

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar

**Einfluss proinflammatorischer Marker auf den Verlauf der
chronischen Pankreatitis, die Symptome und die
Lebensqualität**

Elisabeth Dettendorfer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül
2. apl. Prof. Dr. Marc Martignoni

Die Dissertation wurde am 21.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.02.2021 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern

In Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	8
1.1 Grundlagen der chronischen Pankreatitis	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.3.1 Alkohol.....	9
1.1.3.2 Idiopathisch	10
1.1.3.3 Genetisch.....	10
1.1.3.4 Autoimmun.....	12
1.1.3.5 Nikotin	13
1.1.3.6 Metabolisch	14
1.1.3.7 Obstruktiv	14
1.1.3.8 Tropische Pankreatitis	14
1.1.4 Klinische Präsentation	15
1.1.4.1 Schmerzen	15
1.1.4.2 Exokrine Insuffizienz.....	15
1.1.4.3 Endokrine Insuffizienz	17
1.1.5 Bildgebende Diagnostik.....	18
1.1.5.1 Morphologie der chronischen Pankreatitis	18
1.1.5.2 Bildgebende Diagnostik.....	18
1.1.6 Klassifikation.....	21
1.1.7 Komplikationen	23
1.1.8 Therapie.....	24
1.1.8.1 Schmerztherapie.....	24
1.1.8.2 Therapie der exokrinen Insuffizienz	26
1.1.8.3 Therapie der endokrinen Insuffizienz.....	26
1.1.8.4 Therapie von Komplikationen	27
1.2 Lebensqualität und chronische Pankreatitis	27
1.3 Inflammationsmarker.....	29
1.3.1 Interferon γ (IFN γ)	29
1.3.2 Interleukin-1-Familie	29
1.3.3 Interleukin-6 (IL-6).....	30
1.3.4 Interleukin-8 (IL-8).....	30
1.3.5 Interferon- γ inducible protein 10 kD (IP-10)	31
1.3.6 Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)	31

1.3.7	Tumor necrosis factor α (TNF α)	31
1.3.8	Macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) und 1 β (MIP-1 β)	31
1.3.9	Transforming growth factor- β (TGF- β)	32
1.3.10	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	32
1.3.11	Weitere Inflammationsmarker bei chronischer Pankreatitis	32
1.4	Fragestellung und Hintergrund	32
2	Material und Methodik	34
2.1	Studiendesign	34
2.2	Patientencharakteristika	34
2.2.1	Kategorie Alkohol	35
2.2.2	Kategorie Ätiologie	36
2.2.3	Kategorie Komorbiditätsindex nach Charlson	36
2.2.4	Schwere der Erkrankung nach dem M-ANNHEIM Severity Index	37
2.3	Erhebung der Lebensqualität	38
2.3.1	EORTC-QLQ-C30	38
2.3.2	QLQ-PAN28	41
2.4	Probengewinnung und Prozessierung	42
2.5	Statistik	43
3	Ergebnisse	46
3.1	Patientenkollektiv	46
3.2	Auswertung der Fragebögen	52
3.2.1	EORTC-QLQ-C30	53
3.2.2	PAN28	55
3.2.3	Lebensqualitätsanalyse nach Subgruppen	57
3.3	Inflammationsmarker	63
3.3.1	Inflammationsmarker des Patientenkollektivs	63
3.3.2	Assoziation von klinischen Faktoren und gemessenen Inflammationsmarkern	64
3.3.3	Korrelation von Inflammationsmarkern zur Lebensqualität	66
3.3.4	Einfluss der Inflammationsmarker auf die Lebensqualität	68
4	Diskussion	71
4.1	Repräsentatives Patientenkollektiv	71
4.2	Schmerzen schränken die Lebensqualität von Patienten mit CP ein	72
4.3	Das Alter beeinflusst die Höhe von Inflammationsmarkern	76
4.4	Inflammationsmarker korrelieren mit der körperlichen Funktion	77
4.5	Limitationen und Schlussfolgerung	78
5	Zusammenfassung	80
I.	Abbildungsverzeichnis	81
II.	Tabellenverzeichnis	82

III. Literaturverzeichnis	84
IV. Anhang.....	101
a. EORTC-QLQ-C30 und PAN28-Fragebogen	102
b. Patienteninformation	106
c. Anamnese- und Datenerhebungsbogen	108
d. Einwilligung Datenschutzerklärung	111
V. Danksagung	112
VI. Publikationen	113
VII. Eidesstattliche Erklärung	114

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIP	Autoimmunpankreatitis
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse
AP	Akute Pankreatitis
Aph	Alkalische Phosphatase
bzw	beziehungsweise
CAP	alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
CaSR	Calcium-sensing Rezeptor
CF	Zystische Fibrose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
cm	Zentimeter
CP	Chronische Pankreatitis
CREST-Syndrom	Calcinosis cutis- Raynaud phenomen- Eosophageal dysmotility- Sclerodactyly- Teleangiectasia-Syndrom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTRC	Chymotrypsin C
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Dm	Diabetes mellitus
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
ET1	Endothelin-1
EUS	endosonographischer Ultraschall
FSEE	Fettsäureethylester
g	Gramm
GELs	Granulozytäre Epitheliale Läsionen
ggf.	gegebenenfalls
GLM-MANOVA	General Linear Model Multivariate Varianzanalyse
HCP	Hereditäre chronische Pankreatitis
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICP	idiopathische chronische Pankreatitis
IDCP	Idiopathic Duct Centric Pancreatitis
IFN γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IP	interferon- γ -inducible protein
IP-10	interferon- γ inducible protein 10kD
IQR	Interquartilsabstand
JAK/STAT	Janus-Kinase/Signal transducer and activator of transcription
JICP	juvenile idiopathische chronische Pankreatitis
LSPS	Lymphoplasmatic Sclerosing Pancreatitis
MAP	mitogen-activated protein
MCP	monocyte chemoattractant protein
MDC	macrophage-derived chemokine
MIP	macrophage inflammatory protein
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopancreaticographie
mRNA	messenger ribonucleic acid

MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
NAS	<i>Numerische Analogskala</i>
NBT-PABA	<i>N-benzoyl-L-tyrosyl-Paraaminobenzoessäure-Test</i>
NNK	<i>nikotine-derived nitrosamine ketone</i>
oGTT	<i>oraler Glukosetoleranztest</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAN	<i>Pancreatic Cancer Module</i>
PHPT	<i>primärer Hyperparathyreoidismus</i>
PPI	<i>Protonenpumpeninhibitor</i>
PRSS1	<i>Serinprotease 1</i>
PRSS2	<i>Serinprotease 2</i>
PSTI	<i>pancreatic secretory trypsin inhibitor</i>
PY	<i>pack years</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
ROS	<i>reaktive Sauerstoffspezies</i>
RS	<i>Raw Score</i>
SF	<i>Short Form Health Survey</i>
SICP	<i>senile idiopathische chronische Pankreatitis</i>
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SPINK1	<i>Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1</i>
SPT	<i>Sekretin-Pankreozymin-Test</i>
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>
TNF α	<i>tumor necrosis factor α</i>
U	<i>Units</i>
US	<i>Ultraschall</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 EINLEITUNG

1.1 Grundlagen der chronischen Pankreatitis

1.1.1 Definition

Der Begriff chronische Pankreatitis (CP) bezeichnet eine chronische Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die durch rezidivierende Entzündungsschübe zu einem fibrotischen Umbau des Pankreasparenchyms führt. Folge dieser Fibrose ist ein progressiver Verlust der exo- und endokrinen Funktion des Pankreas, sowie charakteristische Komplikationen und Symptome wie beispielsweise Schmerzen, endo- und exokrine Insuffizienz oder Ausbildung von Fisteln, Pseudozysten oder eines Pankreaskarzinoms (siehe 1.1.7 Komplikationen) (Hoffmeister et al., 2012). In einem neuen, mehr auf die Pathogenese bezogenen Ansatz, beschreiben Whitcomb und Frulloni (2016) die CP wie folgt: *„Chronic pancreatitis is a pathologic fibro-inflammatory syndrome of the pancreas in individuals with genetic, environmental and/or other risk factors who develop persistent pathologic responses to parenchymal injury or stress.“*¹ Des Weiteren werden Atrophie, Fibrose, Schmerzen, Gangveränderungen, Verkalkungen sowie exo- und endokrine Dysfunktion und Dysplasie als mögliche Merkmale der fortgeschrittenen Erkrankung beschrieben. Diese neue Definition, die morphologische Veränderungen nicht mehr als primäres Kriterium nennt und eine genetische Prädisposition miteinbezieht, beinhaltet somit auch Stadien der CP, in denen noch keine pathognomonische Morphologie detektiert werden kann (Whitcomb et al., 2016).

1.1.2 Epidemiologie

Im Jahr 2014 gab es in Deutschland 10.213 Krankenhausaufnahmen mit der Diagnose „alkoholinduzierte chronische Pankreatitis“ (K86.0 nach ICD-10) und „sonstige chronische Pankreatitis“ (K86.1 nach ICD-10) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015). Epidemiologische Studien, vorwiegend aus Europa, den USA und Japan, beschreiben eine weltweite Inzidenz zwischen 1,6 und 23 pro 100.000 Einwohnern und Jahr, eine Prävalenz von 26,4 bis 41,8 pro 100.000 Einwohnern sowie eine Zunahme der Inzidenzen in den vergangenen 50 Jahren (Dite et al., 2001; Lévy et al., 2006; Yadav et al., 2011; Hirota et al., 2012). Aufgrund mangelnder epidemiologischer Studien in Deutschland lässt sich die Inzidenz hierzulande, angelehnt an eine Populationsstudie in Lüneburg und Zahlen aus den Nachbarländern, auf 6,4 bis 10 pro 100.000 Einwohnern schätzen (Secknus et al., 2000; Lankisch et al., 2002a). Männer sind dabei im Verhältnis 2:1 bis 5:1 häufiger betroffen als Frauen. Da der Geschlechterunterschied bei gleichem Risikoverhalten nicht mehr nachweisbar ist, lässt sich die unterschiedliche Inzidenz am ehesten mit

¹ Die chronische Pankreatitis ist das (pathologische) Syndrom einer fibrosierenden Entzündung des Pankreas in Individuen mit genetischen, umweltbezogenen und/oder anderen Risikofaktoren, die auf Parenchymschädigung oder Stress eine persistierende pathologische Reaktion entwickeln.

Einleitung

unterschiedlichen Lebensgewohnheiten, wie z.B. Menge und Häufigkeit des Alkoholkonsums erklären (Lankisch et al., 2002a; Hirota et al., 2012; Yadav et al., 2013). Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich je nach Ätiologie der Pankreaserkrankung. In einer Populationsstudie aus den USA zeigt sich bei äthyltoxischer Genese die höchste Inzidenzrate im Alter von 45 bis 54 Jahren, bei nicht-äthyltoxischer Genese liegt diese bei 65 bis 74 Jahren (Median 51 Jahre vs. 64 Jahre) (Yadav et al., 2011). Eine deutsche Langzeitstudie gibt bei alkoholischer Genese ein medianes Erkrankungsalter von 36 Jahren an, bei idiopathisch-seniler CP 62 Jahre (Müllhaupt et al., 2005). Je nach Ätiologie differieren die Ergebnisse stark. Grob lässt sich sagen, dass die CP am häufigsten im mittleren Lebensalter auftritt. Die Mortalität der CP ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Lowenfels et al. (1994) haben eine standardisierte Sterberate von 3,6 für die chronische Pankreatitis errechnet. Die ethyltoxische chronische Pankreatitis weist die höchste Mortalität aller Ätiologien auf – hier versterben nach einer Krankheitsdauer von 20 bis 25 Jahren bis zu 50% der Patienten an den Folgen (Ammann, 2006).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

1.1.3.1 Alkohol

Alkoholkonsum stellt weltweit die häufigste Ursache einer CP dar und ist auf einen Alkoholkonsum von mehr als 50 g/Tag bei Frauen und mehr als 80 g/Tag bei Männern über einen Zeitraum von mindestens sechs bis zwölf Jahren zurückzuführen (Coté et al., 2011; Yadav et al., 2011). Es besteht kein einheitlicher Cut-Off-Wert, um eine chronische Pankreatitis als alkoholinduziert zu bezeichnen. Yadav et al. (2011) geben bei 50 g/Tag Alkohol einen Anteil an alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis (CAP) von 45 – 55% in den USA an. In den europäischen Ländern und in Japan wird der Anteil der CAP mit 60 - 72% angegeben (Lankisch et al., 2002a; Dufour et al., 2003; Hirota et al., 2012). Die M-ANNHEIM Klassifikation beschreibt eine gesundheitsschädigende Alkoholmenge bei mehr als 80 g Alkohol/Tag (Schneider et al., 2007). Andere Autoren konnten zeigen, dass bereits Alkoholmengen von weniger als 50 g/Tag den klinischen Verlauf einer Pankreatitis beeinflussen und eine Prädisposition darstellen (Lankisch et al., 2001). Männer leiden häufiger an alkoholinduzierter Pankreatitis als Frauen, während meist mehr weibliche als männliche Patienten an idiopathischer Pankreatitis leiden (Dufour et al., 2003). Es wird angenommen, dass chronischer Alkoholabusus zu einer verfrühten Freisetzung der Verdauungsenzyme aus den Zymogengranula in der pankreatischen Azinuszelle führt (Haber et al., 1994). Dabei sind die Glykoprotein-2-Spiegel, die die Stabilität und Form der Zymogengranula determinieren, verringert. Eine Studie an Ratten konnte zeigen, dass die Verdauungsenzyme Trypsinogen, Chymotrypsinogen und Lipase sowie die mRNA des Enzyms Cathepsin B in diesen Granula vermehrt vorliegen. Dies führt zu einer zusätzlichen Fragilität der Granula (Apte et al., 1995; Witt et al., 2007). Bei Ruptur kommt es zur lysosomalen Autoaktivierung

