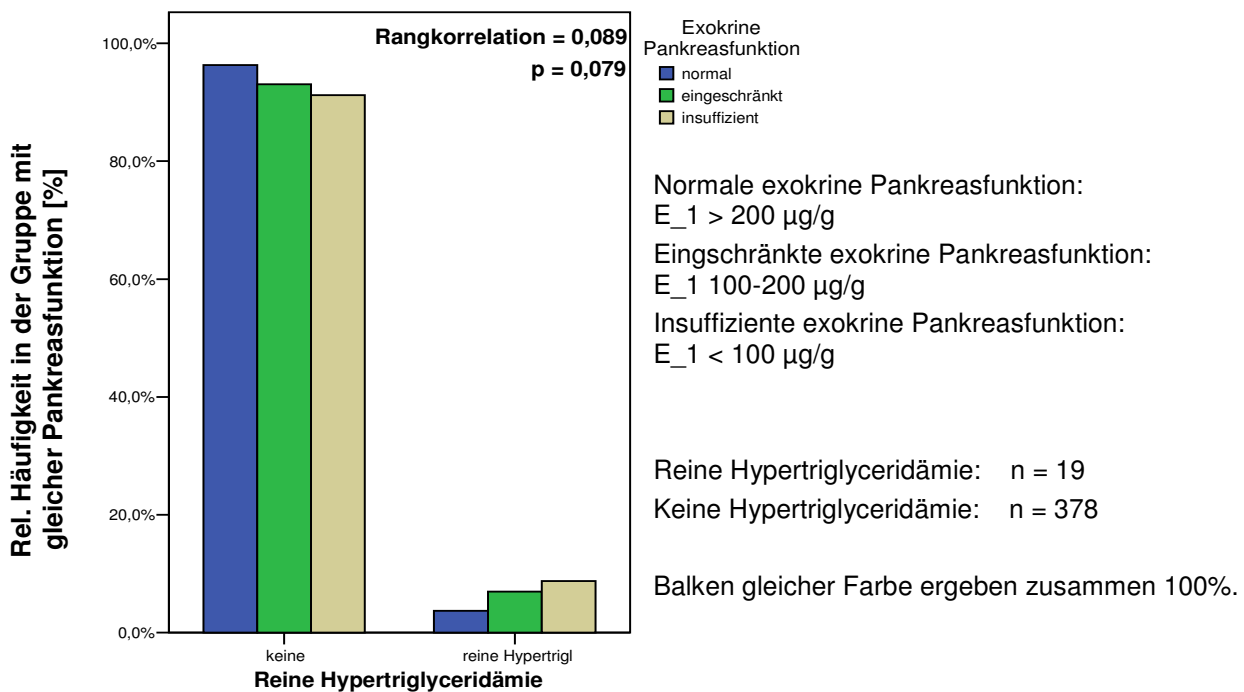
Hierbei wurden zunächst die absoluten Elastase 1-Werte aller Patienten mit dem Parameter Hypertriglyceridämie bei allen Patienten verglichen. Nach Sicherstellung der Normalverteilung der Werte wurde der t-Test angewendet. Es stellte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,308$ ) heraus (siehe hierzu Tabelle 42).

**Tabelle 42: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie bei allen Patienten**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Var. gleich	1,269	0,261	1,022	395	0,308	46,849	45,852	-43,296	136,993
	Var. ungleich			0,934	19,514	0,362	46,849	50,145	-57,920	151,617

Hinsichtlich der Einteilung der Patienten in Pankreassekretionsleistungsstufen („Einsuff“) ergab sich jedoch beinahe ein signifikanter Zusammenhang mit Hypertriglyceridämie und zwar mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von **p = 0,079** und einem Rangkorrelationskoeffizient von 0,089. Diagramm 3 lässt erkennen, dass sich bei höheren Fallzahlen eine statistische Signifikanz einstellen könnte. Somit scheint eine Beziehung zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie zu bestehen. Die Wahrscheinlichkeit für eine exokrine Pankreasinsuffizienz steigt mit steigenden Triglyceridwerten (siehe hierzu Diagramm 3).

**Diagramm 3: Zusammenhang zwischen reiner Hypertriglyceridämie und exokriner Pankreasfunktionsstörung („Einsuff“)**



#### 4.2.1.7 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Gallensteinen

Bei Anwendung der Korrelation nach Spearman-Rho konnte kein Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Befunden und dem Vorkommen von Gallensteinen festgestellt werden ( $p = 0,390$ ); (siehe hierzu Tabelle 43).

**Tabelle 43: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Gallensteinen**

			gallenstein21
Speaman-Rho	E_1	Korrelationskoeffizient	0,048
		Sig. (2-seitig)	0,390

#### 4.2.1.8 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei allen Patienten

Es wurden die Befunde der bildgebenden Verfahren von allen Patienten auf einen Zusammenhang mit den Elastase 1-Werten geprüft.

#### **4.2.1.8.1 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreatitis“**

Eine Verbindung zwischen dem Parameter „Pankreatitis“ und den absoluten Elastase 1-Werten der Variable „E\_1“ konnte nicht gezeigt werden ( $p = 0,333$ ). Auch war statistisch kein Zusammenhang mit einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung („Einsuff“) zu beweisen ( $p = 0,124$ ); (siehe hierzu Tabelle 44).

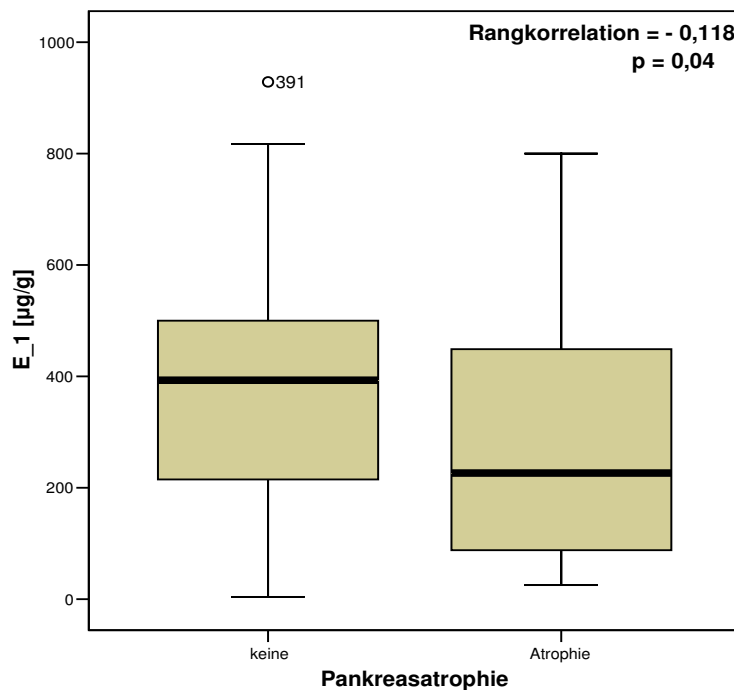
#### **4.2.1.8.2 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreaslipomatose“**

Der Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Pankreaslipomatose konnte weder für die absoluten Elastase 1-Werte der Variablen „E\_1“ ( $p = 0,648$ ) noch für die zur Darstellung einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung klassifizierten Elastase 1-Werte („Einsuff“) bewiesen werden ( $p = 0,935$ ); (siehe hierzu Tabelle 44).

#### **4.2.1.8.3 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“**

Es ergab sich für die „Pankreasatrophie“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang sowohl mit den absoluten („E\_1“); ( $p = 0,04$ ;  $r = -0,118$ ) als auch mit den in der Variablen für die exokrine Pankreasfunktionsstörung („Einsuff“) klassifizierten Elastase 1-Werten ( $p = 0,016$ ,  $r = 0,138$ ). Es zeigt sich somit, dass bei Vorliegen einer Pankreasatrophie auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz besteht. Dies war klinisch zu erwarten (siehe hierzu Tabelle 44 und Diagramm 4).

**Diagramm 4: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“**



Keine Pankreasatrophie:  
n = 281; Mittelwert = 364,16 µg/g; s = 194,443 µg/g

Pankreasatrophie:  
n = 20; Mittelwert = 271,43 µg/g ; s = 217,584 µg/g

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

#### 4.2.1.8.4 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „inhomogener Echotextur“ des Pankreas

Weder die Variable „E\_1“ (p = 0,846) noch die Variable der exokrinen Pankreasfunktionsstörung „Elnsuff“ (p = 0,76) zeigte eine Verbindung zwischen den Elastase 1-Befunden und einer „inhomogenen Echotextur“ des Pankreas (siehe hierzu Tabelle 44).

**Tabelle 44: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei allen Patienten**

			Inhomogene Echotextur des Pankreas	Pankreasatrophie	Pankreatitis	Pankreaslipomatose
Spearman-Rho	E_1	Korrelationskoeffizient	-0,011	-0,118(*)	-0,056	-0,027
		Sig. (2-seitig)	0,846	0,040	0,333	0,648
	N	301	301	300	289	
	Elnsuff	Korrelationskoeffizient	-0,018	0,138(*)	0,089	-0,005
Sig. (2-seitig)		0,760	0,016	0,124	0,935	
N		301	301	300	289	

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

#### **4.2.1.9 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und Pankreasbefunden der bildgebenden Diagnostik bei Cholelithiasispatienten**

Um den Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Werten und den Pankreasbefunden bei Cholelithiasis zu prüfen, wurden die einzelnen Befunde der bildgebenden Verfahren bei Cholelithiasispatienten mit den Elastase 1-Werten verglichen.

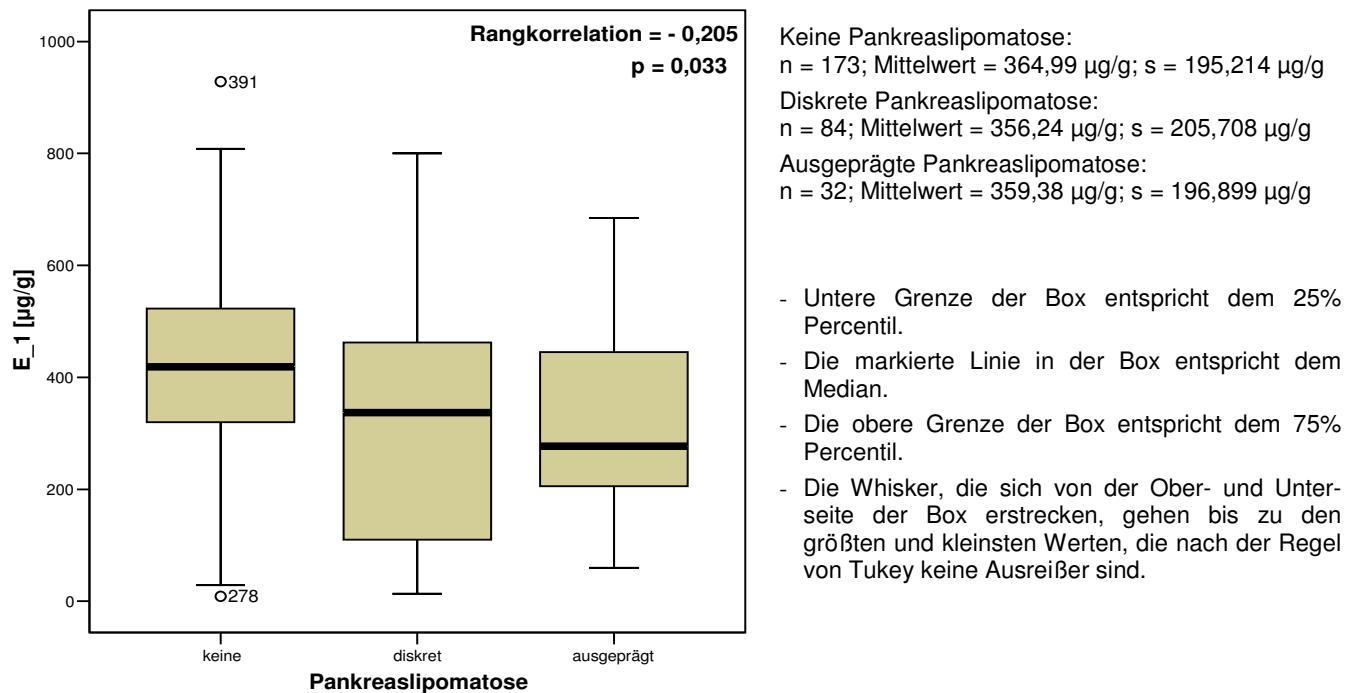
##### **4.2.1.9.1 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreatitis“ bei Patienten mit Cholelithiasis**

Weder zwischen den absoluten Elastase 1-Werten und dem Parameter „Pankreatitis“ noch zwischen der Klassifikation der Elastase 1-Werte nach exokriner Pankreasfunktionsstörung in der Variablen „Einsuff“ und den Pankreatitisbefunden konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden („E\_1“:  $p = 0,135$ ; „Einsuff“:  $p = 0,145$ ); (siehe hierzu Tabelle 45).

##### **4.2.1.9.2 Zusammenhang Elastase 1-Befunde und „Pankreaslipomatose“ bei Patienten mit Cholelithiasis**

Es wurden die Elastase 1-Werte auf eine Verbindung mit den Pankreaslipomatosedaten bei Patienten mit Cholelithiasis geprüft. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose „Pankreaslipomatose“ und den absoluten Elastase 1-Werten wurde erkannt ( $p = 0,033$ ,  $r = -0,205$ ); (siehe hierzu Diagramm 5). Bei der Diagnose „Pankreaslipomatose“ finden sich niedrigere Elastase 1-Werte (siehe hierzu Tabelle 45).

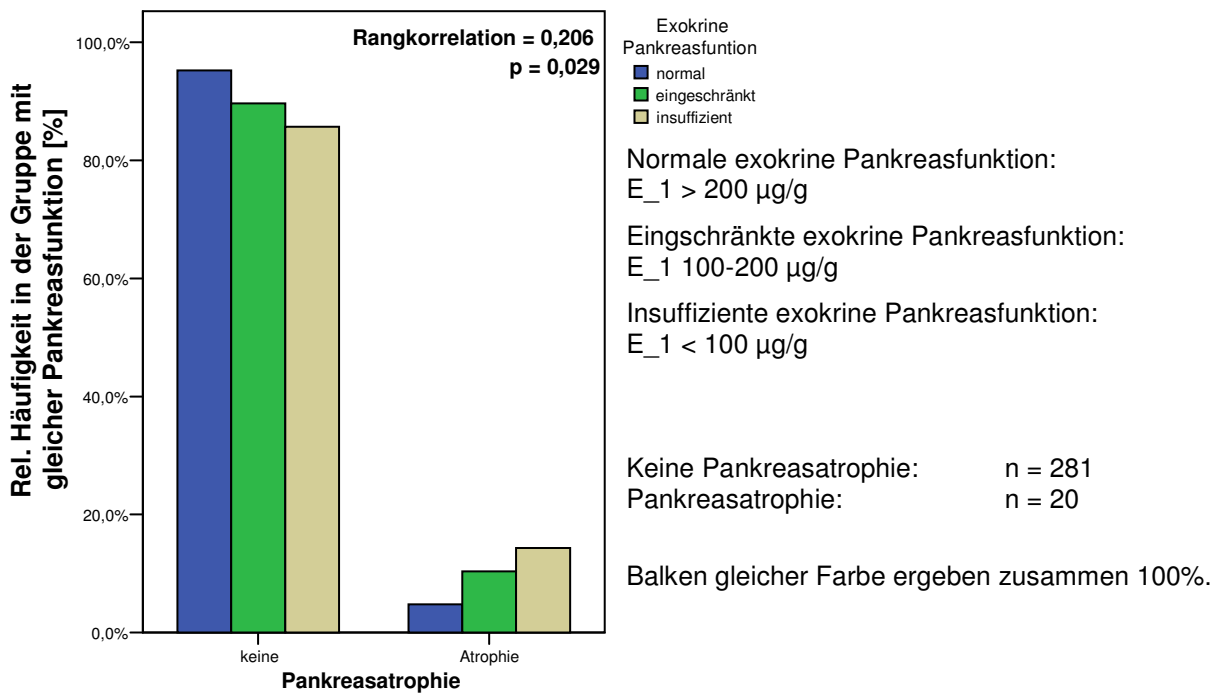
**Diagramm 5: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreaslipomatose“ bei Patienten mit Cholelithiasis**



#### 4.2.1.9.3 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Pankreasatrophie“ bei Patienten mit Cholelithiasis

Bei Cholelithiasispatienten ergab sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von **p = 0,029** und einem Korrelationskoeffizienten von 0,206 ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Befund „Pankreasatrophie“ und den nach dem Grad Pankreasinsuffizienz klassifizierten Patienten (Variable „EInsuff“). Da in „EInsuff“ der Wert „0“ eine normale exokrine Pankreasfunktion und der Wert „2“ eine insuffiziente Funktion beschreibt, stellt ein positiver Korrelationskoeffizient eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für „Pankreasatrophie“ bei exokriner Pankreasinsuffizienz dar (siehe hierzu Diagramm 6). Bei den absoluten Werten in der Variablen „E\_1“ konnte diese Verbindung nicht gezeigt werden (p = 0,409); (siehe hierzu Tabelle 45).

**Diagramm 6: Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) und Pankreasatrophie bei Patienten mit Cholelithiasis**



#### 4.2.1.9.4 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „inhomogene Echotextur des Pankreas“ bei Patienten mit Cholelithiasis

Weder die Absolutwerte („E\_1“) noch der Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) stand mit dem Befund „Inhomogenität der Pankreasechotextur“ bei Patienten mit Cholelithiasis in Verbindung („E\_1“: p = 0,220; „Einsuff“: p = 0,814); (siehe hierzu Tabelle 45).

**Tabelle 45: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und Pankreasbefunden der bildgebenden Verfahren bei Patienten mit Cholelithiasis**

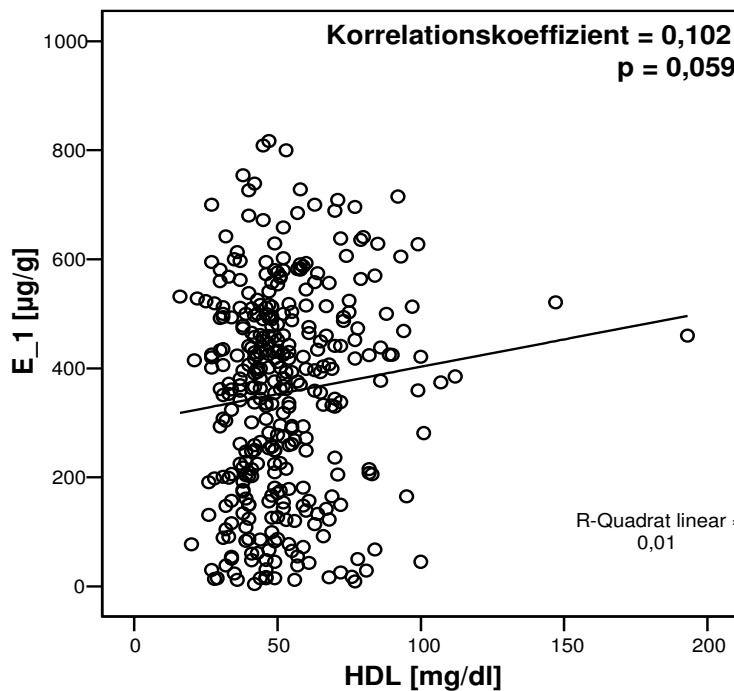
			Inhomogene Echotextur des Pankreas	Pankreasatrophie	Pankreatitis	Pankreaslipomatose
Spearman-Rho	E_1	Korrelationskoeffizient	-0,117	-0,079	-0,138	-0,205(*)
		Sig. (2-seitig)	0,220	0,409	0,135	0,033
		N	112	112	118	108
	Einsuff	Korrelationskoeffizient	0,023	0,206(*)	0,135	0,111
		Sig. (2-seitig)	0,814	0,029	0,145	0,252
		N	112	112	118	108

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

#### 4.2.1.10 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und HDL

Es ergab sich in der Korrelation nach Pearson ein fast signifikanter Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Befunden und HDL ( $p = 0,059$ ;  $r = 0,102$ ), d.h. erhöhte HDL-Werte finden sich bei Patienten mit hochnormalen Elastase 1-Befunden. Somit findet sich eine bessere exokrinen Pankreasfunktion (siehe hierzu Diagramm 7).

Diagramm 7: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und HDL



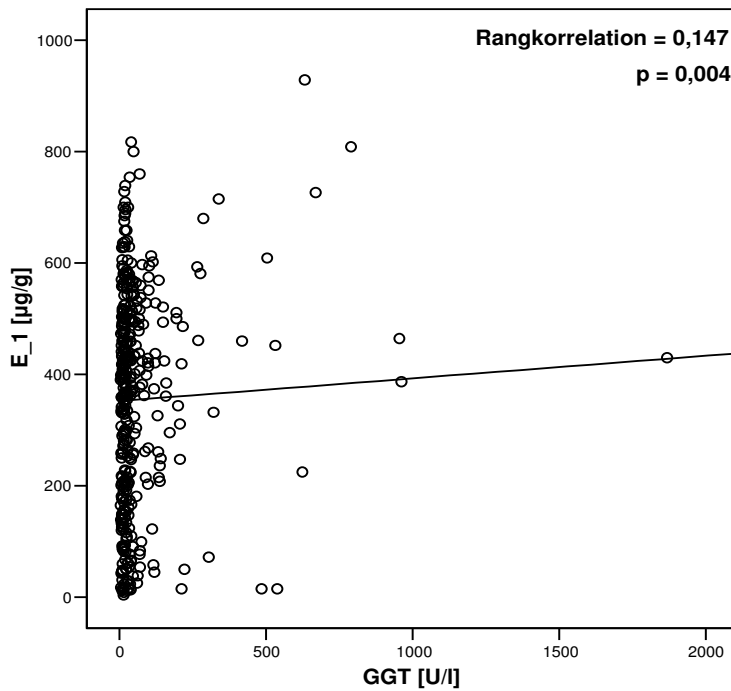
HDL-Werte: n = 343

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

#### 4.2.1.11 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholestaseparametern (GGT, AP, Bilirubin)

Gemessen an der Korrelation nach Spearman-Rho ergab sich bei der GGT ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,004$ ;  $r = 0,147$ ). Der Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz („EInsuff“) war ebenfalls statistisch signifikant ( $p = 0,022$ ;  $r = -0,117$ ). Dies bedeutet, dass in unserer Studie höhere Elastase 1-Werte zusammen mit höheren GGT-Werten anzutreffen waren (siehe hierzu Tabelle 46 und Diagramm 8).

**Diagramm 8: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und GGT-Werten**



GGT-Werte: n = 387

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

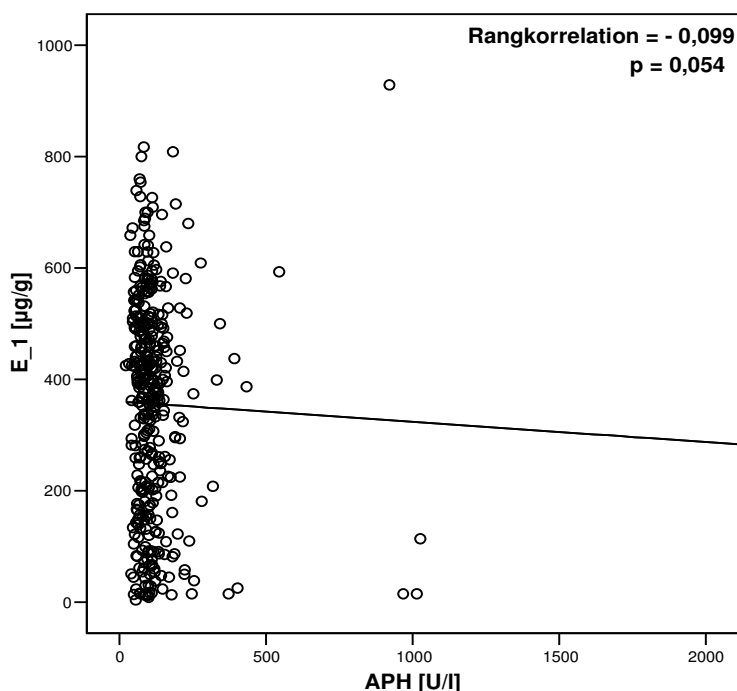
Bei der AP ergab sich bezüglich der absoluten Werte eine fast signifikante Korrelation ( $p = 0,054$ ;  $r = -0,099$ ), d.h. höhere AP-Werte gehen mit niedrigeren Elastase 1-Werten einher (siehe hierzu Diagramm 9). Der Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) steht jedoch nicht in nachweisbarer Verbindung ( $p = 0,489$ ); (siehe hierzu Tabelle 46).

Bezüglich der Bilirubinwerte fand sich kein Zusammenhang mit der exokrinen Pankreasfunktion („E\_1“:  $p = 0,798$ ; „Einsuff“:  $p = 0,570$ ); (siehe hierzu Tabelle 46).

**Tabelle 46: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholestaseparameter (GGT, AP und Bilirubin)**

	Speaman-Rho					
	E_1			Einsuff		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
GGT	0,147	0,004	387	-0,117	0,022	387
AP	-0,099	0,054	378	0,036	0,489	378
Bilirubin	0,013	0,798	376	0,029	0,570	376

**Diagramm 9: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und APH-Werten**



APH-Werte: n = 378

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

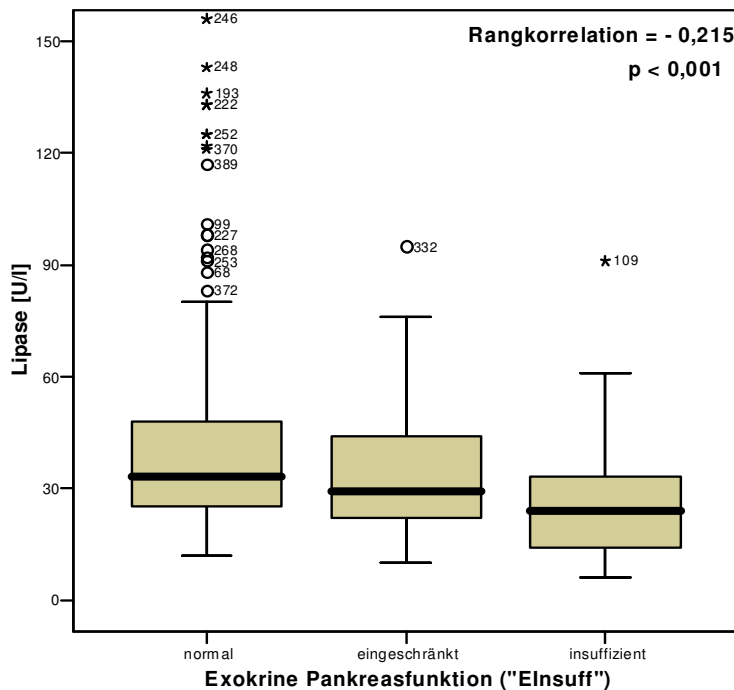
#### 4.2.1.12 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Lipasewerte

Es ergab sich nach Anwendung der Korrelation nach Spearman-Rho sowohl bezüglich der absoluten Elastase 1-Werte („E\_1“) als auch bezüglich der Insuffizienzgrade („Einsuff“) eine deutliche Signifikanz („E\_1“:  $p < 0,001$ ;  $r = 0,252$ ; „Einsuff“:  $p < 0,001$ ,  $r = -0,215$ ). Dies bedeutet, dass niedrigere Lipasewerte zusammen mit niedrigeren Elastase 1-Werten gefunden wurden (siehe hierzu Tabelle 47 und Diagramm 10).

**Tabelle 47: Zusammenhang Elastase 1-Befunde und Lipasewerte**

	Spearman-Rho					
	E_1			Einsuff		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Lipase	0,252	0,000	372	-0,215	0,000	372

**Diagramm 10: Lipasewerte in Abhängigkeit des exokrinen Pankreasinsuffizienzgrades (Variable „Einsuff“)**



Normale exokrine Pankreasfunktion  
 E\_1 > 200 µg/g:  
 n = 297; Mittelwert = 47,59 U/l; s = 55,258 U/l  
 Eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion  
 E\_1 100-200 µg/g:  
 n = 43; Mittelwert = 61,24 U/l; s = 149,229 U/l  
 Insuffiziente exokrine Pankreasfunktion  
 E\_1 < 100 µg/g:  
 n = 57; Mittelwert = 51,29; U/l; s = 139,294 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whsiker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

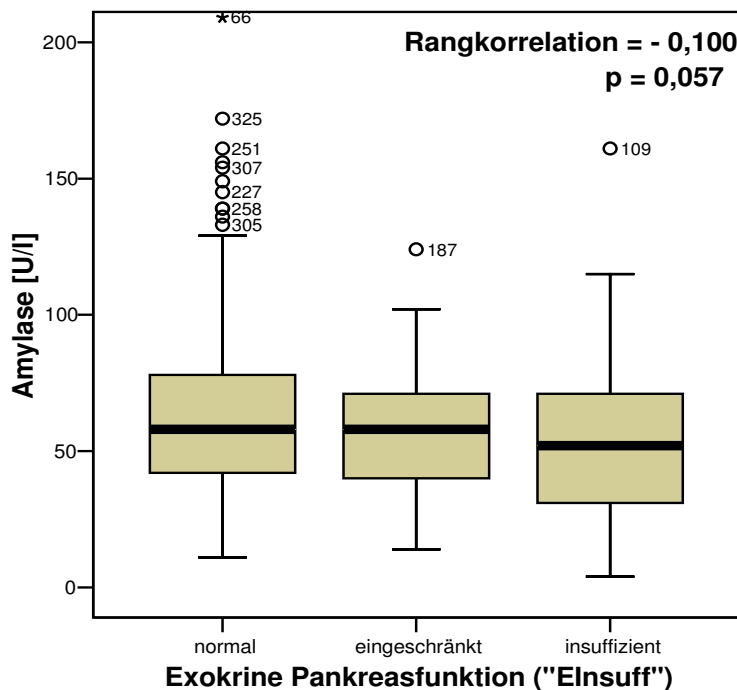
#### 4.2.1.13 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Amylasewerten

Mit der Spearman-Rho-Korrelation stellte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Befunden und den Amylasewerten heraus. Für die absoluten Elastase 1-Werte in der Variablen „E\_1“ ergab sich ein **p = 0,006** mit einem Korrelationskoeffizienten von **r = 0,144**. Bezüglich des Grades der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) ließ sich beinahe ein signifikanter Zusammenhang nachweisen (**p = 0,057, r = -0,100**). Mit erhöhten Elastase 1-Werten treten somit erhöhte Amylasewerte auf (siehe hierzu Tabelle 48 und Diagramm 11).

**Tabelle 48: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Amylasewerten**

	Spearman-Rho					
	E_1			Einsuff		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Amylase	0,144	0,006	364	-0,100	0,057	364

**Diagramm 11: Amylasewerte in Abhängigkeit des exokrinen Pankreasinsuffizienzgrades (Variable „Einsuff“)**



Normale exokrine Pankreasfunktion  
E\_1 > 200 µg/g:  
n = 297; Mittelwert = 67,00 U/l; s = 42,046 U/l  
Eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion  
E\_1 100-200 µg/g:  
n = 43; Mittelwert = 72,43 U/l; s = 103,67 U/l  
Insuffiziente exokrine Pankreasfunktion  
E\_1 < 100 µg/g:  
n = 57; Mittelwert = 87,70 U/l; s = 178,232 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

#### 4.2.1.14 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholinesterasewerten (CHE)

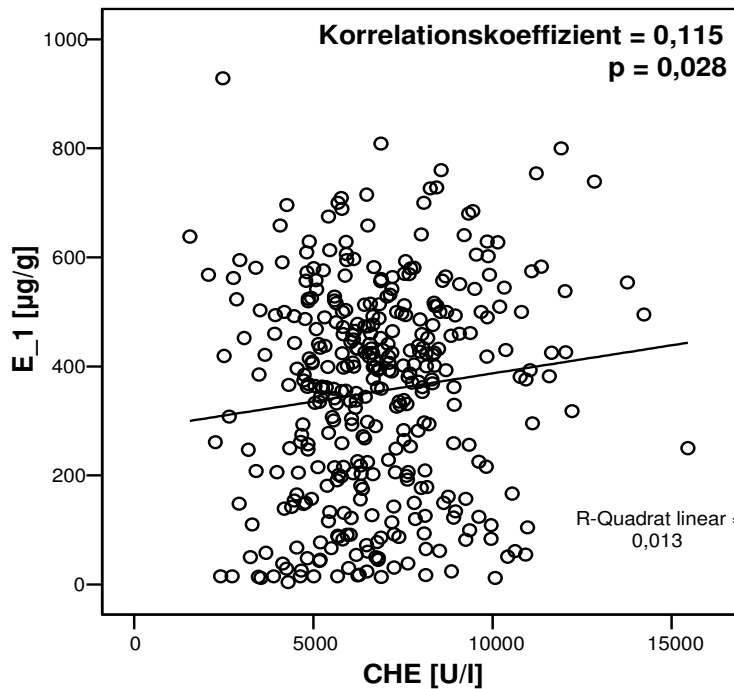
In der Korrelation nach Pearson ließ sich für die absoluten Elastase 1-Werte („E\_1“) eine signifikante Beziehung mit den CHE-Werten nachweisen (**p = 0,028; r = 0,115**). Erhöhte Elastase 1-Werte treten in Zusammenhang mit erhöhten CHE-Werten auf (siehe hierzu Diagramm 12).

Zwischen dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz und den CHE-Werten konnte jedoch in der Korrelation nach Spearman-Rho kein statistischer Zusammenhang gezeigt werden (**p = 0,165**). Bezüglich der absoluten Elastase 1-Werte („E\_1“) bestand ein signifikanter Zusammenhang (**p = 0,032, r = 0,112**); somit wurden auch hier hohe Elastase 1-Werte bei hohen CHE-Werten beobachtet (siehe hierzu Tabelle 49).

**Tabelle 49: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Werten und dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) mit Cholinesterasewerten (CHE)**

	Spearman-Rho					
	E_1			Einsuff		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
CHE	0,112	0,032	366	-0,073	0,165	366

Diagramm 12 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Cholinesterasewerten (CHE)



CHE-Werte: n = 366

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

#### 4.2.1.15 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Transaminasewerten (AST, ALT)

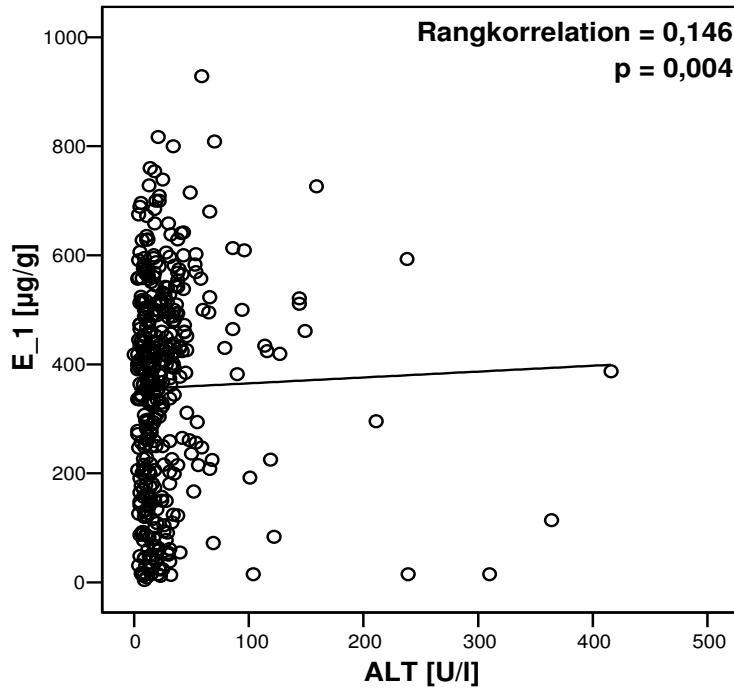
Die ALT steht errechnet mit der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman-Rho mit den absoluten Elastase 1-Werten (Variable „E\_1“) in hochsignifikantem Zusammenhang (**p = 0,004, r = 0,146**). Dies konnte bei den Pankreasinsuffizienzgraden („Einsuff“) jedoch nicht ganz eindeutig nachvollzogen werden (**0,069, r = -0,092**); (siehe hierzu Tabelle 50 und Diagramm 13).

Bei der AST ergab sich ebenso ein hochsignifikantes Ergebnis für den Zusammenhang der absoluten Elastase 1-Werte mit den AST-Werten (**p = 0,003, r = 0,152**). Auch die verschiedenen Pankreasinsuffizienzgrade („Einsuff“) waren signifikant mit den AST-Werten korreliert (**p = 0,03, r = -0,110**); (siehe hierzu Tabelle 50Tabelle 50 und Diagramm 14). Dies bedeutet, dass hohe Elastase 1-Werte mit hohen Transaminasewerten einhergehen.

**Tabelle 50: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Transaminasewerten**

	Speaman-Rho					
	E_1			Einsuff		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
ALT	0,146	0,004	391	-0,092	0,069	391
AST	0,152	0,003	391	-0,110	0,030	391

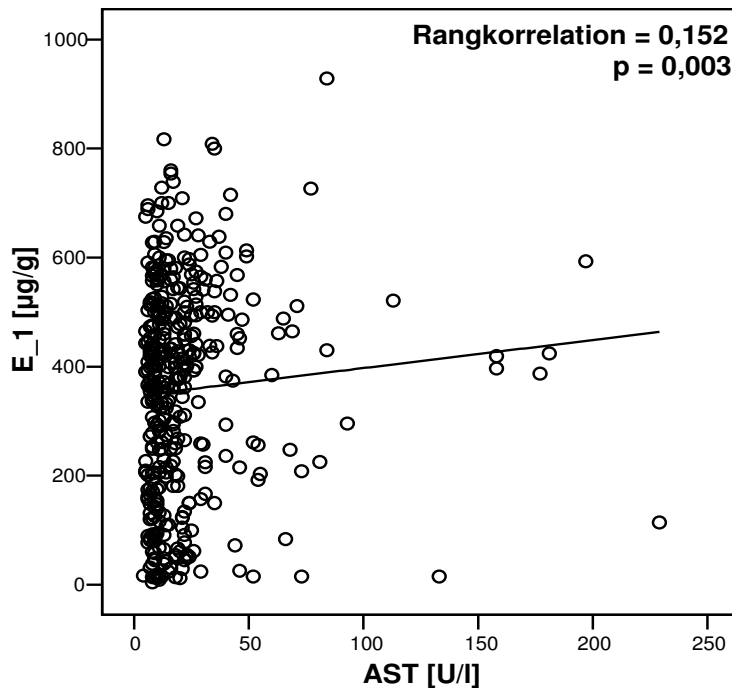
**Diagramm 13: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und ALT-Werten**



ALT-Werte: n = 391

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

Diagramm 14 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und AST-Werten



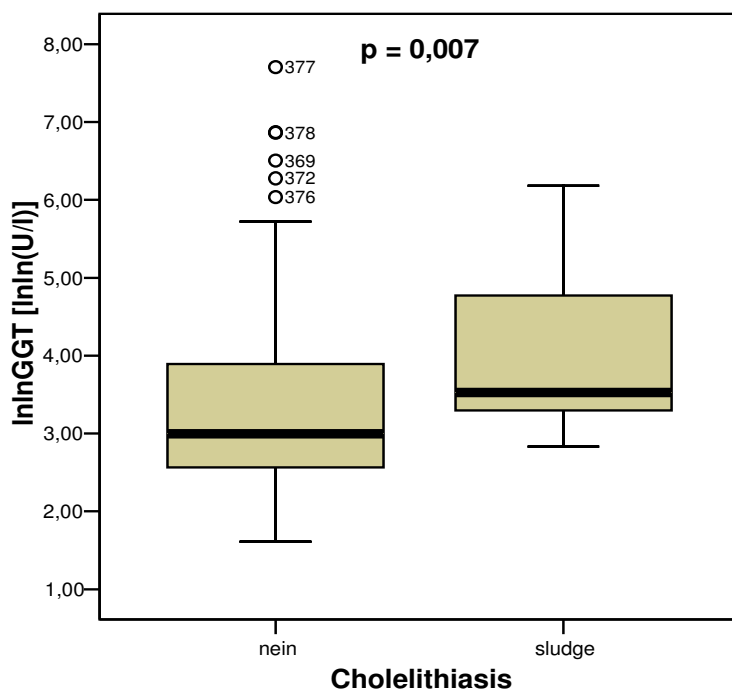
AST-Werte: n = 391

- Die eingezeichnete Gerade zeigt die Regressionsgerade.
- Die Kreise entsprechen den Datenpunkten.

#### 4.2.1.16 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und GGT-Werten

Vor statistischer Auswertung dieser Variablen erfolgte ein zweimaliges Logarithmieren der GGT-Werte, um eine Normalverteilung zu erreichen. Mit dem LSD-Test ergab sich im Rahmen einer Varianzanalyse für die Beziehung zwischen den beiden Parametern eine hohe statistische Signifikanz (**p = 0,007**). Es zeigte sich, dass bei Sludge das Risiko für erhöhte GGT-Werte steigt (siehe hierzu Diagramm 15). Weiterhin besteht beinahe ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Unterschied zwischen GGT-Werten bei Patienten mit Cholezystolithiasis und bei Patienten ohne Cholelithiasis (**p = 0,056**): Bei Cholezystolithiasis steigt das Risiko für erhöhte GGT-Werte (siehe hierzu Diagramm 16).

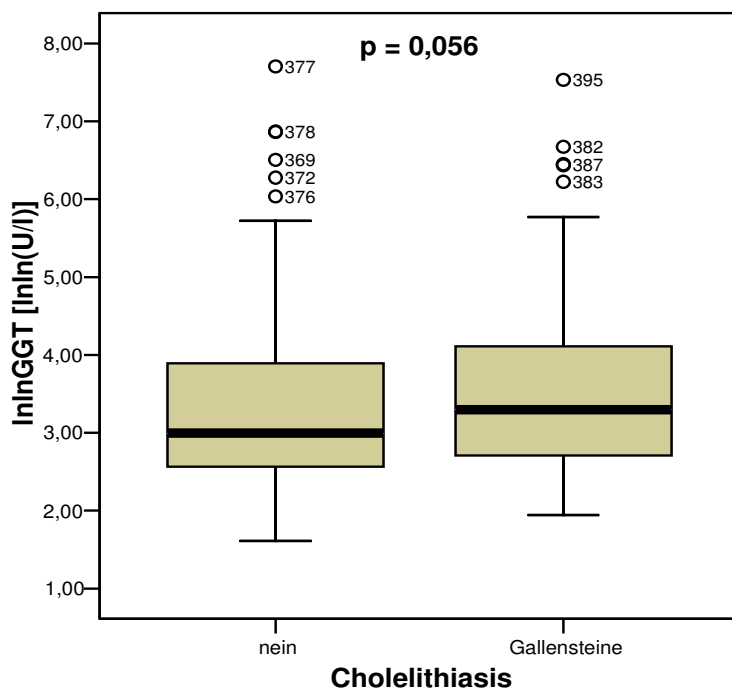
**Diagramm 15: Zusammenhang zwischen GGT-Werten und Sludge**



Keine Cholelithiasis:  
 n = 190; Mittelwert = 3,32 lnln(U/l); s = 1,104 lnln(U/l)  
 Sludge:  
 n = 13; Mittelwert = 4,14 lnln(U/l); s = 1,161 lnln(U/l)

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 16: Zusammenhang zwischen GGT-Werten und Gallensteinen**

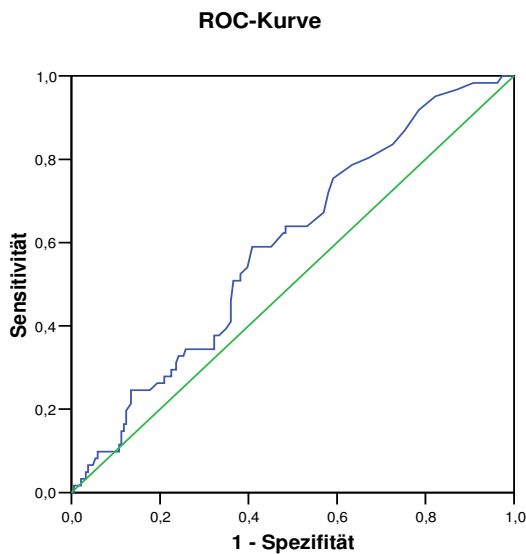


Keine Cholelithiasis:  
 n = 190; Mittelwert = 3,32 lnln(U/l); s = 1,104 lnln(U/l)  
 Gallensteine:  
 n = 126; Mittelwert = 3,54 lnln(U/l); s = 1,126 lnln(U/l)

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

Des Weiteren wurde eine ROC-Kurve erstellt und auf Signifikanz geprüft, um die Vorhersagekraft der metrischen Variablen GGT für Cholelithiasis zu prüfen (siehe hierzu Diagramm 17).

**Diagramm 17: ROC-Kurve der Vorhersagekraft von GGT-Werten für Cholelithiasis**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

GGT-Werte:  $n = 329$   
 Standardabweichung:  $s = 444,276$   
 Mittelwert:  $\bar{x} = 91,55 \text{ U/l}$

- Die ROC-Kurve stellt die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von den GGT-Werten dar.
- Die Vorhersagekraft der GGT-Werte zeigt sich in der Größe der Fläche zwischen der ROC-Kurve und der Diagonalen.

**Tabelle 51: Sensitivität und Spezifität der GGT-Werte als Vorhersage für Cholelithiasis**

Wenn GGT-Wert größer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezifität
23,50	0,590	0,452
24,50	0,590	0,435
25,50	0,590	0,419
26,50	0,590	0,409
27,50	0,541	0,398
28,50	0,525	0,382

Tabelle 51 zeigt, dass sich zum Beispiel bei einem GGT-Wert von ca. 27 U/l mit einer Sensitivität von ca. 59% und eine Spezifität von ca. 60% Cholelithiasis vorliegen würde. Die ROC-Kurve ergibt eine Signifikanz für die Vorhersagekraft der GGT für Gallensteine von  $p = 0,019$  (siehe hierzu Tabelle 52).

**Tabelle 52: Test der Vorhersagekraft von GGT-Werten für Gallensteine**

Fläche unter der Kurve	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,576	,032	0,019	0,514	0,639

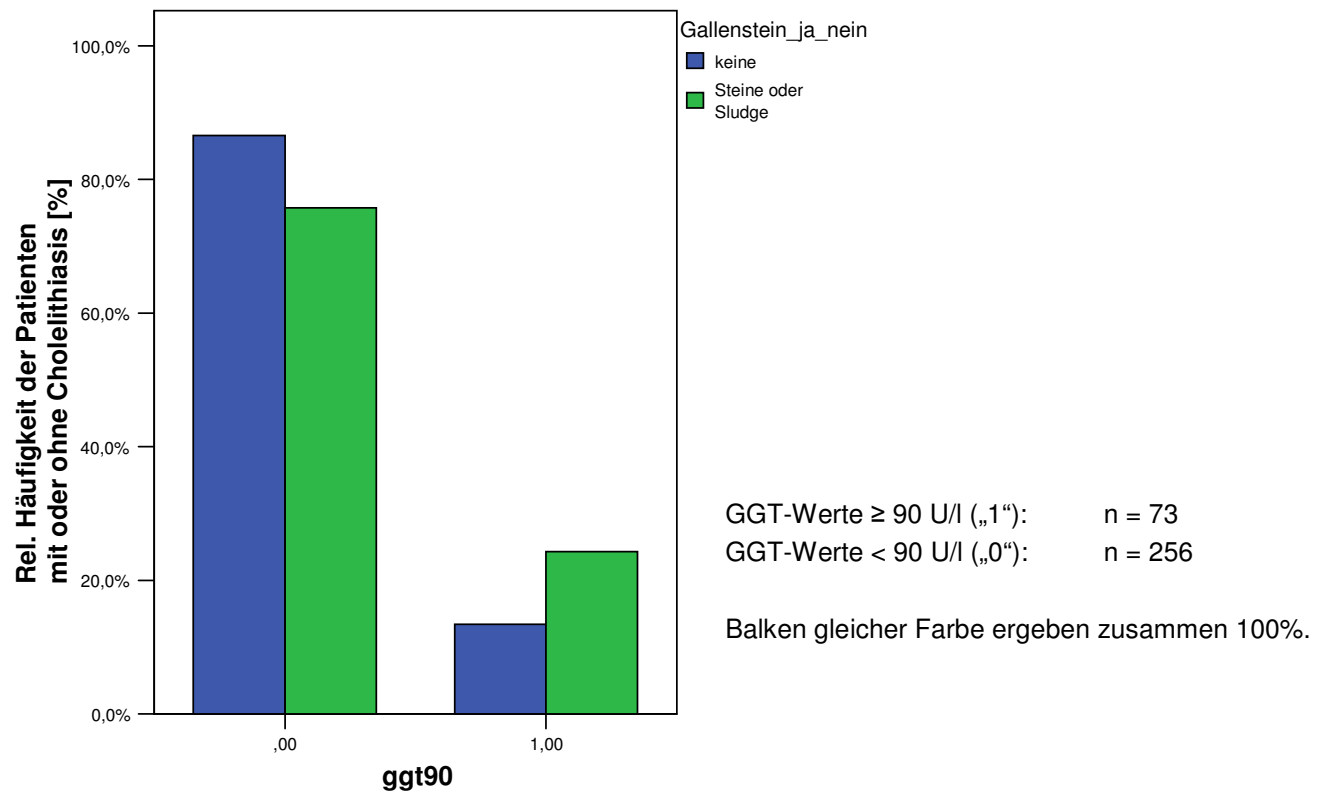
Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: GGT liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Bei einem GGT-Wert von  $\geq 90 \text{ U/l}$  können z.B. 22,2% der Gallensteinträger vorhergesagt werden (siehe hierzu Diagramm 18).