Einleitung

von Trypsinogen zu Trypsin, wodurch eine Kaskade an Enzymaktivierung beginnt. Dies führt schließlich zur Selbstverdauung und folglich zur Atrophie und Inflammation der Azinuszelle. Die vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch Oxidation von Ethanol im Pankreas begünstigt diesen Vorgang zusätzlich. Auch die Metabolite des Alkoholabbaus, Acetaldehyd und Fettsäureethylester (FSEE), haben direkt schädigenden Einfluss auf das Pankreasgewebe: Bei Ratten führte die Infusion von FSEE am Pankreas zu ödematösen Veränderungen, Trypsinogen-Aktivierung, Vakuolisierung der Azinuszellen und zur verstärkten Expression von extrazellulären Matrixproteinen (Werner et al., 1997). Ebenso konnte eine Erhöhung des Second-Messenger-Moleküls Calcium (Ca^{2+}) durch FSEE gezeigt werden, was eine Depolarisation der Mitochondrien und vermutlich so den Zelltod herbeiführt (Criddle et al., 2006). Da aber nur etwa 2 – 10 % der chronisch Alkoholabhängigen während ihres Lebens eine akute Pankreatitis (AP) oder CP entwickeln, liegt nahe, dass noch weitere genetische oder Umweltfaktoren eine Prädisposition für diese Erkrankung darstellen (Lankisch et al., 2002b; Dufour et al., 2003).

1.1.3.2 Idiopathisch

In etwa 10 – 30 % der Fälle bleibt die Ursache für die Entstehung der Krankheit unklar (Layer et al., 1994b; Lankisch et al., 2002a). Dies wird als idiopathische chronische Pankreatitis (ICP) bezeichnet. Sie wird in eine juvenile (JICP) und eine senile (SICP) Form unterteilt. Die juvenile Form, mit einem medianen Erkrankungsbeginn in der 2. bis 3. Lebensdekade, zeichnet sich schon zu Beginn des Krankheitsverlaufs durch starke Schmerzen aus, während morphologische Veränderungen erst langsam aufzutreten scheinen. Im Gegensatz dazu zeigt die senile Form, mit einem späten Auftreten der Erkrankung um die 6. Lebensdekade, eher einen milden Verlauf, bei dem Schmerzen nicht im Vordergrund stehen (Layer et al., 1994b; Layer et al., 1999). Die Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern ist in etwa gleich (Layer et al., 1999; Dufour et al., 2003). In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde durch DNA-Sequenzierung ein starker Einfluss genetischer Varianten bei den als idiopathisch benannten Pankreatitiden beschrieben. Bei bis zu 50% der Patienten mit ICP könnte demnach eine genetische Genese vorliegen (DiMagno, 2001).

1.1.3.3 Genetisch

Erste Hinweise auf eine hereditäre CP fanden sich in Familien, in denen mehrere Mitglieder bereits sehr früh erkrankt waren. Der Nachweis gleicher Genmutationen in diesen Familien legt eine hereditäre Komponente der Mutationen nahe. Besonders häufig sind dabei Mutationen des Enzyms Trypsinogen. Im menschlichen Pankreassekret gibt es drei verschiedene Trypsinogene, die je nach ihrem Wanderungsverhalten in der Elektrophorese als anionisches, kationisches oder Mesotrypsin bezeichnet werden. Das kationische Trypsinogen, auch Serinprotease 1 (PRSS1), hat darunter einen Anteil von etwa 40%. Aktuell sind mehrere Mutationen des PRSS1-Gens beschrieben. Es wird

Einleitung

angenommen, dass diese Veränderungen zu einer vermehrten oder verstärkten Aktivierung von Trypsinogen (sog. gain of function) führen oder die Wirkung von protektiven Matrixproteinen am Trypsinogen vermindern. Die Penetranz für einen Teil der PRSS1-Mutationen liegt bei etwa 80%. Somit liegt ein autosomal-dominanter Erbgang nahe (Whitcomb et al., 1996; Gorry et al., 1997; Simon et al., 2002). Eine Variante des anionischen Trypsinogens (PRSS2) mit der Mutation G191R konnte in einer Studie eher einen protektiven Effekt zeigen. Individuen mit dieser Variante haben seltener eine Pankreatitis oder waren vermehrt in den höheren Altersgruppen der Patienten mit CP vertreten (Witt et al., 2006).

Nicht nur vermehrte Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin, sondern auch verminderte intrapankreatische Hemmung der aktiven Formen kann die Entstehung einer CP begünstigen. Für den Eigenschutz der Zelle gibt es im Wesentlichen zwei Mechanismen: Serinprotease-Inhibitoren binden das aktive Trypsin und regulieren dabei etwa 20% der Gesamt-Trypsinaktivität. Des Weiteren aktiviert Trypsin selbst trypsin-ähnliche Enzyme, die die prämaturn sezernierten Zymogene abbauen. Der Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1 (SPINK1) scheint dabei einen wichtigen Einfluss zu haben. Eine Missense-Mutation auf Codon 34 (N34S) tritt in einer Studie unter nicht verwandten Kindern und Jugendlichen mit CP in 23% der Fälle auf (6 homozygot, 12 heterozygot). In 279 gesunden Kontrollen fand sich nur eine heterozygote Mutation (0,004%). Dabei gab es keine phänotypischen Unterschiede zwischen den homozygoten und heterozygoten Trägern. Bei vier weiteren Patienten finden sich andere SPINK1-Mutationen (Witt et al., 2000). Mutationen im SPINK1-Gen scheinen somit modifizierenden Einfluss auf die Entstehung einer CP zu haben, sind aber nicht per se krankheitsauslösend. Laut anderen Studiendaten weisen 1 - 2% der Normalbevölkerung diese Veränderungen auf (Pfützner et al., 2000; Threadgold et al., 2002).

Der Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) ist ein Chloridkanal an der apikalen Membran von Zellen im Respirations- und Gastrointestinaltrakt, Pankreas und des Ductus deferens. Mutationen im CFTR-Gen auf Chromosom 7 führen zu einer fehlerhaften Funktion und zur Ausprägung des autosomal-rezessiv vererbten Krankheitsbildes der Zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose). Durch die fehlende Sekretion der osmotisch wirksamen Chloridionen entsteht ein visköses Sekret mit verändertem, erschwertem Abflussverhalten. Bei einer Restfunktion des CFTR unter 1% kommt es zum charakteristischen klinischen Bild der CF mit Lungenbeteiligung, exokriner Pankreasinsuffizienz, Fehlen des Ductus deferens und abnormaler Chloridkonzentration im Schweiß (Cohn et al., 1998). Im Pankreas kommt der CFTR-Kanal an zentroazinären und proximalen Gangzellen vor und dient der Alkalisierung und Hydratation des Pankreassafts (Marino et al., 1991). In Studien wurde untersucht, ob eine Beziehung von CFTR-Mutationen zur idiopathischen chronischen Pankreatitis besteht. Dabei konnte mindestens eine Mutation am CFTR-Gen in 13,4% - 37% der

Einleitung

untersuchten Patienten mit ICP gefunden werden. Die geschätzte Frequenz der CFTR-Mutation in der Normalbevölkerung liegt bei 2,7% - 5,3% (Cohn et al., 1998; Sharer et al., 1998). Auch neuere Kohortenstudien bestätigen diese Beobachtungen und nennen CFTR-Mutationsraten von bis zu 40 % in idiopathischer chronischer Pankreatitis (Weiss et al., 2005; Sofia et al., 2016). Somit stellen Mutationen, die die Expression und Wirkungsweise des CFTR verändern, einen Risikofaktor für chronische Pankreatitis dar.

Chymotrypsin C (CTRC) ist ein protektiv wirkendes Enzym, das mit hoher Spezifität Trypsin- und Trypsinogen-Isoformen degeneriert (Szmola et al., 2007). Aktuelle Studien zeigen, dass loss of function-Mutationen im CTRC in Patienten mit ICP und hereditärer chronischer Pankreatitis (HCP) im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft auftreten (3,3% vs. 0,7%) (Masson et al., 2008; Rosendahl et al., 2008).

Eine Mutation des Calcium-sensing Rezeptor (CaSR) scheint einen weiteren prädisponierenden Faktor der CP darzustellen. Es ist ein membrangebundenes G-Protein in den Azinus- und Gangzellen des Pankreas, sowie in der Nebenschilddrüse und der Niere. In Patienten mit SPINK1-Mutationen und moderat bis starkem Alkoholkonsum scheint die Kombination mit einer Mutation im CaSR-Gen häufiger zur CP zu führen als der Wildtyp (Felderbauer et al., 2003; Felderbauer et al., 2006; Muddana et al., 2008).

Einen Überblick über die aktuell bekannten genetischen Risikofaktoren bei chronischer Pankreatitis bietet die Website pancreasgenetics.org (Nemeth et al., 2014).

1.1.3.4 Autoimmun

Die Autoimmunpankreatitis (AIP) stellt eine eigene Identität der chronischen Pankreatitis dar und lässt sich in zwei Subtypen unterteilen: Typ 1, die Lymphoplasmatic Sclerosing Pancreatitis (LSPS) oder Typ 2, die Idiopathic Duct Centric Pancreatitis (IDCP) (Notohara et al., 2003). Typ 1 zeichnet sich histologisch durch dichte Infiltration mit Plasmazellen und Lymphozyten sowie erhöhtes IgG4 im Serum aus und stellt die pankreatische Manifestation einer IgG4-assoziierten Systemerkrankung dar (Kamisawa et al., 2006). Extrapankreatisch kann es beispielsweise zu sklerosierender Cholangitis, Sialadenitis und retroperitonealer Fibrose kommen. Es sind vermehrt ältere Männer betroffen, klinisch zeigt sich häufig ein Ikterus (Shimosegawa et al., 2011). Typ 2 ist durch seine granulozytären epithelialen Läsionen (GELs) charakterisiert. Dies sind intraluminal und intraepitheliale Neutrophile, die zur Obliteration der Ganglumina führen. Bei dieser Form der AIP finden sich nur selten IgG4-Zellen. Es sind vor allem jüngere Patienten betroffen. Etwa 30% der IDCP sind mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert (Shimosegawa et al., 2011; Kamisawa et al., 2013). Beide Formen der AIP zeichnen sich durch therapeutisches Ansprechen auf Steroide aus (Hart et al., 2013).

Einleitung

Die Pathogenese der AIP ist noch nicht endgültig geklärt. Verschiedene Studien beschreiben eine Assoziation mit Autoantikörpern gegen Lactoferrin, Carboanhydrase II, Trypsin (PRSS1 und PRSS2), das Produkt des SPINK1-Gen (pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) antinukleäre Antikörper sowie gegen die Ubiquitin-Ligase E3 (Taniguchi et al., 2003; Frulloni et al., 2009; Löhr et al., 2010; Hart et al., 2015). Neueste Studien zeigen einen möglichen Einfluss von Antikörpern gegen Kollagen IV in der Pathogenese von Typ 1 AIP und Th17-Zellen für die IDCP (Loos et al., 2015; Liu et al., 2016).