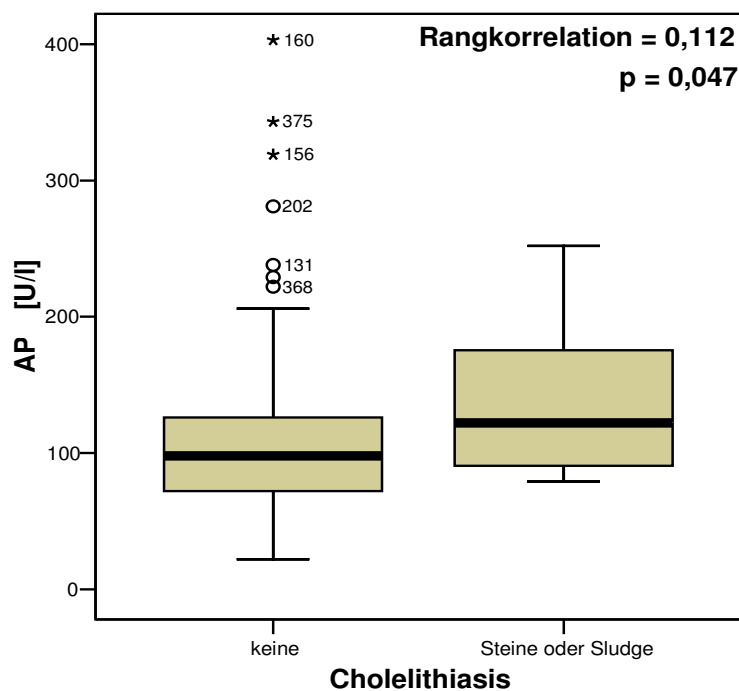
Diagramm 18: Vorhersage des Cholelithiasisanteils der Patienten mit GGT-Werten von  $\geq 90$  U/l



#### 4.2.1.17 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und AP-Werten

Nach Anwendung der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman stellte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,047$ ,  $r = 0,112$ ) zwischen Cholelithiasis und den AP-Werten heraus. Höhere AP-Werte gehen mit einem höheren Risiko für Gallensteine einher (siehe hierzu Diagramm 19).

**Diagramm 19: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und AP-Werten**



Keine Cholelithiasis:  
n = 190; Mittelwert = 141,19 U/l; s = 357,523 U/l  
Cholelithiasis:  
n = 139; Mittelwert = 134,08 U/l; s = 124,496 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

#### 4.2.1.18 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Bilirubinwerten

Zwischen dem Vorkommen von Gallensteinen und dem Parameter Bilirubin konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,913$ ); (siehe hierzu Tabelle 53).

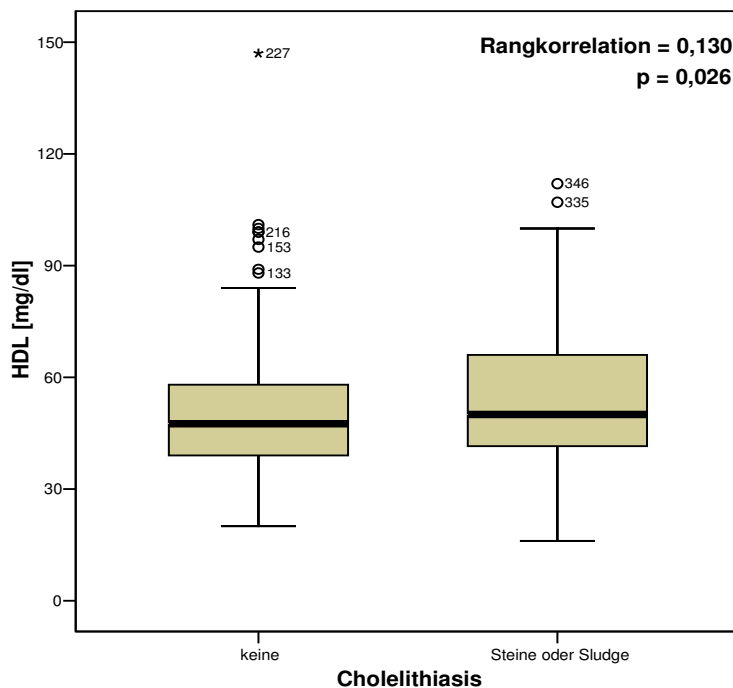
**Tabelle 53: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Bilirubinwerten**

			Gallenstein21
Spearman-Rho	BILIRUBIN	Korrelationskoeffizient	-0,006
		Sig. (2-seitig)	0,913
		N	314

#### 4.2.1.19 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und HDL-Werten

Bei den Behandelten konnte in der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman-Rho ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,026$ ,  $r = 0,130$ ), d. h. mit steigenden HDL-Werten steigt das Risiko für Cholelithiasis (siehe hierzu Diagramm 20).

**Diagramm 20: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und HDL-Werten**



Keine Cholelithiasis:

n = 190; Mittelwert = 51,41 mg/dl; s = 20,826 mg/dl

Cholelithiasis:

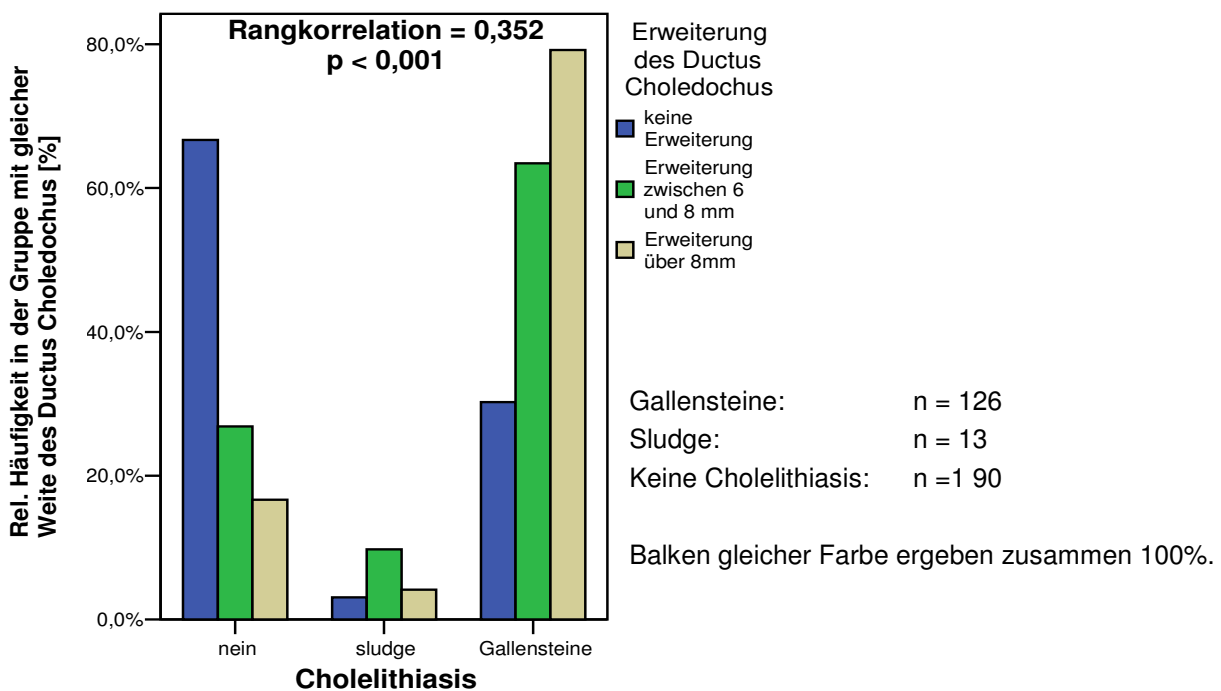
n = 139; Mittelwert = 54,72 mg/dl; s = 17,927 mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

#### 4.2.1.20 Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Durchmesser des Ductus Choledochus

Zwischen dem Parameter „Gallensteine“ und dem Durchmesser des Ductus Choledochus ergab sich folgender Zusammenhang: Im Chi-Quadrat-Test ergab sich eine Signifikanz von **p = 0,000000011** (siehe hierzu Diagramm 21 und Anhang: Tabelle 76). Somit nimmt der Durchmesser des Ductus Choledochus bei Cholelithiasis höchst signifikant zu [**Korrelation nach Spearman-Rho: p < 0,001, r = 0,352**]; (siehe hierzu Diagramm 20 und Anhang Tabelle 77)].

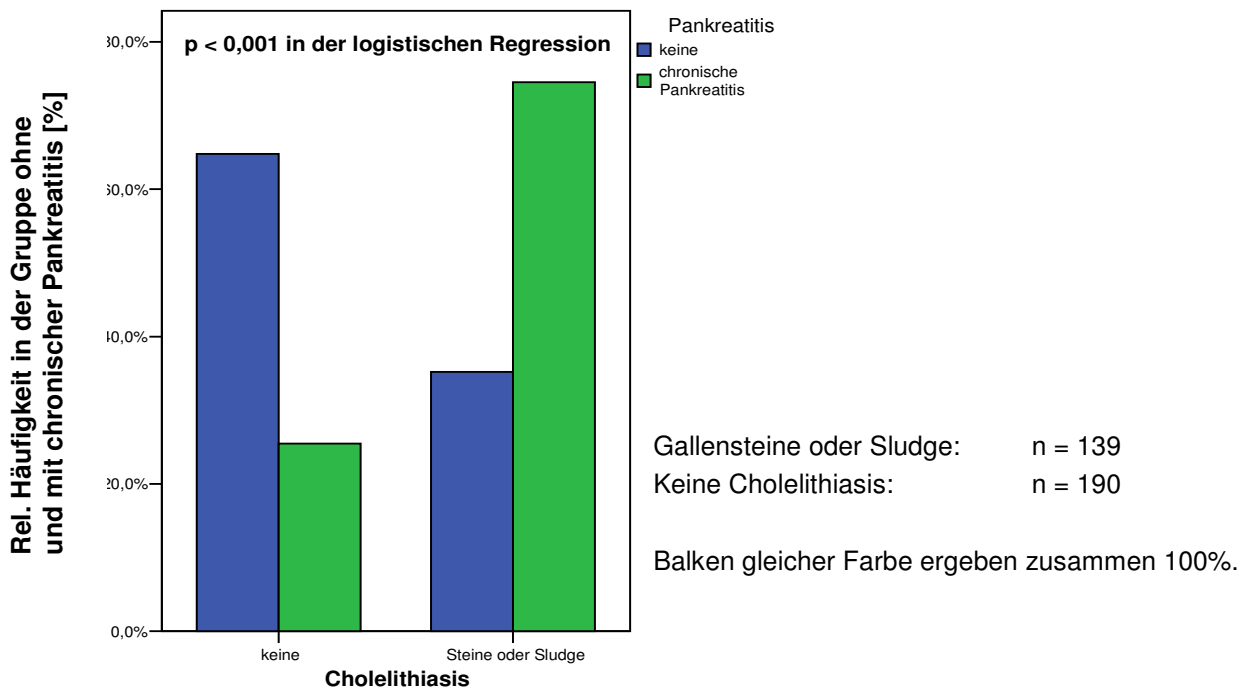
**Diagramm 21: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Weite des Ductus Choledochus**



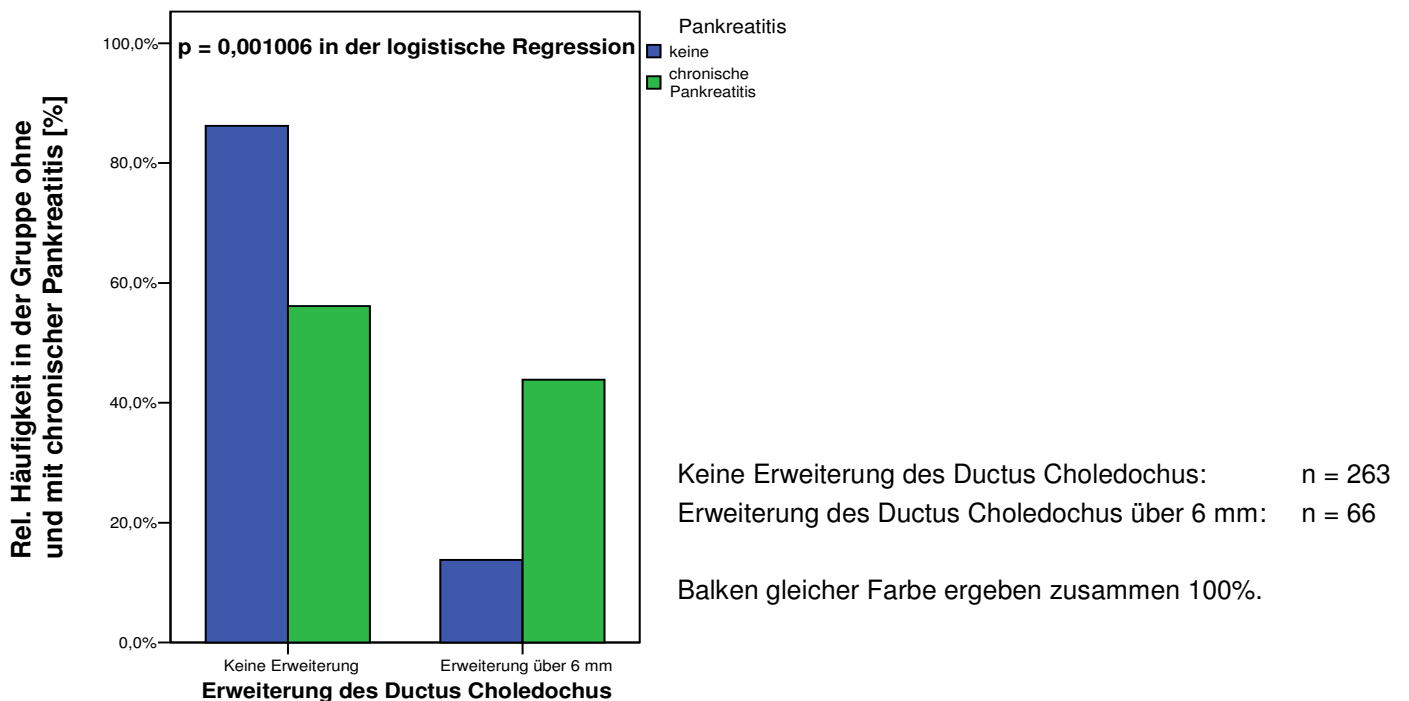
#### 4.2.1.21 Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und den Parametern Cholelithiasis und Weite des Ductus Choledochus

Mit der logistischen Regression wurde ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und der chronischen Pankreatitis entdeckt ( $p = 0,000058$ ). Hiernach erhöht sich das Risiko bei Cholelithiasis um den Faktor  $\text{Exp}(B) = 4,134$  an einer chronische Pankreatitis erkrankt zu sein (siehe hierzu Diagramm 21 und Anhang: Tabelle 78). Weiterhin ergab sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erweiterung des Ductus Choledochus auf über 6 mm und dem Vorkommen der chronischen Pankreatitis ( $p = 0,001006$ ). Das Risiko für eine diagnostizierte chronische Pankreatitis steigt bei einer Erweiterung des Ductus Choledochus auf über 6 mm um den Faktor  $\text{Exp}(B) = 3,186$  (siehe hierzu Diagramm 22 und Anhang: Tabelle 78).

**Diagramm 22: Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis**



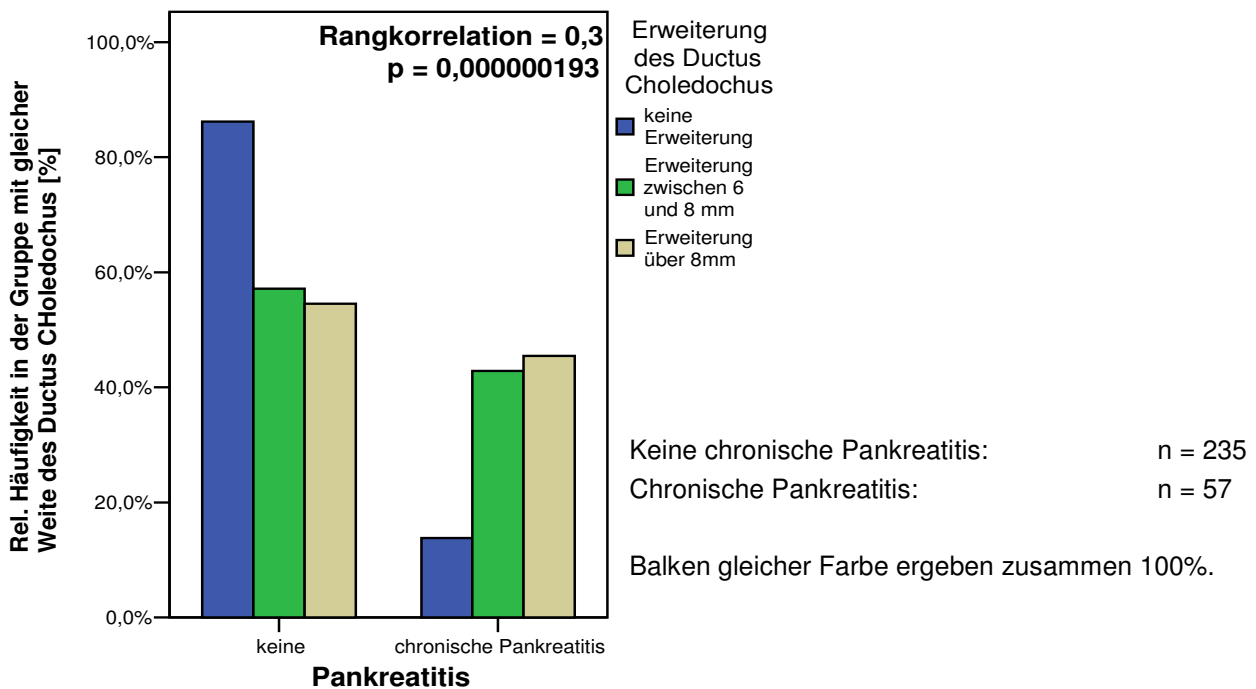
**Diagramm 23: Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und der Weite des Ductus Choledochus in der logistischen Regression**



Weiterhin wurde der hochsignifikante Zusammenhang zwischen der Dilatation des Ductus Choledochus und der chronischen Pankreatitis auch mit der Korrelation nach Spearman ( $p = 0,000000193$ ,  $r = 0,3$ ) und mit einer zweiseitigen asymptotischen

Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ( $p = 0,000002063$ ) bestätigt. Je stärker die Erweiterung des Ductus Choledochus ist, umso mehr erhöht sich das statistische Risiko für eine chronische Pankreatitis (siehe hierzu Diagramm 23 und Anhang: Tabelle 79, Tabelle 80).

**Diagramm 24: Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und der Weite des Ductus Choledochus in der Rangkorrelation nach Pearson**



#### 4.2.1.22 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und BMI-Werten

Entgegen der klinischen Erwartung fand sich kein Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und dem BMI ( $p = 0,985$ ); (siehe hierzu Tabelle 54).

**Tabelle 54: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und BMI-Werten**

			Gallenstein21
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	-0,001
		Sig. (2-seitig)	0,985
		N	248

#### 4.2.2 Ergebnisse bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Da die meisten Patienten unserer Studie bereits mit Lipidsenkern behandelt worden sind und dadurch die Ergebnisse beeinflusst sein könnten, wurde für einige Frage-

stellungen nur das Kollektiv der unbehandelten Hyperlipidämiepatienten verwendet. Aus diesem Grund sind jedoch die Fallzahlen geringer, was die Zuverlässigkeit der statistischen Ergebnisse in Frage stellen könnte.

#### 4.2.2.1 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Auch bei den unbehandelten Hyperlipidämiepatienten ergab sich bei den absoluten Elastase 1-Werten kein Unterschied zwischen Patienten mit Hypercholesterinämie und Patienten mit anderen Hyperlipidämiediagnosen ( $p = 0,273$ ); (siehe hierzu Tabelle 55).

**Tabelle 55: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hypercholesterinämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Varianzen sind gleich	0,641	0,425	-1,100	147	0,273	-45,646	41,495	-127,65	36,358
	Varianzen sind nicht gleich			-1,007	42,381	0,320	-45,646	45,324	-137,09	45,797

Für die verschiedenen Grade der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) fand sich kein Unterschied ( $p = 0,434$ ); (siehe hierzu Anhang Tabelle 61).

#### 4.2.2.2 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischter Hyperlipidämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich für die absoluten Elastase 1-Werte (Variable „E\_1“) kein Unterschied zwischen Patienten mit gemischter Hyperlipidämie und Patienten mit anderen Hyperlipidämiediagnosen ( $p = 0,279$ ); (siehe hierzu Tabelle 56).

**Tabelle 56: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit unbehandelter Hyperlipidämie**

	E_1
Chi-Quadrat	1,173
Df	1
Asymptotische Signifikanz	0,279

Für die verschiedenen Grade der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) ergab sich ebenfalls kein Unterschied ( $p = 0,344$ ); (siehe hierzu Anhang: Tabelle 62).

#### 4.2.2.3 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und sonstigen Hyperlipidämiediagnosen bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Es fand sich im t-Test keine Beziehung zwischen den beiden Variablen „E\_1“ und „sonstige Hyperlipidämien“ ( $p = 0,635$ ); (siehe hierzu Tabelle 57).

**Tabelle 57: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und sonstigen Hyperlipidämien bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
E_1	Varianzen sind gleich	,114	,736	,475	147	,635	44,619	93,842	-140,836	230,073
	Varianzen sind nicht gleich			,432	4,23	,687	44,619	103,202	-235,876	325,113

Hinsichtlich des Grades der Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) fand sich keine Beziehung ( $p = 0,759$ ); (siehe hierzu Anhang Tabelle 63).