1.1.3.5 Nikotin

Das Rauchen von Zigaretten stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer CP dar (Bourliere et al., 1991; Yadav et al., 2009; Ye et al., 2015). Bei Individuen mit chronisch alkoholischer Pankreatitis wird ein additiver Effekt angenommen: Die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer CP unter Rauchern mit Alkoholkonsum liegt je nach Dauer und Menge des täglichen Zigarettenkonsums zwischen 1,3- bis 13-fach über der Wahrscheinlichkeit von Kontrollpersonen (Talamini et al., 1996; Yadav et al., 2009). Eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung wird diskutiert und in vielen Studien bestätigt (Tolstrup et al., 2009; Yadav et al., 2009). Der Anteil von Rauchen als Ursache für eine CP wird auf 25 – 42% geschätzt (Tolstrup et al., 2009; Lowenfels et al., 2011). Ehemalige Raucher haben im Vergleich zu Kontrollpersonen noch eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CP (OR 1,7, nicht signifikant) (Talamini et al., 1996; Lin et al., 2000). Patienten mit chronisch alkoholischer Pankreatitis, die zusätzlich rauchen, weisen ein signifikant jüngeres Erkrankungsalter und eine schnellere Krankheitsprogression auf (4,7 bis 11,6 Jahre früher) als Nichtraucher (Bourliere et al., 1991; Maisonneuve et al., 2005). Das Risiko eines Pankreaskarzinoms verdoppelt sich durch zusätzliches Rauchen in Patienten mit hereditärer Pankreatitis (Lowenfels et al., 2001). Der genaue Pathomechanismus dieser Effekte ist bisher noch ungeklärt. Derzeit wird die Rolle von Endothelin-1 (ET1) aus Endothelzellen diskutiert. Das Peptid hat eine vasokonstriktorische Wirkung, stimuliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und beeinflusst die Aktivität pankreatischer Sternzellen. Unter Rauchern ist der Endothelin-1-Spiegel im Serum, als auch die Expression in den pankreatischen Insel-, Azinus- und Gangzellen, erhöht (Masamune et al., 2005; Sliwińska-Mossoń et al., 2013; Sliwińska-Mossoń et al., 2015). Auch der direkte aktivierende Einfluss von Komponenten (Nikotin und nikotin-derived nitrosamine ketone (NNK)) des Zigarettenrauchs auf pankreatische Sternzellen über nikotinische Acetylcholinrezeptoren wird diskutiert (Lee et al., 2015). Pankreatische Sternzellen sind myofibroblasten-ähnliche Zellen mit dem Potential zur Proliferation, Zellmigration und der Synthese von Kollagen und Extrazellulärmatrix. Somit sind sie hochgradig suspekt, eine wichtige Rolle in der Fibrose bei chronischer Pankreatitis zu spielen (Apte et al., 1999; Omary et al., 2007).

Einleitung

1.1.3.6 Metabolisch

Dyslipidämie stellt eine anerkannte Ursache für eine akute Pankreatitis dar (Yadav et al., 2003). Ob es als Risikofaktor für chronische Pankreatitis gilt, darauf gibt es nur wenige Hinweise, darunter einzelne ältere Fallberichte (Krauss et al., 1977; Hacken et al., 1979). Zusammenfassend lässt sich Dyslipidämie, darunter insbesondere Hypertriglyzeridämie, als sehr seltener Risikofaktor für CP beschreiben und wird kontrovers diskutiert (Etemad et al., 2001), hat aber bereits Einzug in Klassifikationssysteme gefunden (Schneider et al., 2007). Auch Ernährungsgewohnheiten wie eine hohe Zufuhr an Kalorien in Form von Fett und Proteinen wird als Risikofaktor diskutiert (Lévy et al., 1995). Bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (PHPT) kommt es häufiger als in der Normalbevölkerung zum Auftreten einer chronischen Pankreatitis. Die krankheitsbedingte Hyperkalzämie führt innerhalb des Pankreas zur Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin (Mixer et al., 1962; Bai et al., 2012). Auch dieser Risikofaktor ist strittig und scheint nur einen kleinen Beitrag zur Prädisposition für CP zu leisten (Bess et al., 1980).

1.1.3.7 Obstruktiv

Die chronisch obstruktive Pankreatitis stellt eine Sonderform der chronischen Pankreatitis dar. Sie ist durch Dilatation des Gangsystems proximal einer auslösenden Engstelle definiert und weist diffuse Atrophie und Fibrose auf. Verkalkungen sind bei dieser Form selten zu finden (Singer et al., 1985). Ein solches Hindernis kann durch Tumore, posttraumatische Narben oder Zysten des Duodenums entstehen. Auch eine Dysfunktion des Sphinkter Oddi oder ein Pankreas divisum können ursächlich sein (Cotton, 1980; Lowes et al., 1988; Bradley, 1991; McLoughlin et al., 2007). Obstruktive Ursachen stellen etwa 8,6% - 27% aller Ursachen für CP dar (Pezzilli, 2009; Coté et al., 2011). Im Gegensatz zur fortschreitenden Zerstörung bei anderer Ätiologie zeigt die chronisch obstruktive Pankreatitis bei Behebung des auslösenden Faktors eine Tendenz zur Verbesserung struktureller und funktioneller Veränderungen (Singer et al., 1985).

Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP gelten chronische Niereninsuffizienz, bestimmte Toxine und Medikamente wie Phenacetin (Etemad et al., 2001).

1.1.3.8 Tropische Pankreatitis

Die tropische Pankreatitis ist eine chronisch kalzifizierende, nicht-alkoholische Pankreatitis, die vor allem in Entwicklungsländern wie Indien, Thailand, Bangladesch und Teilen Afrikas auftritt. Sie zeichnet sich durch junges Erkrankungsalter, große intraduktale Steinbildung, schnelles Fortschreiten der Erkrankung und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms aus (Barman et al., 2003). In der M-ANNHEIM Klassifikation wird sie zu den hereditären Faktoren gezählt (Schneider et al., 2007)

Einleitung

1.1.4 Klinische Präsentation

1.1.4.1 Schmerzen

Schmerzen (dolor) gehören zu den klassischen Zeichen der Entzündung nach Galen. Bei der CP stellen sie ein Kardinalsymptom der Erkrankung dar und treten bei 80% - 95% der Patienten auf (Hoffmeister et al., 2012; Machicado et al., 2017). Die Schmerzen zeigen sich vor allem postprandial im Epigastrium mit radiärem Ausstrahlungsmuster bis in den Rücken und sind häufig mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert. Sie treten meist intermittierend in unterschiedlich starker Ausprägung auf und werden als tief und stechend sowie stark beeinträchtigend geschildert (Glasbrenner et al., 1997). Ob die chronische Pankreatitis eine ausbrennende Entzündung mit im Krankheitsverlauf abnehmender Schmerzsymptomatik und zunehmender Pankreasinsuffizienz ist, wird kontrovers diskutiert (Ammann et al., 1984; Ammann et al., 1999). Dennoch berichten 57% - 59% der Patienten mit schwerer exo- oder endokriner Insuffizienz über persistierende Schmerzattacken. Auch im Zusammenhang mit der Krankheitsdauer und Morphologie konnten keine eindeutigen Ergebnisse gefunden werden (Lankisch et al., 2016). Zusätzlich ist zu beachten, dass die Ätiologie eine entscheidende Rolle für den Krankheitsverlauf spielt. Patienten mit einer early-onset idiopathischen Pankreatitis berichten häufig über stärkeren und prolongierten Schmerzverlauf, bei dem sich eine Linderung im Mittel (Median) erst nach 27 Jahren zeigt. Bei chronisch alkoholischer Pankreatitis sistieren die Schmerzattacken bei 50% - 80% der Patienten durchschnittlich nach 10 bis 15 Jahren (Ammann et al., 1999; Layer et al., 1999; Lankisch et al., 2016). Die late-onset idiopathische Pankreatitis zeigt hingegen unter allen Entitäten am häufigsten einen schmerzarmen Verlauf (Layer et al., 1994b).