#### 4.2.2.4 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

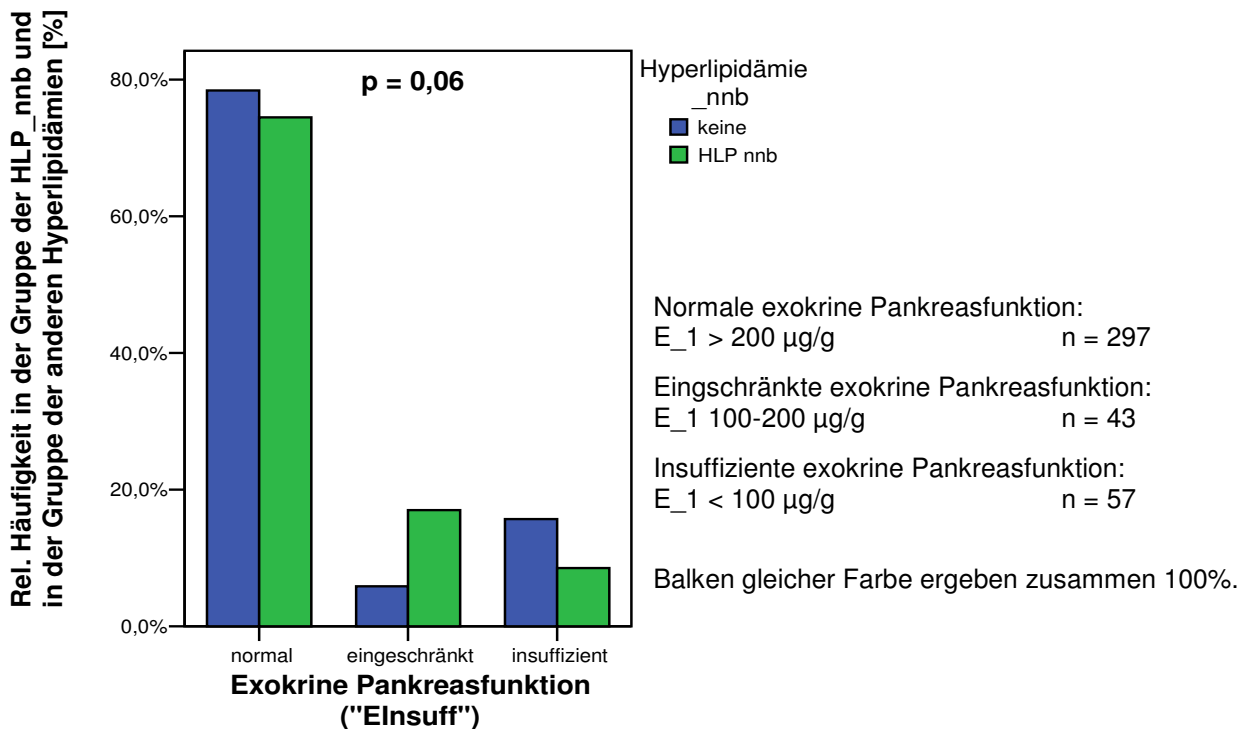
Im Kruskal-Wallis-Test konnte zwischen den absoluten Elastase 1-Werten (Variable „E\_1“) und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ keine Verbindung nachgewiesen werden ( $p = 0,435$ ); (siehe hierzu Tabelle 58).

**Tabelle 58: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

	E_1
Chi-Quadrat	0,609
Df	1
Asymptotische Signifikanz	0,435

Im Gegensatz dazu ergab sich bei den Pankreasinsuffizienzgraden („Einsuff“) beinahe ein signifikanter Zusammenhang mit  $p = 0,06$  (siehe hierzu Diagramm 24).

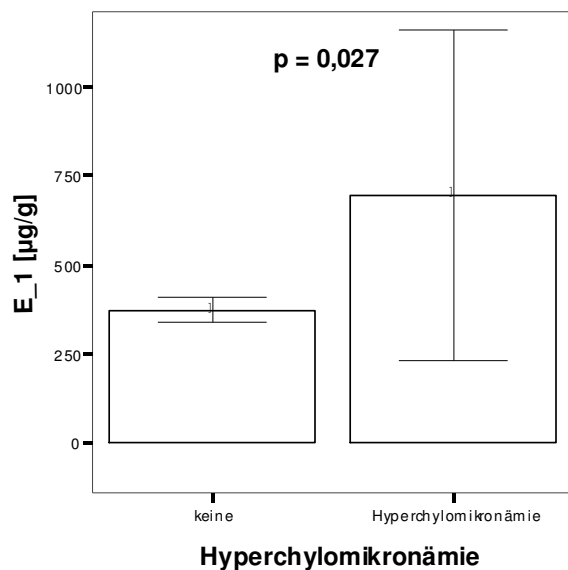
**Diagramm 25: Zusammenhang zwischen den Graden der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „Einsuff“) und der Variable „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**



#### 4.2.2.5 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Im t-Test ergab sich zwar eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,027$ , dennoch muss ein Zusammenhang zwischen absoluten Elastase 1-Werten und Hyperchylomikronämie aufgrund der geringen Fallzahl (n=3 bei Hyperchylomikronämie) in Frage gestellt werden (siehe hierzu Diagramm 25).

**Diagramm 26: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**



Fehlerbalken zeigen Mittelwert +/- 2,0 Standardfehler

Balken zeigen Mittelwerte

Keine Hyperchylomikronämie:  
n = 147; Mittelwert = 373,38 µg/g; s = 201,900 µg/g

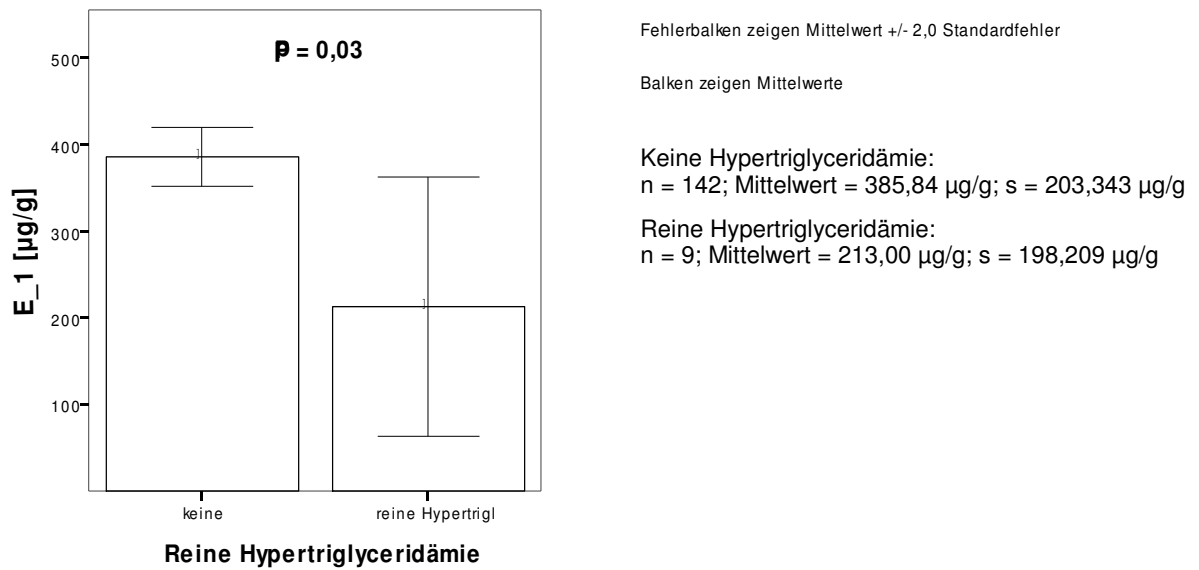
Hyperchylomikronämie:  
n = 2; Mittelwert = 696,50 µg/g; s = 329,098 µg/g

Hinsichtlich des Grades der exokrinen Pankreasinsuffizienz („EInsuff“) wurde keine Beziehung zu Hyperchylomikronämie beobachtet ( $p = 1,000$ ); (siehe hierzu Anhang: Tabelle 64).

#### **4.2.2.6 Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hypertriglyceridämie“ bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

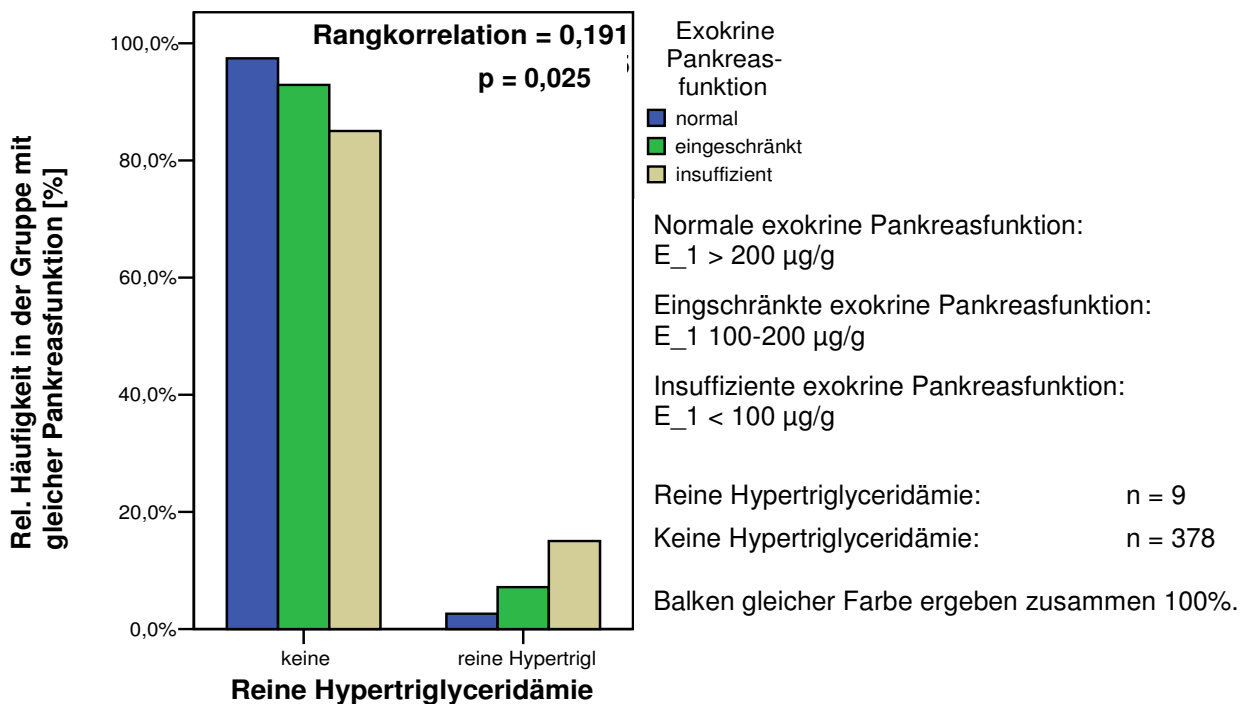
Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Elastase 1-Befunden und Hypertriglyceridämie bei nicht behandelter Hyperlipidämie stellte sich ein signifikanter Unterschied in den Elastase 1-Werten bei Patienten ohne und mit Hypertriglyceridämie heraus ( $p = 0,03$ ). Die Elastase 1-Mittelwerte sind bei Patienten mit Hypertriglyceridämie niedriger (213,0 µg/g), als bei Patienten mit anderen Hyperlipidämiediagnosen (385,84 µg/g); (siehe hierzu Diagramm 26).

**Diagramm 27: Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und „Hypertriglyceridämie“**



Bezüglich des Grades der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Einsuff“) ergab sich nach Anwendung der Korrelation nach Spearman ebenfalls, dass die Hypertriglyceridämiepatienten im Vergleich zu den an anderen Hyperlipidämietypen erkrankten Patienten einen erniedrigten Elastase 1-Wert aufweisen (**p = 0,025, r = 0,191**); (siehe hierzu Diagramm 27).

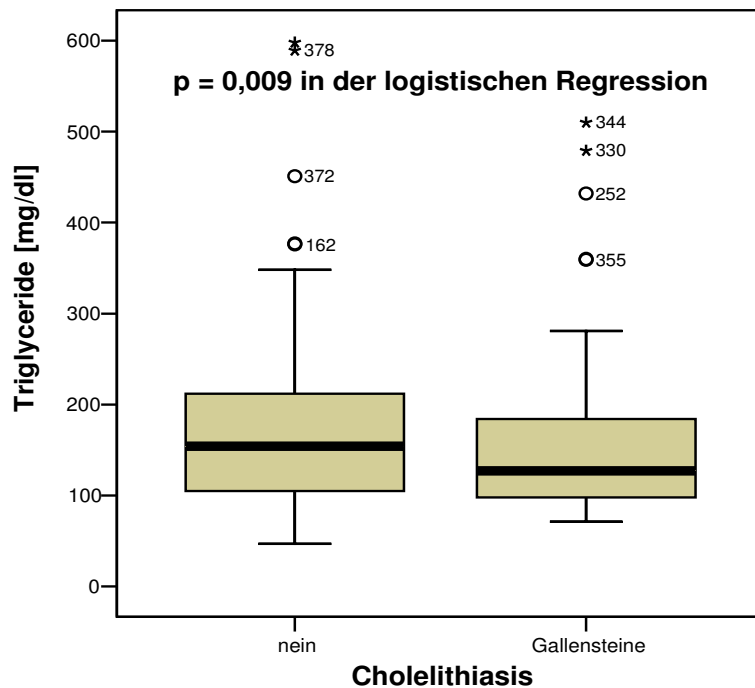
**Diagramm 28: Zusammenhang zwischen dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnsuff“) und „Hypertriglyceridämie“**



#### 4.2.2.7 Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Triglycerid-Werten bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Alle behandelten Hyperlipidämiepatienten, die Sludgepatienten und die cholezystektomierten Patienten blieben unberücksichtigt. In der logistischen Regression ergab sich ein höchst signifikanter Zusammenhang (**p = 0,009**). Der Faktor  $\text{Exp}(B)=0,982867$  zeigt, dass mit steigenden Triglyceridwerten das Risiko für Gallensteine sinkt (siehe hierzu Diagramm 28).

**Diagramm 29: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Triglyceridwerten bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**



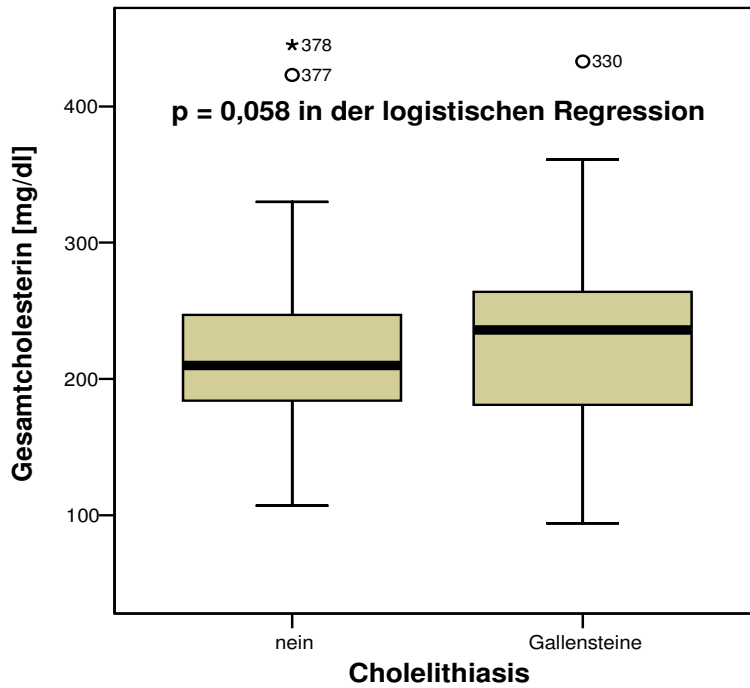
Keine Cholelithiasis:  
n = 69; Mittelwert = 182,45 mg/dl; s = 111,332 mg/dl  
Gallensteine:  
n = 49; Mittelwert = 167,53 mg/dl; s = 105,890 mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Percentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Percentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

#### 4.2.2.8 Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Gesamtcholesterin bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten

Hier wurden alle behandelten Hyperlipidämiepatienten, die Sludgepatienten und die cholezystektomierten Cholezystolithiasispatienten herausgefiltert. Mit der logistischen Regression wurde beinahe ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin und Gallensteinen beobachtet (**p = 0,058; Exp(B) = 1,051565**); (siehe hierzu Diagramm 29). Das Risiko für Gallensteine scheint folglich mit erhöhtem Gesamtcholesterin zu steigen ( $\text{Exp}(B) > 1$ ).

**Diagramm 30: Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Gesamtcholesterin bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**



Keine Cholelithiasis:

n = 69; Mittelwert = 218,48 mg/dl; s = 62,604 mg/dl

Gallensteine:

n = 49; Mittelwert = 227,47 mg/dl; s = 62,415 mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methode

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine umfangreiche Analyse einer klinisch wichtigen Fragestellung bearbeitet. Bei der wissenschaftlichen Diskussion werden Ergebnisse prospektiver Studien im Allgemeinen höher bewertet als retrospektive Analysen. Da viele Fragestellungen aber kaum oder gar nicht prospektiv bearbeitet werden können, stellen retrospektive Analysen dennoch ein unverzichtbares Werkzeug für die medizinische Forschung dar [LORENZ 1981].

Retrospektive Studien sind aus verschiedenen Gründen umstritten. Im Gegensatz zu prospektiven Studien, bei denen ein größerer Anteil der angestrebten Daten vollständig erfasst werden kann (meist 90-95%), ist bei retrospektiven Studien die Datenerfassung oft unvollständig, da es selbst in der bestgeführten Klinik nur eine fachgerichtete, nicht aber eine, an dem speziellen Problem orientierte, sachgerechte Dokumentation gibt. Weiterhin erfolgt die Zuordnung der Patienten zu Test- und Kontrollgruppen meist nicht nach dem Zufallsprinzip. Dies impliziert systematische Fehler, so genannte Bias. Somit stellt sich die Frage, ob sich Test- und Kontrollgruppen im statistischen Sinne wirklich unterscheiden. Idealerweise wird versucht, die bekannten Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen könnten (so genannte prognostische Faktoren), gleichmäßig auf Test- und Kontrollgruppe zu verteilen. Dies ist allerdings für bisher nicht bekannte prognostische Faktoren nicht möglich. Aus diesem Grund ist es immer noch umstritten, ob man die Methoden der Durchführung von geplanten Studien auf die Analysen retrospektiver Studien überhaupt anwenden darf [LORENZ 1981].

Retrospektive Studien haben aber gewichtige Vorteile. Sie sind ethisch nicht umstritten, da sie weder Heilversuche noch Humanexperimente darstellen [LINDENSCHMIDT et al. 1981]. Außerdem umfassen sie die Vergangenheit des Patienten und die bisherige medizinische Behandlung, wodurch der gegenwärtige Zustand des Patienten beeinflusst wird. Infolgedessen sollte auf die medizinische Vorgeschichte nicht verzichtet werden. Retrospektive Studien sind zeitlich und bezüglich des Umfangs nicht begrenzt und eine explorative Analyse kann vielfältig durchgeführt werden. Außerdem tritt kein Informationsverlust auf.

Der herausragende Vorteil ist jedoch, dass explorative Analysen retrospektiver Daten zu Hypothesen führen, die in prospektiven Studien validiert werden können. Hier sind

retrospektive Studien ein unverzichtbarer Anteil der klinischen Forschung. Schließlich sind in retrospektiven Studien die Daten schnell und kostengünstig zu erheben, wenn man eine bestimmte klinische Frage beantwortet wissen will [LORENZ 1981].

## 5.2 Ziele der Studie

Akute und chronische Pankreatitiden wurden bei Patienten mit einer Vielfalt von angeborenen Stoffwechselstörungen dokumentiert [SIMON et al. 2001]. Es ist allgemein akzeptiert, dass bestimmte Fettstoffwechselstörungen, wie z.B. die familiäre Hypertriglyceridämie, zu akuten Pankreatitiden führen können [FRIEDMANN et al. 2003, TOSKES et al. 1990, YADAV & PITCHUMONI 2003]. In der vorliegenden Arbeit geht es u.a. um die Frage, ob ständig erhöhte Serumlipide, insbesondere Triglyceride, neben einer akuten Pankreatitis auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz im Sinne einer chronischen Pankreatitis verursachen können.

Des Weiteren ist von Interesse, inwiefern eine Beziehung zwischen Hyperlipidämien und Gallensteinvorkommen besteht, denn manche Studien lassen vermuten, dass z.B. erhöhte Serumcholesterinspiegel eine verstärkte Cholesterinanreicherung der Gallenflüssigkeit verursachen, und somit zu verstärkter Bildung von Gallensteinen führen kann [PORSCH-OZÇÜRÜMEZ et al. 2001].

Darüber hinaus sollte der Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis näher beleuchtet werden, da dieser Zusammenhang kontrovers diskutiert wird. Einige Autoren sind der Überzeugung, dass Sludge und Gallensteine keine Bedeutung für die Entstehung der chronischen Pankreatitis haben [BERNARD et al. 1991, GRENDALL et al. 1989, DIMAGNO et al. 1993], obwohl sie in der Lage sind akute Pankreatitiden zu verursachen [LEVY 2002, SARASWAT et al. 2004, VENNEMAN et al. 2003, KELLY et al. 1982, JONES et al. 1987, VAN BRUMMELEN et al. 2003, OHLSSON et al. 1991]. Andere Autoren postulieren, dass biliärer Sludge und Gallensteine mögliche Ursachen einer Stenose und Obstruktion der Papilla Vateri sein könnten, welche die Ursache chronischer Pankreatitiden sein dürfte. Für diese Annahme spricht, dass bei Patienten mit Cholezystolithiasis ein pathologisches Pankreatogramm häufiger als bei anderen Patienten beobachtet wird [TANARSKY et al. 1997, AXON et al. 1979, VAN BRUMMELEN et al. 2003]. Weiterhin deutet die 2002 von HARDT et al. durchgeführte Studie zur klinischen Wertigkeit der fäkalen Elastase 1-Konzentration im Stuhl auf einen Zusammenhang zwischen der chronischen Pankreatitis und Cholelithiasis hin. Es wurde u.a. eine Korrelation zwischen chronischen

Veränderungen im Ductus Pankreaticus, Mikrolithiasis und Papillenstenose postuliert. Außerdem berichten einige Studien an Autopsiematerial, dass die Prävalenz der chronischen Pankreatitis bei Gallensteinpatienten viel höher liegt als bei Patienten ohne Cholelithiasis [DOERR 1964, OLSEN 1978, SCHMITZ-MOORMANN et al. 1981]. Ebenfalls wurde beobachtet, dass häufig rezidivierende akute Pankreatitiden zu einem Gewebeerumbau und zu Abnahme des exokrinen und endokrinen Pankreasgewebes führen. So wie häufig rezidivierende akute Pankreatitiden autoimmun, genetisch, durch Obstruktion oder durch verschiedene Noxen, wie z.B. Hyperlipidämie, bedingt sein können, können folglich auch die chronischen Pankreatitiden durch diese Noxen verursacht werden [STEER et al. 1995, YADAV & PITCHUMONI 2003, CAVALLINI et al. 1996]. Dieser Hypothese liegt auch die 2001 von ETEMAD und WHITCOMB vorgeschlagene Klassifikation zu Grunde, die die chronische Pankreatitis nach den ätiologischen Hauptrisikofaktoren einteilt (TIGAR-O Risikofaktorklassifikationssystem Version 1.0) [ETEMAD & WHITCOMB 2001]:

- I. **T**oxisch metabolische Ursachen
- II. **I**diopathisch
- III. **G**enetisch
- IV. **A**utoimmun
- V. Chronische Pankreatitis verursacht durch **r**ezidivierende schwere akute Pankreatitiden
- VI. Chronische Pankreatitis bedingt durch **O**bstruktion

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1 Elastase 1-Werte und Hyperlipidämie**

Unzählige Studien haben sich bereits mit der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis beschäftigt [WITTEL et al. 2006, PERIDES et al. 2005, DENG et al. 2005]. Hyperlipidämien wurden als mögliche Ursache bisher allerdings nicht untersucht.

Bei der Beurteilung der hier vorgelegten Ergebnisse muss bedacht werden, dass ein systematischer Fehler insofern vorliegen kann, als sich die meisten der an der Studie teilnehmenden Patienten in Behandlung mit Lipidsenkern befanden und bei jenen, die unbehandelt blieben, in der Regel weniger schwere Formen der Hyperlipidämie vorlagen. Des Weiteren liegt eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie in der DRG-Verschlüsselung der Hyperlipidämiendiagnosen. Da diese stark von der Kompetenz und der Genauigkeit der Mitarbeiter abhängt, ist es fraglich, ob die Diagnosen immer

medizinisch korrekt verschlüsselt worden sind. Ferner könnte ein Fehler in der Selektion der Patienten entstanden sein, da nur Patienten mit einem bereits dokumentierten fäkalen Elastase 1-Befund in die Studie aufgenommen wurden und der fäkale Elastase 1-Test zur Abklärung gastrointestinaler Beschwerden eingesetzt wird. Allerdings muss erwähnt werden, dass die Indikation für den fäkalen Elastase 1-Test in der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen sehr großzügig gestellt wird, da in diesem Zentrum der Test mitentwickelt wurde. So ist bei den ursprünglich 1381 Patienten, die während des Zeitraums der Studie durch eine Hyperlipidämiediagnose aufgefallen sind, bei 397 Patienten die Messung der fäkalen Elastase 1 durchgeführt worden.