1.1.4.2 Exokrine Insuffizienz

Bei fortschreitender Entzündung kann es zum Verlust der exo- oder endokrinen Funktion kommen. Die exokrine Insuffizienz beschreibt die verminderte Produktion und Sekretion der Verdauungsenzyme Chymotrypsin, Trypsinogen, Amylase, Lipase, Ribonukleasen und Elastase in den Pankreasgang. Dadurch kommt es zu typischen Symptomen wie Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Meteorismus, Steatorrhoe, Gewichtsverlust und Malnutrition. Das Auftreten dieser Symptome stellt keinen Beweis für das Vorliegen einer exokrinen Insuffizienz dar, da sie oft erst spät oder auch im Zusammenhang mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen auftreten können (DiMagno et al., 1973). Es wird angenommen, dass eine Steatorrhoe erst ab einer Restsekretion von weniger als 10% des Normalwertes auftritt (DiMagno et al., 1973). Diese Aussage wurde nur in wenigen Studien untersucht (DiMagno et al., 1973; Duggan, 2017). Malnutrition und Gewichtsverlust können auch durch verminderten Appetit im Rahmen von Oberbauchschmerzen oder durch chronischen Alkoholkonsum erklärt werden (Hoffmeister et al., 2012). So bilden die Symptome lediglich einen

Einleitung

anamnestischen und klinischen Hinweis zur Eingrenzung der Differentialdiagnosen. Insgesamt kommt es bei 30% - 40% der Patienten mit CP im Laufe ihrer Erkrankung zu einer exokrinen Insuffizienz (Kalthoff (1984), zitiert nach Shafiq et al. (2009)). Es liegen Studien vor, die zudem auf einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen bei CP hinweisen. Hierbei sind insbesondere die Vitamine A und E betroffen, während für Vitamin D häufig auch eine Defizienz in der Normalbevölkerung vorliegt. So ist eine Kontrolle der Serum-Vitamin-Werte und gegebenenfalls (ggf.) deren Substitution zu erwägen (Kalvaria et al., 1986; Marotta et al., 1994; Nakamura et al., 1996; Sikkens et al., 2013; Martínez-Moneo et al., 2016).

Zur Feststellung der exokrinen Funktion liegen verschiedene Funktionstests vor (siehe Tabelle 1). Diese lassen sich in direkte und indirekte Tests unterscheiden. Dabei liegt eine direkte Überprüfung vor, wenn die Höhe und Aktivität von Verdauungsenzymen oder Bestandteile des Verdauungssaft (z.B. Bicarbonat) direkt aus dem Pankreassekret bestimmt werden. Indirekte Messung beschreibt die Methoden, bei denen die Enzymaktivität im Serum oder im Stuhl nachgewiesen wird oder der Ausfall der physiologischen Drüsenfunktion anhand von Steatorrhoe oder Maldigestion festgehalten wird. Zu den direkten Tests zählen der Sekretin-Pankreozymin-Test (SPT) und der Lundh-Test. Aufgrund seiner etwas schwächeren Sensitivität und schwierigen Durchführbarkeit wird der Lundh-Test kaum noch verwendet (Gyr et al., 1975). Der SPT bildet den Goldstandard unter den Funktionstest mit einer Sensitivität von bis zu 72% - 94% und einer besseren Detektionsrate als die ERCP bei fortgeschrittener Insuffizienz. Dennoch wird diese Testmethode aufgrund von Kosten, Aufwand und Invasivität nur selten durchgeführt (Lankisch et al., 1999; Chowdhury et al., 2003).

Stuhl-Tests auf Chymotrypsin oder Elastase-1 zählen zu den indirekten Methoden. Da diese Enzyme bei der Ausscheidung über den Darm kaum degradiert werden, sind sie noch im Stuhl nachweisbar. Der Vorteil ist, dass eine einmalige Stuhlprobe bereits genügt und dass beim Elastase-1-Test eine bestehende Substitution mit Pankreasenzymen nicht vorher abgesetzt werden muss. Die beiden Tests zeigen zwar hohe Sensitivität bei fortgeschrittener Pankreaserkrankung, aber leider nur geringe Werte bei milder bis moderater Ausprägung der CP. Auch eine eindeutige Unterscheidung von pankreas-assoziierten Erkrankungen zu anderen intestinalen Krankheitsbildern ist nicht immer sicher möglich (Amann et al., 1996; Löser et al., 1996; Lankisch et al., 1998; Lüth et al., 2001). Ein weiterer indirekter Test ist die fäkale Analyse auf Fett im über 72 Stunden gesammelten Stuhl. Eine Steatorrhoe gilt als bewiesen bei mehr als 7 g Fett pro Tag im Stuhl. Dies setzt voraus, dass zum einen im Rahmen der Diagnostik strikte Ernährungsmaßnahmen mit genau definierter Fettzufuhr eingehalten werden und dass zum anderen bereits eine Maldigestion eingetreten ist, zu der es meist erst bei einem Aktivitätsverlust der pankreatischen Enzyme ab etwa 90% kommt (DiMagno et al., 1973). Daher ist auch diese Methode nur bei weit fortgeschrittener exokriner Insuffizienz

Einleitung

aussagekräftig. Die gleichen Limitationen wie die bisher aufgeführten Tests weisen auch der N-benzoyl-L-tyrosyl-Paraaminobenzoesäure-Test (NBT-PABA) und der Pankreolauryl-Test auf. Einen weiteren Ansatz bilden Atemtests mit markierten Kohlenstoff-Atomen. Mit sehr hoher Sensitivität kann eine Malabsorption detektiert werden. Mangelnde Spezifität für das Pankreas und niedrige Sensitivität für milde Erkrankungsverläufe limitieren auch diese funktionellen Tests (Lembcke et al., 1996; Chowdhury et al., 2003; Domínguez-Muñoz, 2011). Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt bei klinischer Fragestellung die Durchführung eines nicht-invasiven Funktionstests, allem voran die fäkale Elastase. Der Sekretin-Test sei bei der Erstellung von Gutachten und zur Etablierung neuer Funktionstests sinnvoll einsetzbar (Hoffmeister et al., 2012).