Sowohl die Beziehung zwischen Hypertriglyceridämie und chronischer Pankreatitis als auch die Beziehung zwischen chronischer und akuter Pankreatitis wurden schon sehr lange kontrovers diskutiert. Da man davon ausgeht, dass die Hypertriglyceridämie eine Ursache für die akute Pankreatitis ist [FRIEDMANN et al. 2003, TOSKES et al. 1990, KIMURA et al. 1996, HOFBAUER et al. 1996, YADAV & PITCHUMONI 2003], wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt und ebenfalls auf einen Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis geprüft. Zum einen wurden die Pankreatit Diagnosen aus den bildgebenden Verfahren, zum anderen die exokrine Pankreassekretionsleistung (Elastase 1-Test) als Grundlage zur Beurteilung des Zustands der Drüse verwendet. Unter Verwendung der Daten aller an der Studie beteiligten Patienten wurde beinahe ein signifikanter Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Hypertriglyceridämie gefunden ( $p = 0,079$ ). Bei größerer Fallzahl hätte sich wahrscheinlich eine statistische Signifikanz eingestellt. Schließt man für diese Fragestellung nur die nicht behandelten Hyperlipidämiepatienten ein, so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang für die absoluten Elastasewerte ( $p = 0,03$ ). Es zeigte sich ebenfalls, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Elastase 1-Werten, die nach den Graden der exokrinen Pankreasinsuffizienz eingeteilt wurden und der nicht therapierten Hypertriglyceridämie besteht ( $p = 0,025$ ): Bei Hyperlipidämiepatienten mit Hypertriglyceridämie besteht also häufiger eine exokrine Pankreasinsuffizienz als bei den Patienten aus dem übrigen Kollektiv. Somit scheint ein Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und exokriner Pankreasinsuffizienz zu bestehen, was am ehesten durch eine zugrunde liegende chronische Pankreatitis erklärt werden kann. Bei den unbehandelten Hyperlipidämiepatienten mit der Diagnose „Hyperlipidämie nicht näher bezeichnet“ ergab sich mit den Elastase 1-Werten beinahe ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,06$ ). Bei höheren Fallzahlen würde sich wahrscheinlich eine Signifikanz einstellen, so dass auch bei dieser Diagnose eine Beziehung zu einer Pankreasschädi-

gung zu bestehen scheint. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass bei Cholelithiasispatienten eine Korrelation der Abnahme der exokrinen Pankreasfunktion (Elastase 1-Test) mit einer zunehmenden Pankreaslipomatose besteht ( $P = 0,033$ ,  $r = -0,205$ ). Dies deutet auf eine Abnahme der exokrinen Sekretionsleistung bei Pankreaslipomatose hin.

Bei der Hyperlipidämiediagnose „Hyperchylomikronämie“ fand sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Elastase 1-Werten der Patienten mit Hyperchylomikronämie und den Elastase 1-Werten der anderen Hyperlipidämiepatienten. Da diese Diagnose in unserer Studie jedoch nur dreimal vorkommt, ist dieses Ergebnis nicht klinisch relevant.

Die zu folgernde These eines kausalen Zusammenhangs zwischen Fettstoffwechselstörungen und chronischer Pankreatitis wurde bereits von anderen Autoren formuliert. In einem Review, in dem verschiedene klinische, biochemische und genetische Charakteristika der akuten und der chronischen Pankreatitis abgehandelt wurden, kamen SIMON et al. u. a. zu dem Erkenntnis, dass hereditäre Hyperlipidämien eine mögliche Ursache für rezidivierende Pankreatitiden sein können [SIMON et al. 2001]. Des Weiteren wird in einem Fallbericht, veröffentlicht von TRUNINGER et al. 2006, von zwei Brüdern berichtet, bei denen die Diagnose Hyperlipidämie Typ I und familiäres Chylomikronämiesyndrom, bei Ausschluss anderer möglicher genetischer Ätiologien der chronischen Pankreatitis, gestellt wurde. Bei beiden waren rezidivierende akute Pankreatitiden dokumentiert, während sich allerdings nur bei einem eine chronische Pankreatitis entwickelte. TRUNINGER et al. gehen dennoch davon aus, dass das familiäre Chylomikronämiesyndrom zu chronischer Pankreatitis führen kann [TRUNINGER et al. 2006].

### **5.3.2 Leber, Gallenblase und Gallenwege**

Es gilt als allgemein bekannt, dass eine Hypertriglyceridämie eine Steatosis Hepatis induzieren kann [MILLER JP 2000, CHEN et al. 2006, ADAMS et al. 2006]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie erneut bestätigt werden. Es ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridwerten und Steatosis Hepatis ( $p = 0,001$ ).

Weiterhin konnten Beziehungen zwischen dem Vorkommen von Gallensteinen und klinisch-chemischen Parametern hergestellt werden: Es ist bekannt, dass eine obstruktive Gallenwegserkrankung mit erhöhten GGT-Werten in Beziehung steht [PRAT et al. 1999, PENG et al. 2005]. PENG et al. veröffentlichten 2005 eine Studie, in der sie

feststellten, dass ein GGT-Spiegel von über 90 U/l eine 1:3 Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Gallensteinen bedeutet. Die ROC-Kurve, die zum Vergleich unserer Studie mit der von PENG et al. erstellt wurde, ergab bei einem Cut-off-point bei dem GGT-Wert 90 U/l eine Chance von etwa 1:4, bei einem GGT-Wert von über 90 U/l Cholelithiasis zu diagnostizieren. Allerdings wurden in PENGs Studie nur Patienten mit akuter Gallenblasenerkrankung aufgenommen und in unserer Studie nur Patienten mit Hyperlipidämie, unabhängig von Vorbefunden am Gallengangssystem.

Außerdem wurde ein Trend für den Zusammenhang zwischen der alkalischen Phosphatase und Cholelithiasis dokumentiert ( $p = 0,082$ ). Hiernach häuft sich die Diagnose Cholelithiasis bei erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase. Bei höherer Fallzahl könnte dieser Trend signifikant werden. Dieser Sachverhalt wird von einer Studie von PRAT et al. untermauert. Ihre Studie über die Vorhersage von Gallengangssteinen umfasste 880 Patienten, also mehr als das Doppelte der vorliegenden Studie. Des Weiteren zeichnete sich das Patientenkollektiv von PRAT et al. durch bereits aufgetretene biliäre Symptome aus. Sie fanden eine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen erhöhter alkalischer Phosphatase und Gallengangssteinen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  [PRAT et al. 1999].

Zwischen Cholelithiasis und der Dilatation des Ductus Choledochus bestand in der vorliegenden Untersuchung mit  $p < 0,001$  ein höchst signifikanter Zusammenhang. PRAT et al. beschrieben ebenfalls eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  [PRAT et al. 1999].

Des Weiteren wurde eine signifikante Beziehung zwischen HDL und Gallensteinen beobachtet ( $p = 0,026$ ;  $r = 0,130$ ). Hiernach könnte ein erhöhter HDL-Spiegel mit einer vermehrten Gallensteinbildung einhergehen. Allerdings gibt es andere Studien, die einen genau entgegengesetzten Zusammenhang vermuten lassen. THIJS et al. führten 1990 eine Studie zum Vorkommen von Gallensteinen und den dazugehörigen Serumlipidspiegeln durch. Dabei fanden sie heraus, dass erhöhte Triglyceride und erniedrigtes HDL in Verbindung mit Gallensteinen stehen [THIJS et al. 1990]. VÖLZKE et al. veröffentlichten 2005 eine Studie, die ergab, dass sich das Gallensteinrisiko bei Patienten mit hohem BMI bei erniedrigtem HDL-Serumspiegel erhöhte. Allerdings erhöhte sich bei Patienten mit niedrigem bis normalem BMI das Risiko für Gallensteine bei höheren HDL-Werten. Die Studie von VÖLZKE et al. umfasste in der Grundgesamtheit im Gegensatz zu unserer keine Hyperlipidämiepatienten, sondern erfasste die Normalbevölkerung [VÖLZKE et al. 2005]. THIJS et al. beschrieben keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Cholelithiasis [THIJS et al. 1990]. In unserer Studie

bestand ebenfalls keine Verbindung zwischen erhöhtem BMI und dem Vorkommen von Gallensteinen.

Zwischen dem Parameter Elastase 1 und Gallensteinen konnte keine Beziehung festgestellt werden ( $p = 0,390$ ). Es gibt mehrere Gründe hierfür: Zum einen spielt der retrospektive Charakter unserer Studie eine große Rolle, denn aufgrund der retrospektiv ausgewerteten Befunde, wie z.B. der bildgebenden Diagnostik, insbesondere der Sonographiebefunde war die Definition der chronischen Pankreatitis inhomogen. Ein möglicher Grund für die fehlende Korrelation zwischen den Elastase 1-Werten und der Cholelithiasis könnte die Tatsache sein, dass die fäkale Elastase 1 erst ab mäßigen bis ausgeprägten, d. h. für eine chronische Pankreatitis charakteristischen Veränderungen im Ductus Pancreaticus abfällt. Es können also noch normale Werte der fäkalen Elastase 1 bei mäßigen Gangveränderungen auftreten [HARDT et al. 2002, LANKISCH et al. 1998, DOMINGUEZ-MUNOZ et al. 1995]. Im Gegensatz zu der fehlenden Korrelation mit den Elastase 1-Werten konnte nämlich ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gallensteinen und dem Befund „chronische Pankreatitis“ aus der bildgebenden Diagnostik hergestellt werden ( $p = 0,000058$ ). Hiernach erhöht sich das Risiko für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis bei Cholelithiasis um das 4,134-fache. Außerdem wurde eine hochsignifikante Beziehung zwischen der Diagnose „chronische Pankreatitis“ und der Erweiterung des Ductus Choledochus beobachtet ( $p = 0,001006$ ). Bei einer Erweiterung des Ductus Choledochus auf über 6 mm steigt das Risiko für eine chronische Pankreatitis um das 3,186-fache. Dieses Ergebnis steht im Einklang zur 2001 von HARDT et al. durchgeführten Studie zur chronischen Pankreatitis und Gallensteinen. In dieser Studie wurden allerdings als Grundgesamtheit Patienten mit Gallensteinen oder Cholezystektomie aufgenommen, während sich in unserer Studie die Grundgesamtheit der eingeschlossenen Patienten durch eine Hyperlipidämiediagnose auszeichnet. Dennoch wird durch die aktuelle Studie die These, dass Cholelithiasis eine potentielle Ursache der chronischen Pankreatitis (bei Hyperlipidämiepatienten) ist, eindrucksvoll untermauert.

In einigen Untersuchungen über Patienten mit Hypertriglyceridämie wurde festgestellt, dass diese Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Gallensteinen haben [EINARSSON et al. 1975, AHLBERG et al. 1979]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei höheren Triglyceridwerten ein geringeres Risiko für Gallensteine festgestellt. Da in unserer Studie ausschließlich Hyperlipidämiepatienten miteinbezogen wurden, könnte dies bedeuten, dass bei den Patienten mit niedrigerem Triglyceridspiegel andere Lipoproteine erhöht waren, die im Vergleich ein größeres

Risiko für Gallensteine darstellen. Wir fanden z.B. einen Trend, dass für Patienten mit erhöhtem Gesamtcholesterin ein höheres Risiko für Gallensteine besteht ( $p = 0,058$ ). Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Resultaten der Studie von PORSCH-OZÇÜRÜMEZ et al., die den lithogenen Index der Gallenflüssigkeit durch Fluvastatin und somit durch Erniedrigung des Gesamtcholesterinspiegels senken konnten [PORSCH-OZÇÜRÜMEZ et.al. 2001].

Weiterhin wurde ein Unterschied zwischen Cholezystektomierten und Gallenstein-trägern beobachtet. Die Cholezystektomierten haben einen hochsignifikant niedrigeren BMI ( $p = 0,006$ ). Die Ursache hierfür könnte sein, dass die Patienten nach der Cholezystektomie ihren Lebensstil umstellten und sich kalorienbewusster, d.h. fettarmer ernährten.

### **5.3.3 Pankreas**

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Elastase 1-Befunden und der Pankreasatrophie gefunden ( $p = 0,04$ ). Bei Pankreasatrophie wurden niedrigere Elastase 1-Werte festgestellt, was klinisch zu erwarten war. Diese Korrelation wurde sowohl für hohe als auch für niedrige Elastase 1-Werte bestätigt. Je weniger Pankreasgewebe vorhanden ist, desto niedriger ist auch die quantitative Elastase 1-Produktion. Ein mögliches diagnostisches Kriterium bei der chronischen Pankreatitis ist die Pankreasatrophie [BOLONDI et al. 1989, WACHTEL & MILLER 2005].

Des Weiteren fand sich ein Trend für eine Beziehung zwischen HDL- und Elastase 1-Werten ( $p = 0,059$ ), wonach erhöhte Elastase 1-Werte mit erhöhten HDL-Werten einhergehen. Da dies ein unerwartetes Ergebnis ist und da in der Literatur keine ähnlichen Zusammenhänge zu finden sind, müssen hierzu weitere Studien erfolgen, um diese Beziehung zu bestätigen.

Darüber hinaus fand sich ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen hochnormalen Elastase 1- und GGT-Werten ( $p = 0,004$ ;  $r = 0,147$ ). Erhöhte GGT-Werte stehen in unserer Studie mit erhöhten Elastase 1-Werten in Beziehung. Dies erschien unerwartet, da mit erhöhten Cholestaseparametern mit einer fallenden exokrinen Sekretionsleistung des Pankreas gerechnet werden müsste. Für diesen unerwarteten Zusammenhang fand sich in der Literatur ebenfalls keine Bestätigung. Auch hier werden prospektive Studien zur Untermauerung dieser Beobachtung notwendig sein.

Zwischen den AP-Werten und den Elastase 1-Werten ergab sich ein Trend ( $p = 0,054$ ), dass sich auch im Bereich niedriger Elastase 1-Werte die AP-Werte erhöhen. Dies konnte auch so erwartet werden. Denn bei chronischer Cholestase, die als Folge einer

Cholelithiasis in Beziehung mit der Pathogenese der chronischen Pankreatitis stehen kann, finden sich häufig auch erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase [FUSAI et al. 2006]. Gefunden wurde diese Beziehung allerdings nur für die absoluten Elastase 1-Werte und nicht für die nach Pankreassekretionsleistungsstufen zusammengefassten Werte, was die klinische Relevanz dieses Ergebnisses in Frage stellt. Da in der Literatur kein Hinweis auf diesen Zusammenhang gefunden werden kann, sollte eine prospektive Studie zur Klärung dieser Beobachtung durchgeführt werden.

Ein weiterer höchstsignifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Serumlipase und den Elastase 1-Werten beobachtet werden ( $p < 0,001$ ), was sowohl die hohen, als auch die niedrigeren Elastase 1-Werte betrifft. Die Lipase erniedrigt sich mit den Elastase 1-Werten. Ähnlich zeigte sich, dass sich die Amylasewerte mit den Elastase 1-Werten erniedrigen ( $p = 0,006$ ). Dies erklärt sich bei länger bestehender chronischer Pankreatitis durch zunehmenden Verlust der Azinuszellfunktion, was neben der Abnahme der Sezernierung von Elastase 1 und anderen proteolytischen Enzymen auch eine Abnahme der Sekretion von Lipase und Amylase bewirkt [DIMAGNO et al. 1993, DIMAGNO et al. 1973]. Derselbe Sachverhalt zeigte sich auch bei einer neueren Studie von CARRIÈRE et al. über die Sekretion der Verdauungsenzyme bei chronischer Pankreatitis. Auch sie fanden im Vergleich zu gesunden Individuen bei schwerer chronischer Pankreatitis eine signifikante Erniedrigung der Lipase- und Amylasewerte im Serum [CARRIÈRE et al. 2005].

Zwischen der fäkalen Elastase 1 und den Cholinesterasen ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,028$ ). Erhöhte Elastase 1-Werte gehen mit erhöhten Cholinesterasewerten einher. Dies kann als Zeichen eines gesteigerten Metabolismus interpretiert werden, wie er bei Hyperlipoproteinämiepatienten vorkommen kann [CUCUIANU et al. 1975].

Weiterhin zeigte sich, dass erhöhte Transaminasewerte mit erhöhten Elastase 1-Werten in Zusammenhang stehen ( $p = 0,004$  bei ALT;  $p = 0,003$  bei AST). Es konnte in der Literatur keine Quelle gefunden werden, die Vergleichbares berichtet, so dass zur Bestätigung dieser Beobachtung weitere Studien durchgeführt werden sollten.

## 6 Zusammenfassung

Seit langem ist bekannt, dass Fettstoffwechselstörungen, insbesondere die familiäre Hypertriglyceridämie, akute Pankreatitiden auslösen können. Allgemein war jedoch die Rolle der Fettstoffwechselstörungen bezüglich der Entwicklung der chronischen Pankreatitis unklar. Auch wurde die Bedeutung der Cholelithiasis bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis kontrovers diskutiert, obwohl es allgemein unstrittig ist, dass akute Pankreatitiden durch Gallensteine oder Sludge ausgelöst werden. Seit kurzem ist mit dem fäkalen Elastase 1-Test ein neuer indirekter Test zur Messung der exokrinen Pankreasfunktionsleistung auf dem Markt, der Studien, die in diese Richtung zielen, vereinfacht. Zusammen mit den bildgebenden Verfahren, wie dem CT, dem MRT, der ERCP und der Sonographie wurden in der vorliegenden Arbeit die Veränderungen, die durch Cholelithiasis und Fettstoffwechselstörungen am Pankreas verursacht werden könnten, untersucht. Mit Auswertung der Daten von Bildgebung sowie hepatobiliären Parametern und Pankreasfunktionsparametern, die über einen Zeitraum von vier Jahren erhoben wurden, wurde analysiert, in welchem Zusammenhang Hyperlipidämie-, Gallengangs- und Pankreaserkrankungen stehen. Es ergab sich eine Anzahl von 397 Patienten, von denen die Daten für die vorliegende Arbeit retrospektiv erhoben und anschließend statistisch ausgewertet wurden. Zugelassen wurden nur Patienten mit mindestens einer Hyperlipidämie-Diagnose und mindestens einem fäkalen Elastase 1-Befund.

Bei 42,2% der Patienten, die einen Oberbauchsonographiebefund aufwiesen, zeigte sich Cholelithiasis in Form von Gallensteinen oder Sludge. Bei 19% wurde durch die bildgebenden Verfahren eine chronische Pankreatitis diagnostiziert. Hier bestand, gemessen am fäkalen Elastase 1-Test, bei 10,8% eine eingeschränkte (100-200 µg/g) und bei 14,4% eine insuffiziente exokrine Pankreasfunktion (< 100 µg/g).

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der reinen Hypercholesterinämie, der gemischten Hyperlipidämie und den sonstigen Hyperlipidämien mit der chronischen Pankreatitis gefunden. Wohl aber stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Elastase 1-Werten von unbehandelten Hypertriglyceridämiepatienten und den unbehandelten, an anderen Hyperlipidämien erkrankten Patienten heraus. Die Elastase 1-Mittelwerte waren niedriger bei Patienten mit Hypertriglyceridämie (213,0 µg/g) als bei Patienten mit anderen Hyperlipidämiediagnosen (385,84 µg/g); ( $p = 0,03$ ). Weiterhin zeigte sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Zunahme der

exokrinen Pankreasinsuffizienz und der nicht behandelten Hypertriglyceridämie besteht ( $p = 0,025$ ), so dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Hyperlipidämiepatienten mit Hypertriglyceridämie häufiger war als bei Patienten mit anderen Hyperlipidämiediagnosen. Folglich scheint ein Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und exokriner Pankreasinsuffizienz zu bestehen, was sich am ehesten durch eine zugrunde liegende chronische Pankreatitis erklären lässt.

Wir fanden weiterhin einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und chronischer Pankreatitis, die mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert wurde. Das Risiko für eine chronische Pankreatitis stieg bei Cholelithiasis um das 4,134-fache. Auch war die Beziehung zwischen erweitertem Ductus Choledochus und den mit bildgebenden Verfahren diagnostizierten chronischen Pankreatitiden hoch signifikant. Das Risiko für die chronische Pankreatitis stieg bei einer Erweiterung auf über 6 mm um das 3,186-fache. Die These, dass Gallensteine mit einer chronischen Pankreatitis (bei Hyperlipidämiepatienten) assoziiert sind, wurde durch die vorliegende Studie aussagekräftig bestärkt.

Darüber hinaus fanden wir bei den unbehandelten Hyperlipidämiepatienten eine Tendenz für einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und dem Vorkommen von Gallensteinen, was darauf schließen lässt, dass ein erhöhter Serumcholesterinspiegel in Beziehung zur Entstehung von Cholelithiasis steht.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie:

1. dass eine chronische Pankreatitis offenbar doch mit Hypertriglyceridämien in Zusammenhang steht,
2. dass außerdem die Möglichkeit besteht, dass Gallensteine oder Sludge entgegen offizieller Lehrmeinung eine Ursache chronischer Pankreatitiden sein können
3. dass Gallensteine mit einem erhöhten Cholesterinspiegel verknüpft sein können.

Wegen des retrospektiven Charakters der Studie, der die Aussagekraft eingeschränkt, sollten weitere prospektive Studien zur Bestätigung der Ergebnisse folgen.

## 7 Summary

It has long been known that lipopathy, in particular familial hypertriglyceridemia, can trigger episodes of acute pancreatitis. In general, however, it was unclear which role the lipid metabolism disorder played in the development of chronic pancreatitis. Moreover, the significance of cholelithiasis in the development of pancreatitis was discussed controversially, although it is generally undisputed that episodes of acute pancreatitis are triggered by gallstones or sludge. Only recently on the market is the fecal elastase 1 test, a new indirect test for performance evaluation of the exocrine pancreatic function, simplifying clinical trials which address this subject. In the work presented, changes in the pancreas caused by cholelithiasis and lipopathy were examined with the aid of imaging techniques such as CT, MRT, ERCP and sonography. By evaluating the data from the images, together with hepatobiliary parameters and parameters of pancreatic function, recorded over a period of 4 years, the relationship between hyperlipidemia and disorders of the bile duct and pancreas was analyzed. For the purpose of this study, data from a total of 397 patients was recorded retrospectively and then evaluated statistically. Only patients with at least one diagnosis of lipopathy and at least one positive fecal elastase 1 test were included.

In 42.2 % of patients with findings in the abdominal sonography, cholelithiasis was evident in form of gallstones or sludge. In 19 % chronic pancreatitis was diagnosed by imaging techniques. Here, the fecal elastase 1 test showed in 10.8 % a restricted pancreatic function (100-200  $\mu\text{g/g}$ ) and in 14.4 % an insufficient exocrine pancreatic function ( $< 100 \mu\text{g/g}$ ). No relationship was found between pure hypercholesterinemia, mixed hyperlipidemia and other forms of lipopathy with the chronic pancreatitis. However, a significant difference was revealed between the elastase 1 values in untreated hypertriglyceridemia patients and the untreated patients with other types of lipopathy. The mean value of elastase 1 was lower in patients with hypertriglyceridemia (213  $\mu\text{g/g}$ ) than in patients with other hyperlipidemia diagnoses (385.84  $\mu\text{g/g}$ ); ( $p = 0.03$ ). Furthermore, it was shown that a significant relationship exists between an increase in exocrine pancreas insufficiency and untreated hypertriglyceridemia such that an exocrine pancreas insufficiency in patients with hypertriglyceridemia was more common than in patients with other hyperlipidemia diagnoses. Consequently, there would appear to be a connection between hypertriglyceridemia and exocrine pancreas insufficiency, which is most likely explained by an underlying chronic pancreatitis. We also found a highly significant connection between cholelithiasis and chronic

pancreatitis diagnosed by imaging. The risk of chronic pancreatitis rose with cholelithiasis by 4.134 times. Furthermore, the relation between the dilated ductus choledochous and chronic pancreatitis exposed by imaging was highly significant. The risk of chronic pancreatitis rose with an increase of over 6 mm by 3.186 times. The theory that gallstones are associated with chronic pancreatitis was reinforced convincingly by this study.

Moreover, we found that in patients with untreated hyperlipidemia there tended to be a connection between raised cholesterol levels and the occurrence of gallstones which implies a relationship between raised levels of serum cholesterol and the development of cholelithiasis.

In conclusion, the study shows:

1. that chronic pancreatitis is indeed related to hypertriglyceridemia
2. that furthermore, contrary to expert opinion, it is possible that gallstones and sludge could be a cause of chronic pancreatitis
3. that gallstones could be linked to raised cholesterol levels.

Due to the retrospective nature of the study which limits its meaningfulness, further prospective studies will be necessary to substantiate the results.

Folgende Publikationen sind bisher auf der Grundlage der Daten dieser Dissertation veröffentlicht worden:

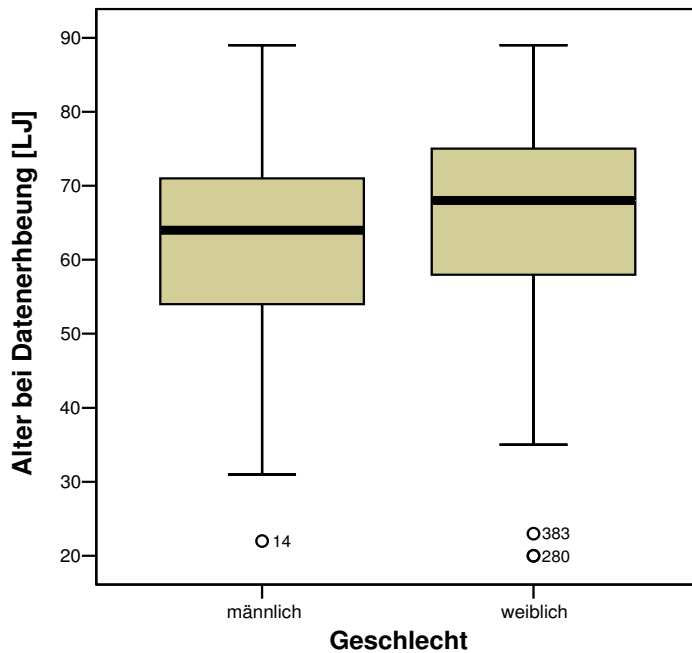
1. Klör HU, Hahn J, Ewald N, Bretzel RG, Hardt PD: Hepatobiliary And Pancreatic Findings In Patients With Hyperlipidemia. Poster und Vortrag im Rahmen des 2. Deutschen Atherosklerosekongresses, Münster, 21.-23. Sept. 2006.

# 8 Anhang

## 8.1 Diagramme

### 8.1.1 Personenangaben

Diagramm 31: Altersverteilung

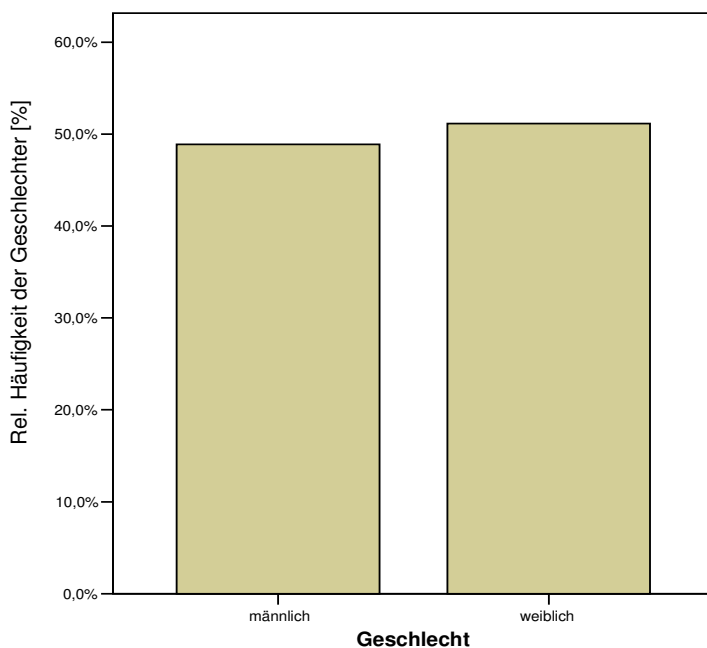


Männlich:  
n = 194; Mittelwert = 65,83 LJ; s = 12,515 LJ

Weiblich:  
n = 203; Mittelwert = 63,03 LJ; s = 12,832 LJ

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

Diagramm 32: Geschlechtsverteilung



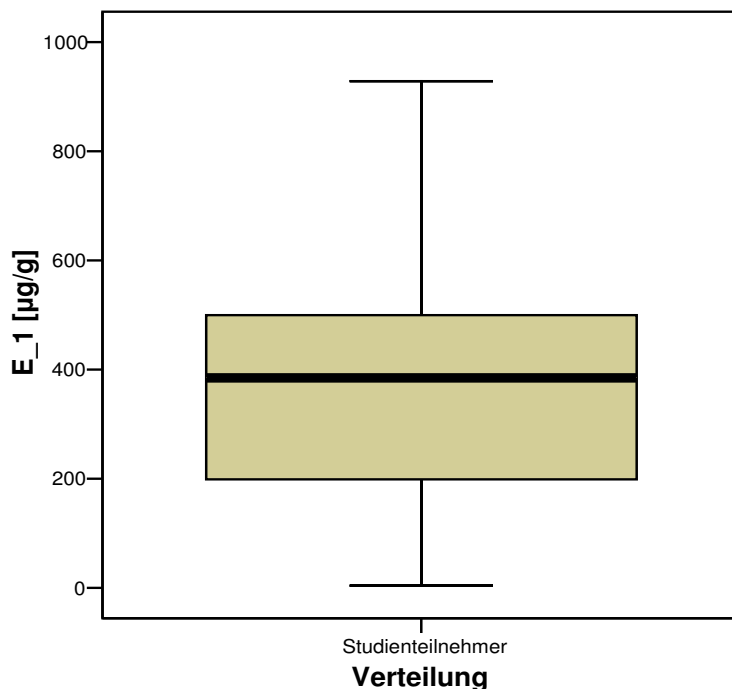
Männlich n = 194

Weiblich n = 203

Balken ergeben zusammen 100%.

## 8.1.2 Verteilung der Elastase 1-Werte

Diagramm 33: Verteilung der Elastase 1-Werte Pankreasinsuffizienz

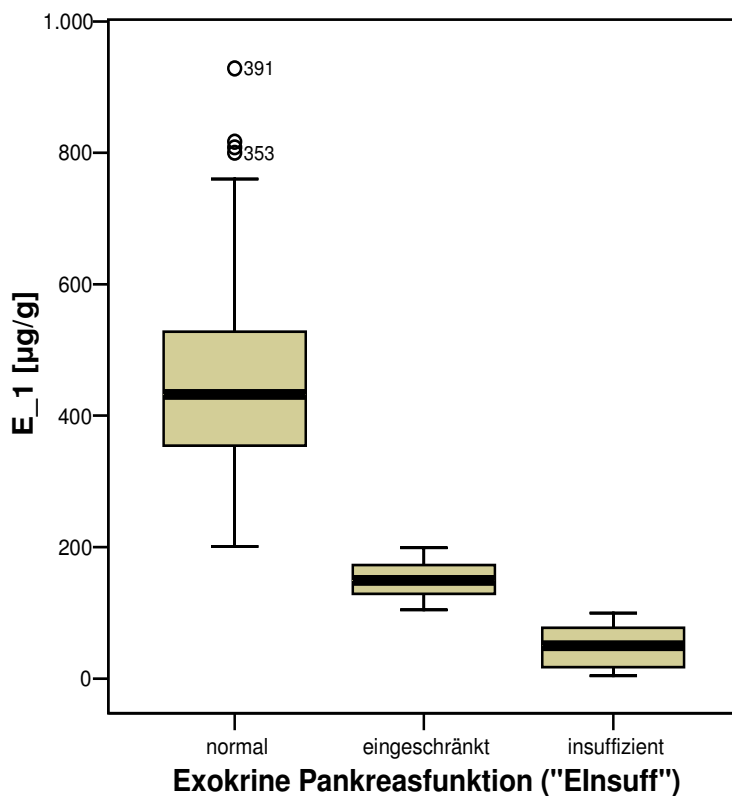


Studienteilnehmer:

$n = 397$ ; Mittelwert =  $355,11 \mu\text{g/g}$ ;  $s = 195,034 \mu\text{g/g}$

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

Diagramm 34: Verteilung der Elastase 1-Erstbefunde nach dem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnsuff“)



Normale exokrine Pankreasfunktion

$E_1 > 200 \mu\text{g/g}$ :

$n = 297$ ; Mittelwert =  $443,36 \mu\text{g/g}$ ;  $s = 137,212 \mu\text{g/g}$

Eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion

$E_1 100-200 \mu\text{g/g}$ :

$n = 43$ ; Mittelwert =  $150,95 \mu\text{g/g}$ ;  $s = 26,370 \mu\text{g/g}$

Insuffiziente exokrine Pankreasfunktion

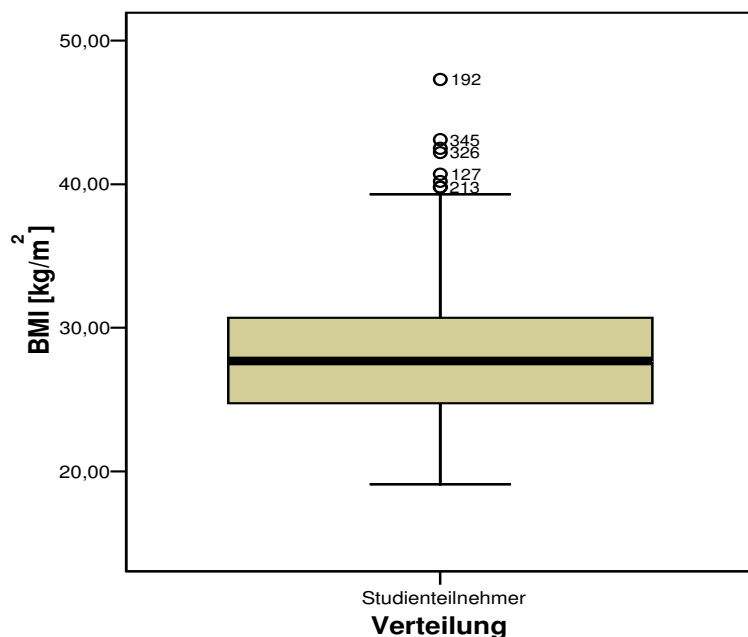
$E_1 < 100 \mu\text{g/g}$ :

$n = 57$ ; Mittelwert =  $49,79 \mu\text{g/g}$ ;  $s = 29,196 \mu\text{g/g}$

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

### 8.1.3 Verteilung der BMI-Werte

Diagramm 35: Verteilung der BMI-Werte

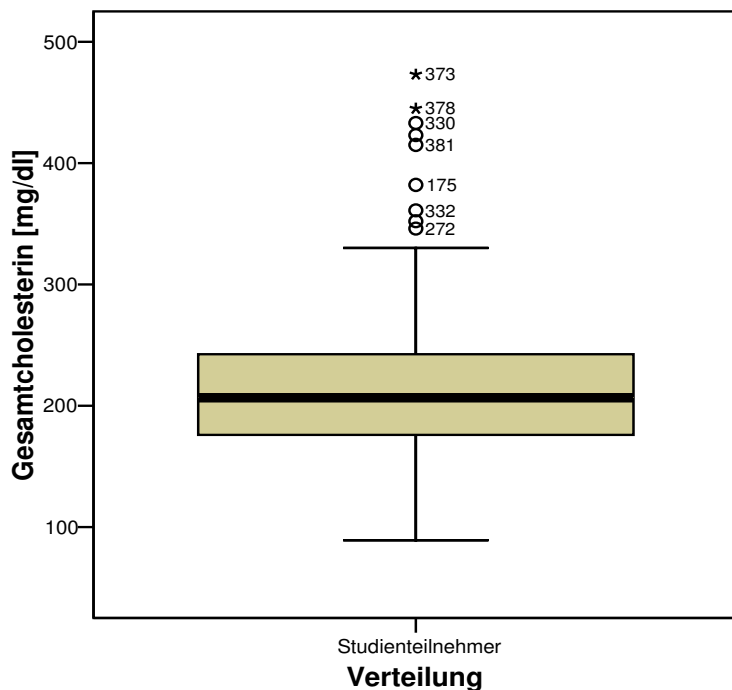


Studienteilnehmer:  
 $n = 283$ ; Mittelwert =  $28,21 \text{ kg/m}^2$ ;  $s = 4,826 \text{ kg/m}^2$

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

### 8.1.4 Verteilung der Lipidwerte

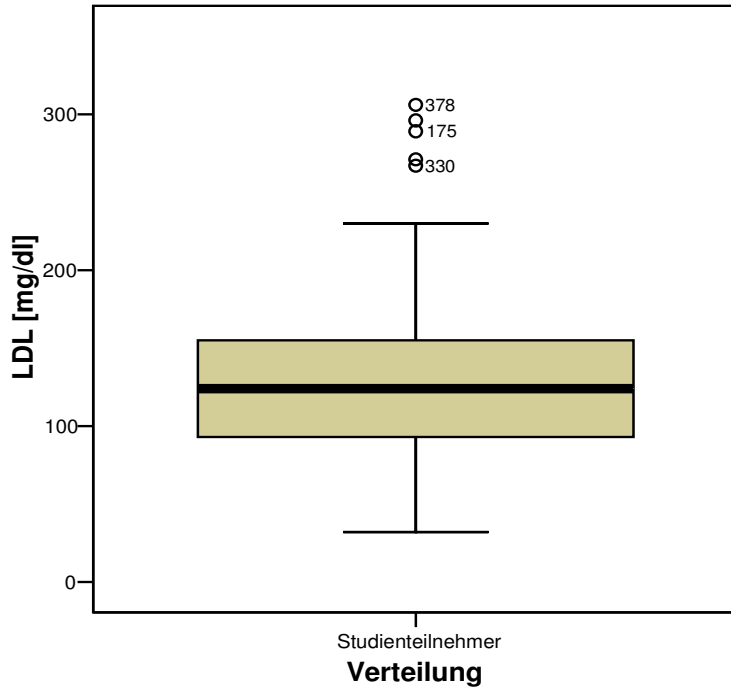
Diagramm 36: Verteilung der Gesamtcholesterinwerte



Studienteilnehmer:  
 $n = 368$ ; Mittelwert =  $211,76 \text{ mg/dl}$ ;  $s = 57,312 \text{ mg/dl}$

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 37: Verteilung der LDL-Werte**

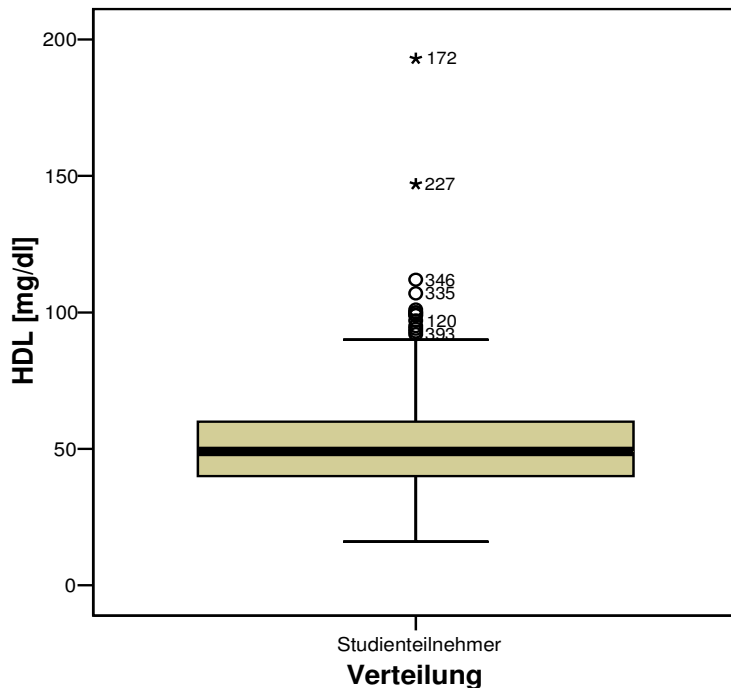


Studienteilnehmer:

$n = 342$ ; Mittelwert = 125,91 mg/dl;  $s = 45,018$  mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 38: Verteilung der HDL-Werte**

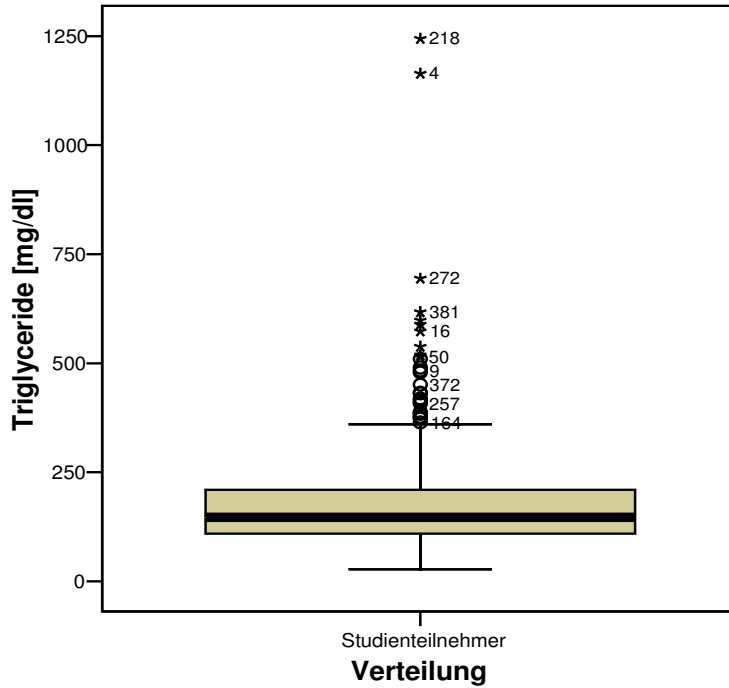


Studienteilnehmer:

$n = 343$ ; Mittelwert = 52,23 mg/dl;  $s = 19,331$  mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 39: Verteilung der Triglyceridwerte**



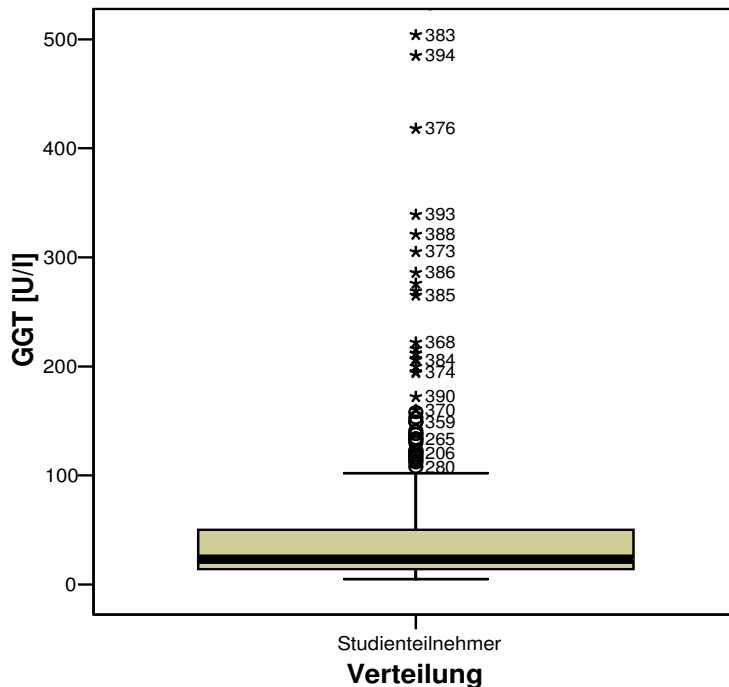
Studienteilnehmer:

n = 369; Mittelwert = 182,31 mg/dl; s = 129,251 mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

### 8.1.5 Verteilung der Cholestaseparameter

**Diagramm 40: Verteilung der GGT-Werte**

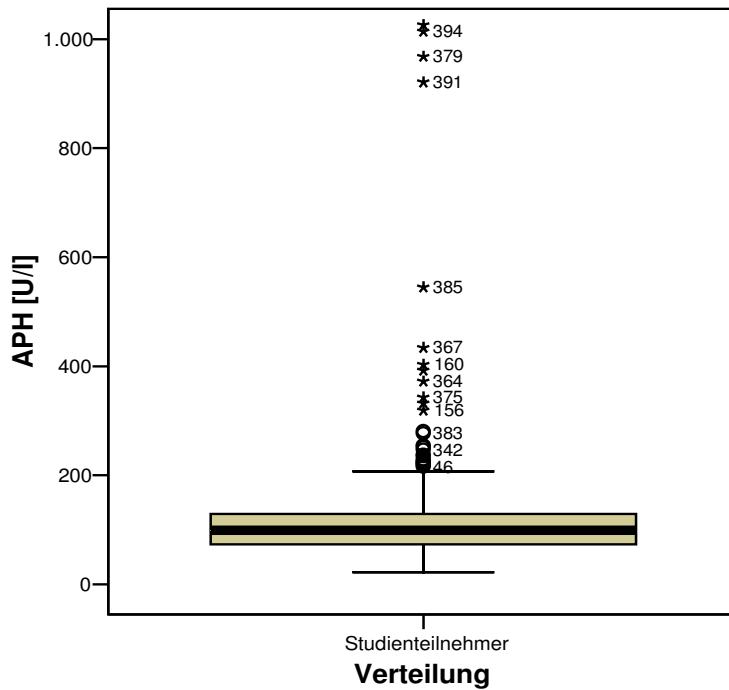


Studienteilnehmer:

n = 397; Mittelwert = 91,55 U/l; s = 444,276 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 41: Verteilung der APH-Werte**

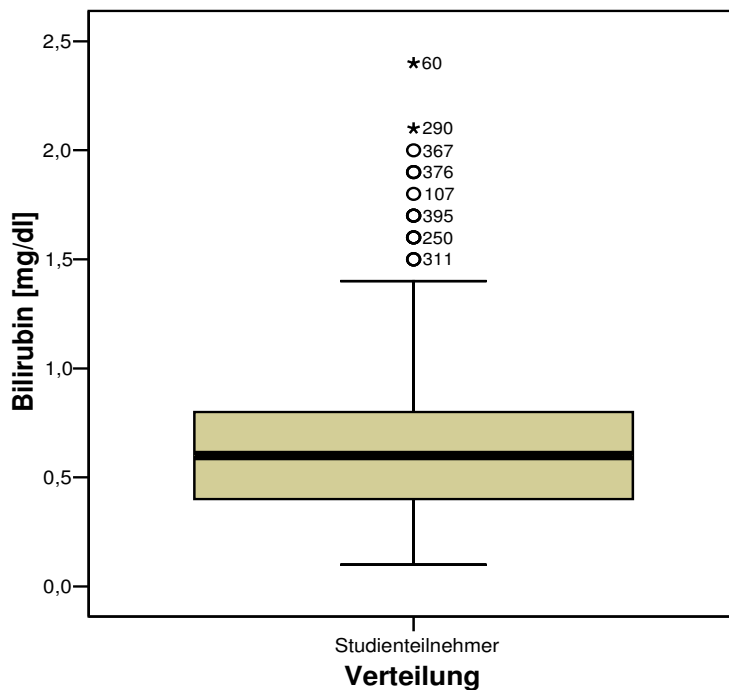


Studienteilnehmer:

n = 378; Mittelwert = 132,37 U/l; s = 259,689 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

**Diagramm 42: Verteilung der Bilirubinwerte**



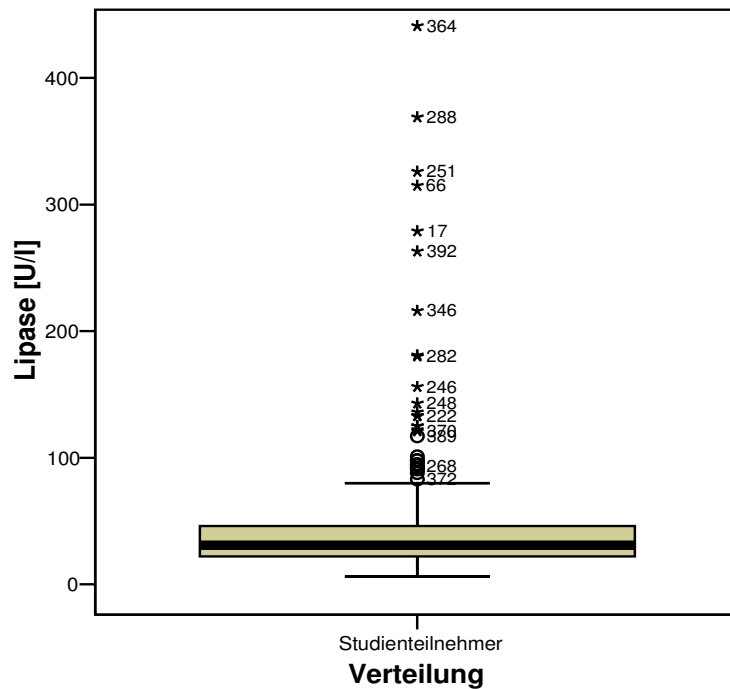
Studienteilnehmer:

n = 376; Mittelwert = 0,8 mg/dl; s = 1,369 mg/dl

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

## 8.1.6 Verteilung der Lipase- und Amylasewerte

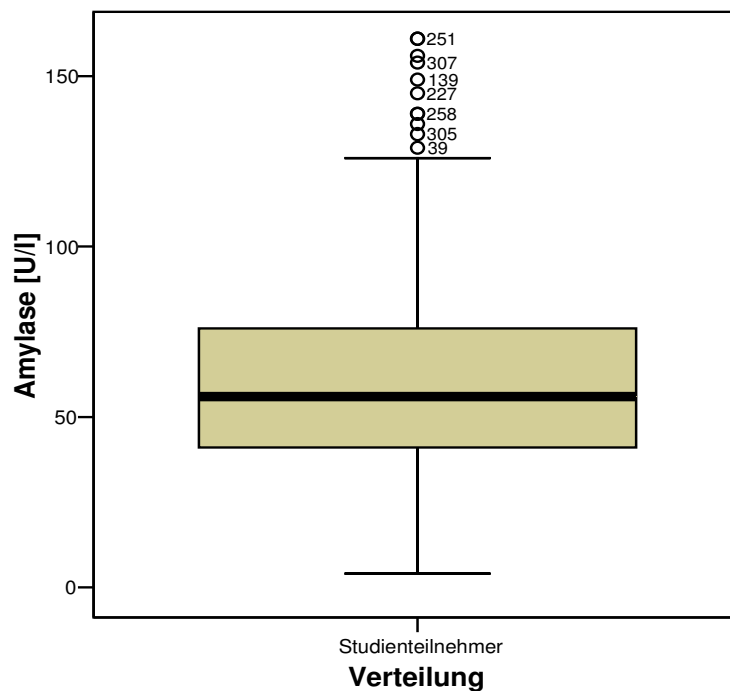
Diagramm 43: Verteilung der Lipasewerte



Studienteilnehmer:  
n = 372; Mittelwert = 49,51 U/l; s = 85,687 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

Diagramm 44: Verteilung der Amylasewerte

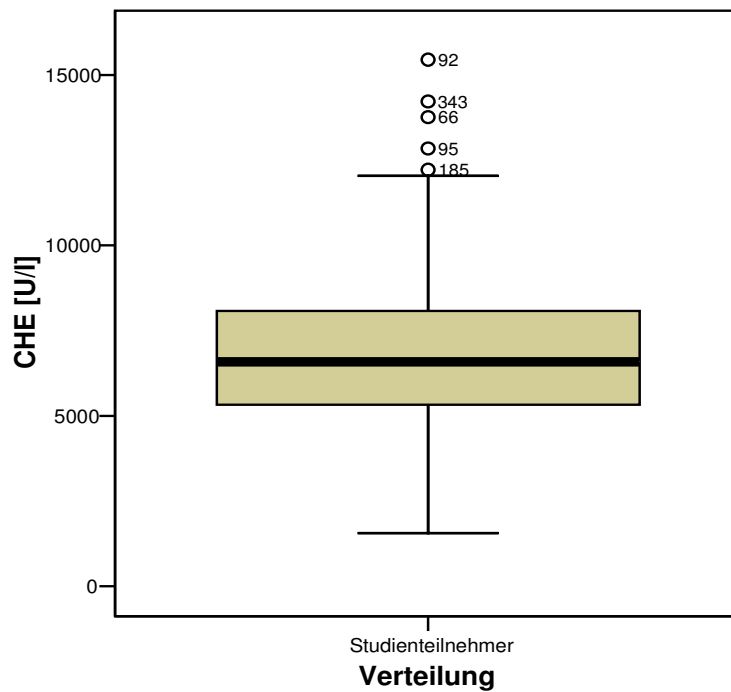


Studienteilnehmer:  
n = 364; Mittelwert = 70,62 U/l; s = 84,156 U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

## 8.1.7 Verteilung der Cholinesterasewerte

Diagramm 45: Verteilung der Cholinesterasewerte (CHE)



Studienteilnehmer:

$n = 366$ ; Mittelwert = 6795,91 U/l,  $s = 2167,428$  U/l

- Untere Grenze der Box entspricht dem 25% Perzentil.
- Die markierte Linie in der Box entspricht dem Median.
- Die obere Grenze der Box entspricht dem 75% Perzentil.
- Die Whisker, die sich von der Ober- und Unterseite der Box erstrecken, gehen bis zu den größten und kleinsten Werten, die nach der Regel von Tukey keine Ausreißer sind.

## 8.2 Tabellen

### 8.2.1 Weitere Ergebnisse

Während der explorativen Auswertung der retrospektiv erhobenen Datensätze ergaben sich auch einige erwartete und unerwartete Ergebnisse, die allerdings, gesondert aufgeführt, den Rahmen der Ergebnisdarstellung sprengen würden und daher hier nur kurz skizziert werden (s. Tabelle 59).

**Tabelle 59: Weitere Ergebnisse**

	Cholezystolithiasis-patienten vor und nach Cholezystektomie	Steatosis Hepatis	Cholelithiasis bei Unbehandelten HLP-Patienten	HDL
BMI	Neg. Zshng. $r = -0,0286$ $p = 0,006$ (2) **			
Triglyceride		Pos. Zshng. $p = 0,001$ (3) **		
Cholinesterase			Pos. Zshng. $\text{Exp}(B)=1,00091$ $p = 0,007$ (4) **	
Elastase 1				Pos. Zshng. $r = 0,102$ $p = 0,059$ (1)
Bilirubin			Neg. Zshng $\text{Exp}(B)=0,040871$ $p = 0,067$ (4)	
Lipase			Pos. Zshng. $\text{Exp}(B)=1,028302$ $p = 0,111$ (4)	

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

r = Korrelationskoeffizient

\* =  $p < 0,05$

\*\* =  $p < 0,01$

\*\*\* =  $p < 0,001$

1 = Korrelation nach Pearson

2 = Rangkorrelation nach Spearman-Rho

3 = Tukey HSD

4 = logistische Regression

Pos. Zshng.: Positiver Zusammenhang

Neg. Zshng.: Negativer Zusammenhang

## 8.2.2 Weitere Tabellen zu Zusammenhängen

**Tabelle 60: Zusammenhang zwischen Pankreasfunktionsstörung („Elnsuff“) und Hyperchylomikronämie bei allen Patienten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)			Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall		Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	0,599(a)	2	0,741	1,000(b)	1,000	1,000			
Likelihood-Quotient	1,044	2	0,593	1,000(b)	1,000	1,000			
Exakter Test nach Fisher	0,637			1,000(b)	1,000	1,000			
Zusammenhang linear-mit-linear	0,529(c)	1	0,467	0,852(b)	0,850	0,855	0,593(b)	0,589	0,597
Anzahl der gültigen Fälle	149								

a 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,19.  
b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.  
c Die standardisierte Statistik ist -0,728.

**Tabelle 61: Zusammenhang des Grades der exokrinen Pankreasinsuffizienz („Elnsuff“) und Hypercholesterinämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)			Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall		Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	1,860(a)	2	0,394	0,434(b)	0,430	0,438			
Likelihood-Quotient	2,264	2	0,322	0,345(b)	0,341	0,349			
Exakter Test nach Fisher	1,716			0,434(b)	0,430	0,438			
Zusammenhang linear-mit-linear	0,004(c)	1	0,947	1,000(b)	1,000	1,000	0,545(b)	0,541	0,549
Anzahl der gültigen Fälle	149								

a 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,91.  
b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.  
c Die standardisierte Statistik ist -0,067.

**Tabelle 62: Zusammenhang zwischen Graden der Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnsuff“) und gemischter Hyperlipidämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)			Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall		Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	2,231(a)	2	0,328	0,344(b)	0,340	0,348			
Likelihood-Quotient	2,236	2	0,327	0,344(b)	0,340	0,348			
Exakter Test nach Fisher	2,232			0,329(b)	0,326	0,333			
Zusammenhang linear-mit-linear	2,102(c)	1	0,147	0,167(b)	0,164	0,170	0,092(b)	0,090	0,095
Anzahl der gültigen Fälle	149								

a 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,91.

b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.

c Die standardisierte Statistik ist -0,067.

**Tabelle 63: Zusammenhang zwischen dem Grad der Pankreasinsuffizienz (Variable „Elnsuff“) und „sonstigen Hyperlipidämien“ bei nicht behandelten Hypelipidämiepatienten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)			Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall		Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	,98(a)	2	0,611	0,759(b)	0,756	0,763			
Likelihood-Quotient	0,83	2	0,660	1,000(b)	1,000	1,000			
Exakter Test nach Fisher	2,03			0,322(b)	0,318	0,325			
Zusammenhang linear-mit-linear	0,58(c)	1	0,446	0,551(b)	0,547	0,555	0,282(b)	0,279	0,286
Anzahl der gültigen Fälle	149								

a 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,47.

b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.

c Die standardisierte Statistik ist ,762.

**Tabelle 64: Zusammenhang zwischen dem Grad der Pankreasinsuffizienz (Variable „Einsuff“) und Hyperchylomikronämie bei unbehandelten Hyperlipidämiepatienten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)			Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall		Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	0,599(a)	2	0,741	1,000(b)	1,000	1,000			
Likelihood-Quotient	1,044	2	0,593	1,000(b)	1,000	1,000			
Exakter Test nach Fisher	0,637			1,000(b)	1,000	1,000			
Zusammenhang linear-mit-linear	0,529(c)	1	0,467	0,852(b)	0,850	0,855	0,593(b)	0,589	0,597
Anzahl der gültigen Fälle	149								

a 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,19.

b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.

c Die standardisierte Statistik ist -0,728

### 8.2.3 Tabellen zur Therapie der Hyperlipidämien

**Tabelle 65: Häufigkeit der Statintherapiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	171	43,1	48,4	48,4
	1	182	45,8	51,6	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

**Tabelle 66: Häufigkeit der Fischöltherapiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	339	85,4	96,0	96,0
	1	14	3,5	4,0	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

**Tabelle 67: Häufigkeit der Fibrattherapiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	338	85,1	95,8	95,8
	1	15	3,8	4,2	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

**Tabelle 68: Häufigkeit der Quantalantherapiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	352	88,7	99,7	99,7
	1	1	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

**Tabelle 69: Häufigkeit der Ezetroltherapiewerte**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	352	88,7	99,7	99,7
	1	1	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

**Tabelle 70: Häufigkeit der Werte für unbehandelte Hyperlipidämie**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	unbehandelt	149	37,5	42,2	42,2
	behandelt	204	51,4	57,8	100,0
	Gesamt	353	88,9	100,0	
Fehlend	System	44	11,1		
Gesamt		397	100,0		

## 8.2.4 Tabellen für Werte der bildgebenden Diagnostik

**Tabelle 71: Häufigkeit MRT- und CT-Befunde**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein MRT oder CT	315	79,3	79,3	79,3
	MRT	21	5,3	5,3	84,6
	CT	57	14,4	14,4	99,0
	MRT und CT	4	1,0	1,0	100,0
	Gesamt	397	100,0	100,0	

**Tabelle 72: Häufigkeit ERCP-Befunde**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein ERCP-Befund	318	80,1	80,1	80,1
	ERCP- Befund gewertet	79	19,9	19,9	100,0
	Gesamt	397	100,0	100,0	

**Tabelle 73: Häufigkeit der Abdomensonographiebefunde**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Sonographiebefund vorhanden	92	23,2	23,2	23,2
	Sonographiebefund gewertet	305	76,8	76,8	100,0
	Gesamt	397	100,0	100,0	

**Tabelle 74: Häufigkeiten der Pankreasbefunde**

		Pankreas-lipomatose	Pankreas-atrophie	Inhomogene Echotextur des Pankreas	Pankreatitis	Tumoren
N	Gültig	289	301	301	300	326
	Fehlend	108	96	96	97	71

**Tabelle 75: Häufigkeiten der Leber-, Gallenblasen- und Gallenwegebefunde**

		Leberzirrhose	Steatosis	Gallensteine	Cholezystektomie	Gallenwege
N	Gültig	313	325	329	329	329
	Fehlend	84	72	68	68	68

**Tabelle 76: Zusammenhang zwischen Gallensteinen und der Weite des Ductus Choledochus**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)		
				Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Chi-Quadrat nach Pearson	42,926(a)	4	0,000000011	0,000(b)	0,000	0,000
Likelihood-Quotient	42,956	4	0,000000011	0,000(b)	0,000	0,000
Exakter Test nach Fisher	43,026			0,000(b)	0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	37,775(c)	1	0,0000000008	0,000(b)	0,000	0,000
Anzahl der gültigen Fälle	323					

a 2 Zellen (22,2%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,97.

b Basierend auf 100000 Stichprobentabellen mit dem Startwert 2000000.

c Die standardisierte Statistik ist 6,146.

**Tabelle 77: Korrelation von Cholelithiasis mit der Weite des Ductus Choledochus**

		Wert	Asymptotischer Standardfehler(a)	Näherungsweise T(b)	Näherungsweise Signifikanz	Monte-Carlo-Signifikanz		
						Signifikanz	99%-Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Intervall- bzgl. Intervallmaß	Pearson-R	0,343	0,049	6,532	0,000(c)	0,000(d)	0,000	0,000
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation nach Spearman	0,352	0,051	6,737	0,000(c)	0,000(d)	0,000	0,000
Anzahl der gültigen Fälle		323						

**Tabelle 78: Zusammenhang Gallensteine und Dilatation des Ductus Choledochus mit dem Vorkommen von chronischer Pankreatitis**

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Gallenstein_ ja_nein	1,419	0,353	16,169	1	0,000058	4,134
Gallenwege01	1,159	0,352	10,816	1	0,001006	3,186
Konstante	-2,532	0,290	76,273	1	0,000000	0,079

**Tabelle 79: Zusammenhang zwischen der Dilatation des Ductus Choledochus und dem Vorkommen der chronischen Pankreatitis: Chi-Quadrat-Test nach Pearson**

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,183(a)	2	,000002063
Likelihood-Quotient	22,729	2	0,000
Anzahl der gültigen Fälle	289		

a 1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,34.

**Tabelle 80: Zusammenhang zwischen der Dilatation des Ductus Choledochus und dem Vorkommen der chronischen Pankreatitis: Korellation nach Spearman**

		Wert	Asymptotischer Standardfehler(a)	Näherungsweise T(b)	Näherungsweise Signifikanz
Intervall- bzgl. Intervallmaß	Pearson-R	0,285	0,069	5,039	0,000(c)
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation nach Spearman	0,300	0,068	5,337	0,000000193(c)
Anzahl der gültigen Fälle		289			

## 9 Literaturverzeichnis

- Abayli B, Colakoglu S, Serin M, Erdogan S, Isiksal YF, Tuncer I, Koksall F, Demiryurek H: Helicobacter pylori in the etiology of cholesterol gallstones. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 134-137.
- Acosta JL, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974; 290: 484.
- Adams LA, Talwalkar JA: Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40; Supp. 1: 34-38.
- Ahlberg J, Angelin B, Einarsson K, Hellström K, Leijd B: Prevalence of gallbladder disease in hyperlipoproteinemia. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 459-464.
- Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis: Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-828.
- Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G: Incidence, management, and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 891-894.
- Angelini G, Pederzoli P, Caliarì S, Fratton S, Brocco G, Marzoli G, Bovo P, Cavallini G, Scuro LA: Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984; 30: 131-137.
- Armstrong CP, Taylor TV, Jeacock J, Lucas S: The biliary tract in patients with acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72: 551-555.
- Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ: Pancreatogram changes in patients with calculous biliary disease. *Br J Surg* 1979; 66: 466-470.
- Baas J, Senninger N, Elser H, Herfarth Ch: Dynamic liver scintigraphy: a new way of measuring the function of the reticuloendothelial system of the liver. *Eur Surg Res* 1995; 27: 137.
- Babineau TJ, Hernandez E, Forse RA, Bistrain BR. Symptomatic hyperlipasemia after cardiopulmonary bypass: implications for enteral nutritional support. *Nutrition* 1993; 9: 237-239.
- Baillie J: Predicting and preventing post-ERCP pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 112-119.
- Balo J, Banga J: The elastolytic activity of pancreatic extracts. *Biochem J* 1950; 46: 384-387.
- Banerjee AK, Patel KJ, Grainger SL: Drug-induced acute pancreatitis: a critical review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 186-198.
- Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD: CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 265-270.
- Banks PA: Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56; Supp. 6: 226-230.
- Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Frejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull WHO* 1970; 43: 891-908.
- Becker V: Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. *World J. Surg.* 1981; 5: 303-313.

- Benoit G, Moukarzel M, Verdelli G, Hiesse C, Buffet C, Bensadoun H, Charpentier B, Jardin A, Fries D: Gastrointestinal complications in renal transplantation. *Transpl Int* 1993; 6: 45-49.
- Bernard JP, Laugier R: The pathogenesis of chronic pancreatitis. In CD Johnson, CW Imrie (eds). *Pancreatic Disease: Progress and prospects*. Berlin, Springer Verlag 1991: 185-193.
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology*. 1976; 70: 314-320.
- Birgisson H, Moller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjonsson SV, Magnusson J: Acute pancreatitis: prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg* 2002; 168: 278-282.
- Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG: Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 2001; 1: 237-241.
- Blumenthal HT, Probst JG, Berns AW: Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch surg*. 1963; 87: 844-850.
- Bockman DE, Muller M, Buchler M, Friess H, Beger HG: Pathological changes in pancreatic ducts from patients with chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 119-126.
- Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Barbara L: Sonography of chronic pancreatitis. (abstract) *Radiol Clin North Am*. 1989; 27: 815-833.
- Bradley EL III, Allen K: Retrospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161: 19-24.
- Britt LG, Samuels AD, Johnson JJ: Pancreas divisum: is it a surgical disease? *Ann Surg* 1983; 197: 654-662.
- Brunzell JD, Bierman EL: Chylomicronemia syndrome. *Med Clin N Am* 1982; 66: 455-458.
- Butler KM, Venzon D, Henry N, Husson RN, Mueller BU, Balis FM, Jacobsen F, Lewis LL, Pizzo PA, Venzon D: Pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected children receiving didoxynosine. *Pediatrics* 1993; 91: 747-751.
- Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis F: Acute pancreatitis with hyperlipemia. Evidence for a persistent defect in lipid metabolism. *Am J Med* 1974; 56: 482-487.
- Carrière F, Grandval P, Renou C, Palomba A, Priéri F, Giallo J, Henniges F, Sander-Struckmeier S, Laugier R: Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 28-38.
- Cattell RB, Colcock BP, Pollack JL: Stenosis of the sphincter of Oddi. *N Engl J Med* 1957; 10: 429-435.
- Cavallini G, Bovo P, Vaona B, Di Francesco V, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Andreus MC, Tebaldi M, Sgarbi D, Angelini G, Talamini G, Procacci C, Pederzoli P, Filippini M: Chronic obstructive pancreatitis in humans is a lithiasic disease. *Pancreas* 1996; 13: 66-70.
- Chait A, Brunzell JD: Chylomicronemia Syndrome. *Adv Intern Med* 1992; 37: 249-273.
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK: Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 745-752.

- Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C: Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2000; 37: 67-69.
- Colin JD, Langman MJ, Lawson DH, Logan RF, Paterson KR, Vessey MP: Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: 10 year mortality report. *Gut* 1992; 33: 1280-1284.
- Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC: Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-729.
- Cotton PB: Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21: 105-114.
- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Muche R, Elster H, Mann H, Seidel D: Göttinger Risiko-, Inzidenz und Prävalenzstudie (GRIPS). Berlin: Springer-Verlag 1991.
- Cucuianu M, Popescu TA, Opincaru A, Haragus S: Serum pseudocholinesterase and ceruloplasmin in various types of hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta.* 1975; 22; 59: 19-27.
- Dassopoulos T, Ehrenpreis ED: Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med* 1999; 107: 78-84.
- Delorio AJ, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM: Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 1995; 9: 392-6.
- Deng X, Wang L, Elm MS, Gabazadeh D, Diorio GJ, Eagon PK, Whitcomb DC: Chronic alcohol consumption accelerates fibrosis in response to cerulein-induced pancreatitis in rats. *Am. J. Pathol.* 2005; 166: 93-106.
- Dickson AP, O'Neill J, Imrie CW: Hyperlipidaemia, alcohol abuse, and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1984; 1: 685-688.
- Diehl AK, Holleman DJ, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE: Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674-1678.
- DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813-815.
- DiMagno EP, Layer P, Clain JE: Chronic pancreatitis. In VLW Go, EP DiMagno, JD Gardner, E Lebenthal, HA Reber, GA Scheele (eds). *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease.* New York, Raven Press, 1993: 665-706.
- Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Hockerstedt K: Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 1583-1586.
- Doerr W, Diezel PB, Grozinger KH, Lascii HG, Nagel W, Rossner JA, Wanke M, Willig F: Pathogenese der experimentellen autodigestiven Pankreatitis. *Klin. Wschr.* 1965; 43: Heft 3: 129-136.
- Doerr W: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. *Verhdlg Dtsch Ges Inn Med* 1964; 70: 718-758.
- Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P: Fecal elastase test: Evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1834-1837.
- Dominici R, Franzini C: Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 325-332.

- Donovan JM: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 75-97.
- Doppl WE, Schnell-kretschmer H, Sziegoleit A, Klör HU: Pankreaselastase 1 im Stuhl – Ein neuer Parameter zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. *Medizinische Welt* 1994; 45: 97-99.
- Draganov P, Toskes PP: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2002, 18:558-562.
- Dutta SK, Ting CD, Lai LL: Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2044-2048.
- Egleston CV, Wood AE, Gorey TF, McGovern EM: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 52-56.
- Einarsson K, Hellstrom K, Kallner M: Gallbladder disease in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1975; 1: 484-487.
- Escourrou J, Cordova JA, Lazorthes F, Frexinos J, Ribet A: Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gallbladder "in situ." *Gut* 1984; 25: 598-602.
- Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
- Ewe K, Karbach U: Pankreas - Funktionen des Magen-Darm-Kanals in Schmidt RF, Thews G : *Physiologie des Menschen*. 27.Auflage, Springer Verlag 1997: 544-556.
- Ferec C, Raguenes O, Salomon R, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999; 36: 228-232.
- Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, Rattner DW: Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325: 382-387.
- Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladius-Ussing O, Sorensen HT: Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981–2000. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1461-1465.
- Födisch HJ: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Stuttgart 1972. Thieme Verlag.
- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139.
- Fossati P, Prencipe L: Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28: 2077.
- Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, Ericson RL, Lau CN, Correa P, Araya JC, Roa I: Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 755-763.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS: Fat transport in lipoproteins -- an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 34-42, 94-103, 148-56, 215-25, 273-281.
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-918.

- Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, McClelland RN: Biliary pancreatitis: clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986; 151: 170-175.
- Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, McClelland RN: Biliary pancreatitis: clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986; 151: 170-175.
- Frey M, Criblez D: Cholezystolithiasis. *Schweiz Med Forum* 2001; 32/33: 805-809.
- Frick TW, Speiser DE, Bimmler D, Largiader F: Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Dig Dis* 1993; 11: 113-132.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH: *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, second ed., McGraw-Hill, New York, 2003.
- Furui H, Yamada Y, Yamauchi K, Hayashi H, Saito H, Sotobata I: Effects of oral elastase on lipid metabolism, platelet function, and blood coagulability in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther.* 1989; 11: 786-794.
- Gislason H, Horn A, Hoem D, Andren-Sandberg A, Imsland AK, Soreide O, Viste A: Acute pancreatitis in Bergen, Norway: a study on incidence, etiology, and severity. *Scand J Surg* 2004; 93: 29-33.
- Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-1068.
- Grendell JH, Cello JP: Chronic pancreatitis. In MH Sleisenger, JS Fordtran (eds). *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, WB Saunders, 1989: 1842-1872.
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ: Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha: role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-1862.
- Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H: Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-227.
- Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R: Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 210-213.
- Hagenmüller F, Keuchel M: Akute Pankreatitis Die früh-elektive endoskopische Intervention. *Chirurg* 2000; 71: 265-268.
- Han HL, Lang ZW: Changes in serum and histology of patients with chronic hepatitis B after interferon alpha-2b treatment. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 117-121.
- Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör H-U: Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 536-539.
- Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör H-U: Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: e6-e9.
- Hardt PD: *Chronische Pankreatitis pankreopriver Diabetes mellitus: Raritäten oder relevante Entitäten? Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen* 2004.

- Hashimoto L, Walsh RM: Acute pancreatitis after aortic surgery. *Am Surg* 1999; 65: 423-426.
- Havel RJ: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-154.
- Helwig A, Dinkel E, Mundinger A, Biebl S, Buscher HP, Rückauer K: Stellenwert der ERCP in der Pankreasdiagnostik. *Radiologe* 1990; 30: 413-419.
- Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K: Heparin und Insulin in der Therapie der akuten Hypertriglyceridämieinduzierten Pankreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1242-1248.
- Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Buchler MW: Hyperlipidaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996; 38: 753-758.
- Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, Bhagat L, Bhatia M, Lee HS, Frossard JL, Adler G, Steer ML: Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1998; 275 (2 Pt 1): G352-362.
- Homma T, Harada H, Koizumi M: Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14-15.
- Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, Ochi Y, Kiyosawa K: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 260-263.
- Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, El-din AB, Mann L, Gaber AO: Anti-TNF alpha therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg* 1996; 171: 274-280.
- International Federation of Clinical Chemistry, Committee on Reference Systems for Enzymes, *Clin Chem Lab* 2002; 40: 718-724.
- Ishihara T, Hayasaka A, Yamaguchi T, Kondo F, Saisho H: Immunohistochemical study of transforming growth factor-beta 1, matrix metalloproteinase-2,9, tissue inhibitors of metalloproteinase-1,2, and basement membrane components at pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 412-418.
- Ito T, Funakoshi A, Arita Y: Differences of exocrine and endocrine function between autoimmune and tumor-forming pancreatitis (abstract). *Nippon Shokakibyou Gakkai Zasshi* 2002; 99: A97.
- Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al: Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1458-1468.
- Izawa S, Okada M, Matsui H, Horita Y: A new direct method for measuring HDL-cholesterol which does not produce any biased values. *J Med Pharm Sci*, 1997; 37: 1385-1388.
- Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255-1260.
- Jendrassik L, Grof P: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem Z.* 1938; 297: 81-89.
- Jensen AP, Wydefeld A:  $\alpha$ -(p-nitrophenyl) malto hexaoside as a substrate for the assay of amylase. *Nature* 1958; 182: 525-526.

- Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, Toh SKC, Skaife P, Leeder PC, Wilson P, Larvin M, Curtis LD: Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001; 48: 62-69.
- Johnson GK, Geenen JE, Bedford RA, Johanson J, Cass O, Sherman S, Hogan WJ, Ryan M, Silverman W, Edmundowicz S, Mark Payne et al.: A comparison of nonionic versus ionic contrast media: results of a retrospective, multicenter study. Midwest Pancreaticobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 312-316.
- Jones BA, Salsberg BB, Metha MH, Bohnen JM: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1987; 205: 123-128.
- Jones SN, Lees WR, Frost RA: Diagnosis and grading of chronic pancreatitis by morphological criteria derived by ultrasound and pancreatography. *Clin Radiol* 1988; 39: 43-48.
- Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P: Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a progressive followup study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-511.
- Kandasami P, Harunarashid H, Kaur H: Acute pancreatitis in a multi-ethnic population. *Singapore Med J* 2002; 43: 284-288.
- Kasugai T, Kuno N, Kizu M, Kobayashi S, Hittory K: Endoscopic pancreatocholangiography. *Gastroenterology* 1972; 63: 227.
- Kaw M, Brodmerkel GJ: ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 157-162.
- Kaw M, Verma R, Brodmerkel GJ: ERCP, biliary analysis, sphincter of Oddi manometry (SOM) in idiopathic pancreatitis (IP) and response to endoscopic sphincterotomy (ES) [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1935A.
- Keith RG: Definition and Classification of Chronic Pancreatitis. *World J. Surg.* 2003; 27: 1172-1174.
- Kelly TR, Swaney PE: The second time around. *Surgery* 1982; 92: 571-575.
- Kelly TR: Gallstone pancreatitis. Local predisposing factors. *Ann Surg* 1984; 200: 479-485.
- Kim CD: Current status of acute pancreatitis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 1-11.
- Kimura W, Mossner J: Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184.
- Klar E, Werner J: Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Chirurg* 2000; 71: 253-264.
- Klöppel G, Lüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D: Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14-19.
- Klöppel G, Sipos B, Lüttges J: Das Spektrum der chronischen Pankreatitis: Auf dem Weg zur ätiologischen Klassifikation. *Pathologie* 2005; 26: 59-66.
- Klöppel G: Chronic pancreatitis. Etiology, pathophysiology, and pathology. In: Howard J, Idezu-ki Y, Ihse I, Prinz R (eds) *Surgical diseases of the pancreas*, 3rd edn. Williams & Wilkins, Baltimore/MD, 1998: 321-328.
- Knedel M, Bottger P: A kinetic method for determination of the activity of pseudocholinesterase (acetylcholine acylhydrolase. E.C.3.3.3.8). *Klin Wochenschr* 1967; 45: 325-327.

- Ko CW, Lee SP: Gallstone formation. *Gastroenterol Clin North Am* 1999 (A); 28: 99-115.
- Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999 (B); 130: 301-311.
- Koep LJ, Starzl TE, Weil R III. Gastrointestinal complications of hepatic transplantation. *Transpl Proc* 1979; 11: 257-261.
- Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA: Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288.
- Lankisch PG, Andren-Sandberg A: Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for the evaluation of treatment. *Int J Pancreatol.* 1993; 14: 205-212.
- Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County: a study in a defined German population. *Pancreatology* 2002 (B); 2: 469-477.
- Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P: What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002 (A); 25: 411-412.
- Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Löhr M, Liebe S: Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42: 551-554.
- Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, Folsch UR, Creutzfeld W: Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): Both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149-152.
- Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB: The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002 (C); 24: 217-222.
- Lankisch PG: Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2001; 1: 3-14.
- Lankisch PG: Secretin test or secretin-CCK test-gold standard in pancreatic function testing? In Gyr KE, Singer MV, Sarles H (eds): *Pancreatitis – Concepts and Classification.* Amsterdam, Excerpta Medica, 1984; ICS 642: 247-259.
- Largmann C, Brodrick JW, Geokas MC: Purification and characterization of two human pancreatic elastases. *Biochemistry* 1976; 15: 2491-2500.
- Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589-593.
- Lefor AT, Vuocolo P, Parker FJ, Sillin LF. Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass. Factors influencing mortality. *Arch Surg* 1992; 127: 1225-1230.
- Lehnert P, Riepl RL: *Pankreas, Physiologische Grundlagen in Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 7.Auflage, Thieme Verlag* 1994.
- Lenriot JP, Le Neel JC: Catheterisme retrograde et sphincterotomie endoscopique Evaluation prospective en milieu chirurgical. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 244-250.
- Lerch M, Baas J, Senninger N: The role of bile in acute pancreatitis. In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P (eds) *Acute pancreatitis.* Blackwell Science, Berlin Wien 1999: 89.

- Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Scholmerich J: Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-785.
- Levy JM: The hunt for microlithiasis in idiopathic acute recurrent pancreatitis: Should we abandon the search or intensify our efforts? *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 55: 286-293.
- Lindenschmidt ThO, Beger HG, Lorenz W *Chirurg* 1981; 52: 281-288.
- Lindgren FT, Jensen LC, Hatch FT: The isolation and quantitative analysis of serum lipoproteins. In: Nelson GJ, ed. *Blood lipids and lipoproteins: quantification, composition and metabolism*. New York: John Wiley & Sons, 1972: 181.
- Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A: Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 831-837.
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A: Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: Prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10.
- Lorenz W: D. Retrospektive Studien in der Chirurgie – Eine Einführung in die Terminologie und Problematik. *Langenbecks Arch Chir* 355 (Kongressbericht) 1981: 387-391.
- Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR: Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-586.
- Löser C. Diagnostik der chronischen Pankreatitis. *Praxis* 1998; 87: 1542-1547.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates Jr LK, Perrault J, Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-46.
- Lowham A, Lavelle J, Leese T: Mortality from acute pancreatitis. Late septic deaths can be avoided but some early deaths still occur. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 103-106.
- Makoto Otsuki: Chronic Pancreatitis The Problems of Diagnostic Criteria. *Pancreatology* 2004; 4: 28-41.
- Mallory A, Kern FJ: Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813-820.
- Mallory PA, Travis A: Human pancreatic enzymes: purification and characterization of a nonelastolytic enzyme. *J Biochem* 1975; 14:722-730.
- Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-893. 151.
- Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH. Biliary sludge: a risk factor for "idiopathic" pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 1996; 6: 385-388.
- Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL: Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 708-713.
- McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23-38.
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984 – 1995. *Br J Surg* 1999 ;86: 1302-1305.
- Meyers WC, Harris N, Stein S, Brooks M, Jones RS, Thompson WM, Stickel DL, Seigler HF: Alimentary tract complications after renal transplantation. *Ann Surg* 1979; 190: 535-42.

- Miller JP: Serum triglycerides, the liver and the pancreas. *Current Opinion in Lipidology* 2000, 11: 377-382.
- Miller TL, Winter HS, Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K: Pancreatitis in pediatric human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1992; 120: 223-227.
- Misra SP, Gulati P, Choudhary V, Anand BS: Pancreatic duct abnormalities in gallstone disease: An endoscopic retrograde cholangiopancreatography study. *Gut* 1990; 31: 1073-1075.
- Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I: Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 378-385.
- Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton L III, DiMagno EP: Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 466-473.
- Morgenroth K: Pathologie der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV: *Erkrankungen des exokrinen Pankreas*. Fischer 1996: 325-332.
- Murase T: Pathophysiology and gene analysis of serum lipoprotein disorders: lipoprotein lipase deficiency. *Nippon Rinsho (Japanese journal of clinical medicine, in Japanese)* 1994; 52: 3221-3227.
- Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA: Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000; 28: 91-95.
- Nagata A, Homma T, Tamai K, Ueno K, Shimakura K, Oguchi H, Furuta S, Oda M: A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 1981; 81: 884-891.
- Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Inuma Y, Takenaka M: Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1978; 23: 75s-79s.
- Nash JA, Geenen JE, Hogan WJ, Geenen DJ, Catalano MF, Johnson GK, et al. The role of sphincter of Oddi manometry (SOM) and biliary microscopy in evaluating idiopathic recurrent pancreatitis (IRP) [abstract]. *Gastroenterology* 1996; 110: 31A.
- Niederau C, Grendell JH: Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1973-1995.
- Nilsson-Ehle P: Regulation of lipoprotein lipase: triacylglycerol transport in plasma. In: Carlson LA, Pernow B, eds. *Metabolic risk factors in ischemic cardiovascular disease*. New York, Raven Press, 1982: 49.
- Norman JG, Fink GW, Franz MG: Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995; 130: 966-970.
- Oelkers M, Wurbs D: Einsatz der ERCP bei Pankreaserkrankungen. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 379-384.
- Ogawa M, Hirota M, Atomi H, Otsuki M, Shimazaki S, Sugiyama M, et al.: Survey of acute pancreatitis: 2000 Report. Tokyo: The intractable pancreatic disease investigation and research group of the Japanese ministry of health, Labour and Welfare 2001: 17-33.
- Ohlson TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1978; 86A: 361-365.
- Ohlsson K, Genell S: Pathophysiology of acute pancreatitis. In CD Johnson, CW Imrie (eds). *Pancreatic Disease: Progress and Prospects*. Berlin, Springer Verlag; 1991: 213-226.
- Okada M, Matsui H, Ito Y, Fujiwara A, Fujiwara A, Inano K: Low density lipoprotein cholesterol can be chemically measured: A new superior method. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 195-201.

- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-581.
- Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; A 86: 361-365.
- Olson R: Disorders of lipoprotein metabolism. In: Gilbert-Barnes E, Barnes L, editors. *Metabolic diseases: foundations of clinical management, genetics and pathology, Volume I*. Natick (MA): Eaton Publishing; 2000: 283-322.
- Otani T, Chepilko SM, Grendell JH, Gorelick FS: Codistribution of TAP and the granule membrane protein GRAMP-92 in rat caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998; 275: G999-G1009.
- Otsuki M, Ito T, Koizumi M, Shimosegawa T: Mortality and deterioration factors of acute pancreatitis: A multicenter analysis of death from acute pancreatitis. *Suizo* 2005; 210: 17-30.
- Pelli H, Sand J, Laippala P. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 552-555.
- Peng WK, Sheikh z, Paterson-Brown S; Nixon SJ: Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg* 2005; 92: 1241-1247.
- Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, Zinner MJ, Ashley SW, Banks PA: Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002; 253: 229-233.
- Perides G, Tao X, West N, Sharma A, Steer ML: A mouse model of ethanol dependent pancreatic fibrosis, *Gut* 2005; 54: 1461-1467.
- Perrault J: Hereditary pancreatitis: historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000; 84: 519-529.
- Police AM, Waxman K, Smolin M, Tominaga G, Landau S, Mason R: Development of gallstone pancreatitis. The role of the common channel. *Arch Surg* 1984; 119: 1299-1300.
- Porsch-Ozçürümez M, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, von Bergmann K, Darui C, Nonhoff J, Abletshauser C, H-U Klör: Effects of Fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 873-879.
- Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G: Prediction of common bile duct stones by noninvasive Tests. *Annals of Surgery* 1999; 229: 362-368.
- Ramsey PS, Podratz KC: Acute pancreatitis after gynecologic and obstetric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 542-546.
- Ranson JH: The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189: 654-663.
- Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, Mueller PR, Warshaw AL: Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992; 163:105-159.
- Reiertsen O, Skjoto J, Jacobsen CD, Rosseland AR: Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy — five years' experience in a central hospital. *Endoscopy* 1987; 19: 1-6.
- Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW: Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967.

- Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia PA, Valderrama R: Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.
- Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R: Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.
- Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, Klor HU, Ziegler H, Brenner H: Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 697-704.
- Runzi M, Layer P: Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100-109.
- Saharia P, Margolis S, Zuidema MD, Cameron JL: Acute pancreatitis with hyperlipidemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977; 82: 60-67.
- Santamarina FS, Brewer HJ: The familial hyperchylomicronemia syndrome. New insights into underlying genetic defects. *JAMA* 1991; 265: 904-908.
- Saraswat VA, Sharma BC, Agerwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK: Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: Response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1206-1211.
- Sarles H, Adler G, Dani R, Frey L, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA: The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 641-642.
- Sarles H: Pancreatitis. Symposium of Marseille, 1963. Basel, Karger, 1965 (A).
- Sarles H: Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965 (B); 7: 7-8.
- Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984 (A); 25: 756-759.
- Sarner M, Cotton PB: Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984 (B); 13: 865-870.
- Satake K, Umeyama K, Kobayashi K, Mitani E, Tatsumi S, Yamamoto S, Howard JM: An evaluation of endoscopic pancreaticocholangiography in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 349-354.
- Schmitz-Moormann P, Riedel R, Ihm P: Morphometrische Untersuchungen der Kaliberschwankungen an normalen ductus pancreaticus major. *Z Gastroenterol* 1981; 19: 299-306.
- Senninger N, Moody FG, Coelho JC, Buren DH van: The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery* 1986; 99: 688-693.
- Shaw LM, Strømme JH, Loudon JL, Theodosen L: International Federation of Clinical Chemistry, (IFCC), Scientific Committee, Analytical Section. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for gamma-glutamyltransferase [(gamma-glutamyl)-peptide: amino acid gamma-glutamyltransferase, EC 2.3.2.2]. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983 ; 21: 633-646.
- Sherman S, Hawes RH, Rathgeber SW, Uzer MF, Smith MT, Khusro QE, Silverman WB, Earle DT, Lehman GA: Post-ERCP pancreatitis: randomized, prospective study comparing a low- and high-osmolality contrast agent. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 422-427.
- Sherman S, Jamidar P, Reber H: Idiopathic acute pancreatitis (IAP): endoscopic approach to diagnosis and therapy [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1541A.

- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-524.
- Siegenthaler W: Pankreas: Physiologische Grundlagen in Klinische Pathophysiologie, 7.Auflage, Thieme Verlag; 1994: 910-915.
- Simic O, Strathausen S, Hess W, Ostermeyer J: Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 419-424.
- Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Koch HG, Lerch MM: Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology* 2001; 1: 448-456.
- Singer MV, Gyr K, Sarles H: Revised classification of pancreatitis: Report of the second international symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-685.
- Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
- Stein J, Caspary WF. Faecal tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Lab* 1997; 43: 361-368.
- Stein J: Where to place human elastase-1 in the diagnosis of pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol* 1996; 34; suppl. 4: 5-10.
- Steinberg W, Tenner S: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-1210.
- Stolte M, Weiss W, Volkholz H, Rösch W: A special form of segmental pancreatitis: „groove pancreatitis“. *Hepatogastroenterology* 1982; 29: 198-208.
- Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, Milke-Garcia P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Dominguez L, Pelaez-Luna M. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1324-1328.
- Suizou (J Jpn Panc Soc); the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society: Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *2002; 17: 585-587.*
- Suizou (J Jpn Panc Soc); the Criteria Committee for Chronic Pancreatitis of the Japan Pancreas Society: Final report of clinical diagnostic criteria of chronic pancreatitis. *1995; 10: xxxiii-xxvi.*
- Swidinski A, Khilkin M, Pahlig H, Swidinski S, Priem F: Time dependent changes in the concentration and type of bacterial sequences found in cholesterol gallstones. *Hepatology* 1998; 27: 662-665.
- Sziegoleit A, Linder D: Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase. *Gastroenterology* 1991; 100: 768.
- Sziegoleit A: A novel proteinase from human pancreas. *Biochemical J* 1984; 219: 735-742.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, Vesentini S, Pederzoli P, Cavallini G: Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple “routine” data. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 15-24.
- Tanaka N, Murata A, Uda K, Hitoshi T, Takeshi K, Hirohito H, Nariaki M, Takesada M: Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med* 1995; 23: 901-908.

- Tanarsky PR, Hofmann B, Aabakken L, Knappel L, Knappl WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH: Sphincter of oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 7: 1125-1129.
- Teich N, Mossner J, Keim V: Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis. *Hum Mutat* 1998; 12: 39-43.
- Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V: Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 2000; 119: 461-465.
- Thijs C, Knipschild P, Brombacher P: Serum lipids and gallstones: A case-control study. *Gastroenterology* 1990; 99: 843-849.
- Thompson JS, Bragg LE, Hodgson PE, Ridders LF: Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377-380.
- Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, Jansen J, Charnley R, Laugier R, Frulloni L, Oláh A, Delhaye M, Ihse I, Schaffalitzky de Muckadell OB, Andrén-Sandberg A, Imrie CW, Martinek J, Gress TM, Mountford R, Whitcomb D, Neoptolemos JP: The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002; 50: 675-681.
- Tietz NW, Burtis C., Ervin K., et al.: Progress in the development of a recommended method for alkaline phosphatase activity measurement. Alkaline Phosphatase Study Group. Committee on Standards of the AACC, Subcommittee on Enzymes. *Clin Chem* 1980; 26: 1023.
- Tinto A, Lloyd DA, Kang JY, Majeed A, Ellis C, Williamson RC, Maxwell JD: Acute and chronic pancreatitis — diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2097-2105.
- Toki F, Nishino T, Oyama H, Karasawa E, Shiratori K, Oi I: Diagnosis of autoimmune pancreatitis: Imaging criteria. *Suizou (J Jpn Panc Soc)* 2002; 17: 598-606.
- Toskes PP: Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990; 19: 783-791.
- Trinder P: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol.* 1969; 22: 158-161.
- Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW: Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* 2006; 32:215-219.
- Truninger K, Witt H, Köck J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, Blum HE, Becker M: Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1133-1137.
- Tulenko TN, Sumner AE: The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 638-649.
- Underwood TW, Frye CB: Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharmacol* 1993; PD 12: 440-448.
- Van Brummelen SE, Venneman NG, van Erpecum KJ, vanBerge-Hennegouwen GP: Acute idiopathic pancreatitis: Does it really exist or is it a myth? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38; Suppl. 239: 117-122.
- Venneman NG, van Brummelen SE, van Berge-Hennegouwen GP, van Erpecum KJ: Microlithiasis: an important cause of 'idiopathic' acute pancreatitis? *Ann Hepatol* 2003; 2: 30-35.

- Venu RP, Geenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK, Soergel K: Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 56-60.
- Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, John U, Lerch MM: Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71: 97-105.
- Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, John U, Lerch MM: Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71: 97-105.
- Wachtel MS, Miller EJ: Focal changes of chronic pancreatitis and duct-arteriovenous relationships: avoiding a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1521-1523.
- Warren KW, Fallis LS, Barron J: Acute pancreatitis and diabetes. *Ann Surg* 1950; 132: 1103-1110.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-45.
- White MT, Morgan A, Hopton D: Postoperative pancreatitis: a study of 70 cases. *Am J Surg* 1970; 120: 132-137.
- Williams DB, Hoffman BJ: Complications of interventional endoscopic ultrasonography. In: Bhutani M, ed. *Interventional endosonographic ultrasonography*, vol 1. Amsteldijk, The Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1999: 151-158.
- Wilmink T, Frick TW: Drug-induced pancreatitis. *Drug Safety* 1996; 14: 406-23.
- Witt H, Luck W, Becker M: A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 7-10.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216.
- Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M, Johansson SL, Cullen DM, Akhter MP, Brand RE, Prokopczyk B, Batra SK: Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats, *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 148-159.
- Yadav D, Pitchumoni CS: Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.
- Yagura M, Murai S, Kojima H, Tokita H, Kamitsukasa H, Harada H: Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon-alpha therapy: Including quantitative assessment by a morphometric method. *J Gastroenterol* 2000; 35: 105-111.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe SI, Shiratori K and Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
- Fusai G, Dhaliwal P, Rolando N, Sabin CA, Patch D, Davidson BR, Burroughs AK, Rolles K: Incidence and risk factors for the development of prolonged and severe intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1626-1633.

## 10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. P. D. Hardt und Herrn Prof. Dr. med. H. U. Klör danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die ich von ihnen beim Erstellen dieser Arbeit erhalten habe.

Mein ganz besonderer Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. med. P. D. Hardt für die gute kollegiale Betreuung, die unkomplizierte Zusammenarbeit, die Geduld und die Einarbeitung in die Thematik, die diese Promotionsarbeit ermöglichte. Weiterhin bedanke ich mich für die zuverlässigen und schnellen Korrekturen der Arbeit und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Herrn Prof. Dr. med. R. G. Bretzel danke ich für die für die großzügigsten Arbeitsmöglichkeiten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Ein Dankeschön auch an Frau E. Rosenbaum und Dr. med. N. Soydan, die freundlicherweise ihren Arbeitsplatz mit mir teilten und die mir mit Rat und Tat behilflich waren.

Einen großen Dank schulde ich auch Herrn Dr. rer. nat. M. Hollenhorst, der aufgrund seines statistischen Wissens für die Auswertung der Daten unverzichtbar war.

Weiterhin möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern, Beate und Gerd Hahn, und meiner Schwester, Isabel Hahn, für das gewissenhafte Durchsehen der Arbeit bedanken.

Ein außerordentlicher Dank gilt in diesem Zusammenhang Frau B. Landvogt, die mit größter Sorgfalt und immensem Zeitaufwand sich der formalen und orthographischen Korrektur dieser Arbeit widmete.

Für die maßgebliche Mitwirkung am Layout danke ich Herrn Dr.-Ing. O. Thome.

Meinen Eltern danke ich außerordentlich, da ihre Unterstützung erst das Studium und die Vollendung dieser Arbeit ermöglichten.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau S. Langsdorf für die seelische und moralische Unterstützung bedanken.