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der direkten und indirekten Tests zur Feststellung exokriner Pankreasinsuffizienz nach Chowdhury and Forsmark (2003)

Testverfahren	Sensitivität bei schwerer exokriner Insuffizienz	Spezifität
Sekretin-Pankreozyim-Test	79 – 94%	80 – 90%
Lundh-Test	66 – 94%	80 – 90 %
Fäkale Elastase	0 – 100%	80 – 90%
Stuhlfettanalyse	0 – 100%	29 – 95%
NBT-PABA-Test	37 – 90 %	-
Pankreolauryl-Test	39 – 100 %	50 – 100%
Atemtests	46 – 100%	69%

1.1.4.3 Endokrine Insuffizienz

Eine endokrine Insuffizienz zeigt sich als gestörte Glukosetoleranz oder als manifester Diabetes mellitus (Dm). Dies kann durch die Messung der Nüchtern-Glukose im Plasma, des HbA_{1c} oder der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) mit 75 g Glukose festgestellt werden. Bei ausreichendem klinischem Hinweis auf Diabetes kann auch die Gelegenheits-Plasmaglukose zur Diagnosesicherung verwendet werden (siehe Tabelle 2). Diabetes ausgelöst durch Pankreaserkrankungen wird auch als pankreopriver Diabetes oder Diabetes mellitus Typ IIIC bezeichnet (American Diabetes Association, 2013). Die Inzidenz an Dm IIIC unter allen Patienten mit CP wird auf 40% - 70% geschätzt (Klöppel et al., 1978). Unter allen Patienten mit Dm findet der pankreoprive Typ einen Anteil von mindestens 8% (Hardt et al., 2008). Ursächlich für die endokrine Insuffizienz ist die bei chronischer Pankreatitis kontinuierlich fortschreitende Gewebszerstörung des gesamten Pankreas und somit auch der Inselzellen. Dadurch kommt es zu einer Reduktion der B-Zell-Masse und zu verminderter Insulinausschüttung sowie schlechterem Ansprechen der B-Zellen auf Glukose (Klöppel et al., 1978; Raue et al., 1999). Anders als früher angenommen, scheint die endokrine Insuffizienz nicht parallel mit dem Verlust der exokrinen Funktion voranzuschreiten,

Einleitung

sondern verzögert einzusetzen (Cavallini et al., 1992). Nicht jeder Patient entwickelt im Verlauf seiner Erkrankung einen Diabetes mellitus. Dennoch entwickeln etwa 70% der Patienten im Laufe der ersten zehn Jahre nach Diagnose auch eine endokrine Insuffizienz (Lankisch et al., 2000).

Tabelle 2: Diagnostik der endokrinen Insuffizienz

Testverfahren	Gestörte Glukosetoleranz	Diabetes mellitus
Nüchtern-Glukose	100 - 125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
oGTT 75 g nach 2 h	140 – 199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
HbA1_c	6,0 – 6,4 %	≥ 6,5 %
Gelegenheitsglukose	-	≥ 200 mg/dl

1.1.5 Bildgebende Diagnostik

1.1.5.1 Morphologie der chronischen Pankreatitis

In den frühen Stadien der chronischen Pankreatitis zeigen sich über die Drüse verteilte, vergrößerte und narbig verhärtete Bereiche. Vereinzelt finden sich Deformationen und Verkalkungen der Pankreasgänge. Mikroskopisch zeigt sich eine interlobuläre Fibrose des exokrinen Parenchyms. Azinuszellen und Inselzellen sind noch gut erhalten. In etwa der Hälfte der Fälle finden sich Pseudozysten oder Bereiche nekrotischen Gewebes in der Nachbarschaft der vernarbten Areale. Bei der fortgeschrittenen CP ist das ganze Parenchym narbig durchzogen. Dies geht mit einem fortschreitenden Verlust der normalen Struktur und Funktion einher. Die Oberfläche ist unregelmäßig und das Organvolumen kann verkleinert sein. Mikroskopisch weitet sich die Fibrose auch auf intralobuläre Bereiche aus. So kommt es zum Verlust der physiologischen Anordnung von Azinus- und Inselzellen, sowie von Blutgefäßen und Nerven. Die Gänge können deformiert und unregelmäßig erweitert sein. Kalzifikationen zwischen 1 mm und >1 cm treten auf. In bis zu 50% der Fälle zeigen sich mit nekrotischem Material gefüllte Pseudozysten von einer Größe bis zu 10 cm. Liegt eine Obstruktion vor, sind die Gänge proximal der Stenose erweitert. Die Azinuszellen werden atroph und schließlich durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Bei dieser Form der CP finden sich nur selten Kalzifikationen der Gänge (Klöppel et al., 1993).

1.1.5.2 Bildgebende Diagnostik

Transabdominelle Sonographie

Im transabdominellen Ultraschall (US) erscheint das Pankreas bei CP durch die Fibrose vergrößert und echoreich. Auch große Kalkablagerungen können echoreich mit dorsaler Schallauslöschung anmuten. Es kann zu einer Volumenzunahme oder zur Atrophie des Organs kommen. Der Pankreasgang stellt sich echoarm mit einem Durchmesser kleiner 2 mm dar. Die Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 40% und 90% (siehe Tabelle 3). Somit eignet sich die transabdominelle Sonographie dank der geringen Invasivität, Strahlenbelastung und Kosten zum Ausschluss von

Einleitung

Differentialdiagnosen und zur Detektion von Komplikationen (z.B. Pseudozysten, Aszites) bei CP und ist dank ihrer schnellen Verfügbarkeit eine sinnvolle morphologische Basisdiagnostik (Etemad et al., 2001; Hoffmeister et al., 2012).

Computertomographie (CT)

Bei chronischer Pankreatitis stellt sich in der Computertomographie eine Veränderung der Drüsengröße und eine Verbreiterung des Pankreasganges, ggf. mit Verkalkungen, dar. Die CT hat ihren Stellenwert vor allem zum Ausschluss bzw. im Staging und Grading maligner Tumore im Pankreas und zur Planung von operativen Eingriffen.

Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Die chronische Pankreatitis kann sich in der kontrastmittelgestützten Untersuchung des Ductus pancreaticus und des Ductus choledochus sowie seiner Seitenäste als Erweiterung des Gangsystems oder als alternierende Obstruktion und Dilatation, mit oder ohne Kalzifikationen, darstellen. Lange Zeit war die ERCP der Goldstandard der Bildgebung zur Evaluation der chronischen Pankreatitis. Aufgrund der nicht zu unterschätzenden Komplikationsrate (z.B. post-ERCP Pankreatitis, Cholangitis, Sepsis und Verletzung des Gastrointestinaltrakts) von 7% wird die ERCP in der aktuellen S3-Leitlinie der Radiologie für chronische Pankreatitis vom EUS abgelöst (Bilbao et al., 1976; Schreyer et al., 2014), der eine bessere Sensitivität und Spezifität erreicht (siehe Tabelle 3). Die ERCP ist nun vor allem bei der Diagnostik und direkten Behandlung struktureller Veränderungen des Gallen- und Pankreasganges, wie z.B. Stenosen oder Steine, von Bedeutung (Witt et al., 2007).

Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Die großen Vorteile der MRCP im Gegensatz zur ERCP sind die fehlende Strahlenbelastung und der Verzicht auf Kontrastmittelapplikation. Da dies eine nicht-invasive Bildgebungsmethode ist, gibt es praktisch keine Komplikationen. In unterschiedlichen Studien wird die MRCP als etwas schwächer, gleichwertig bis leicht überlegen zur ERCP in der Diagnostik der Bauchspeicheldrüse bewertet (siehe Tabelle 3). Aufgrund höherer Auflösung ist die ERCP in der Evaluation früher Veränderung von Seitenästen besser geeignet als die MRCP (Elmas, 2001). Kombiniert mit Sekretin-Stimulation lassen sich durch die MRCP zusätzlich funktionelle Daten gewinnen und möglicherweise die Sensitivität für die Detektion von frühen Stadien der CP verbessern (Sai et al., 2008). Aktuell wird die MRCP zur ergänzenden Diagnostik empfohlen, wenn transabdomineller und endosonographischer Ultraschall unklare Befunde ergeben. Insbesondere zur Darstellung des Gangsystems, bei entsprechender Fragestellung, ist die MRCP geeignet (Hoffmeister et al., 2012).

Endosonographischer Ultraschall (EUS)

Einleitung

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik der CP der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt den endosonographischen Ultraschall (EUS) bei klinischem Verdacht auf CP und unsicherem oder unauffälligem transabdominellen Ultraschall als das nächste diagnostische Mittel der Wahl (Hoffmeister et al., 2012; Schreyer et al., 2014). Bei der Untersuchung werden neun Kennzeichen von parenchymalen und duktalem Veränderungen als sogenannte EUS-Kriterien zur Diagnose einer CP herangezogen (Wiersema et al., 1993; Sahai et al., 1998; Wallace, 2009). Probleme für eine einheitliche Diagnostik und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei CP bilden die Uneinigkeit über diagnostische Hauptkriterien und die untersucherabhängige Variabilität des EUS. So versuchte ein Expertenkonsensus beispielsweise die Rosemont-Klassifikation einzuführen (Catalano et al., 2009), während die Leitlinie der DGVS eine modifizierte Version der Cambridge-Klassifikation (siehe Tabelle 4) als Grundlage der EUS-Diagnostik empfiehlt.

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	Quellen
Sonographie	40 – 90 %	40 – 90 %	(DiMagno et al., 1993; Buscail et al., 1995)
CT	75 – 90 %	94 – 100 %	(DiMagno et al., 1993; Buscail et al., 1995)
ERCP	70 – 93 %	89 – 100 %	(DiMagno et al., 1993; Buscail et al., 1995; Adamek et al., 2000)
MRCP	65 – 88 %	90 – 100 %	(Adamek et al., 2000; Calvo et al., 2002; Tamura et al., 2006; Pungpapong et al., 2007)
EUS	80 – 100 %	86 – 100 %	(Wiersema et al., 1993; Buscail et al., 1995; Kahl et al., 2002; Pungpapong et al., 2007)

Dennoch kann sich in allen bildgebenden Verfahren ein morphologisch unauffälliges Pankreas zeigen, obwohl histologisch gesichert eine CP vorliegt (Sarner et al., 1984). Im Zweifel ist deshalb die Biopsie nach wie vor der Goldstandard der Diagnostik (Etemad et al., 2001). Hier zeigt sich eine ungleichmäßig verteilte, interlobuläre Fibrose mit Destruktion und Verlust des exokrinen Parenchyms (Homma et al., 1997). Eine Entnahme ist im Rahmen des EUS als Feinnadelbiopsie aus suspektem Gewebe möglich und hilft zwischen benignen und malignen Veränderungen zu differenzieren. Dennoch wird eine Biopsie bei Verdacht auf CP selten durchgeführt, da sich die Diagnose meist klinisch und bildmorphologisch sichern lässt (Etemad et al., 2001).

Einleitung

Tabelle 4: Cambridge-Klassifikation und Modifikation für CT/MRCP und EUS nach der S3-Leitlinie für chronische Pankreatitis der DGVS (Hoffmeister et al., 2012). 0 = normal, 1 = verdächtig, 2 = milde Veränderungen, 3 = moderate Veränderungen, 4 = deutliche Veränderungen

Cambridge	ERCP	CT/MRCP	EUS
0	Keine sichtbaren Veränderungen	Keine sichtbaren Veränderungen	Keine sichtbaren Veränderungen
1	< 3 pathologische Seitenäste	Im CT/MRCP nicht möglich	Wabig lobulierte Textur, Gang < 3 mm
2	≥ 3 pathologische Seitenäste, normaler Hauptgang	≥ 2 der folgenden Veränderungen: - Pankreasgängerweiterung 2-4 mm im Korpus - leichte Vergrößerung der Drüse - kleine zystische Veränderungen (<10 mm) - Pankreasgang-unregelmäßigkeiten - ≥ 3 patholog. Seitenäste	Hyperechogener Gang, hyperechogene Foci, echodichte Kontur, Gang < 3 mm
3	≥ 3 pathologische Seitenäste und pathologischer Hauptgang	Wie 2 plus pathologischer Hauptgang (> 4 mm)	Wabig lobuliert, septiert, hyperechogene Foci, Gang > 3 mm, irregulärer Gang
4	Wie 3 plus Zyste, Kalzifikation, Stenosen, Miteinbeziehung von Nachbarorganen	Ein Kriterium aus 2 oder 3 plus eines der folgenden: - Zysten > 10 mm - Parenchymverkalkungen, intraduktale Füllungsdefekte (Kalksteine) - Gangobstruktion, schwere Gangunregelmäßigkeiten	Wie 3 plus Verkalkungen, Gangsteine, Zysten

1.1.6 Klassifikation

Ein Expertensymposium machte 1963 in Marseille einen ersten Versuch, Pankreatitis anhand pathologischer und morphologischer Kriterien zu klassifizieren. Dabei wurde die Einteilung in akute, rezidivierende akute Pankreatitis, chronisch rezidivierende und chronische Pankreatitis eingeführt. So kann die chronische Pankreatitis als fortschreitende Verschlechterung der Erkrankung von den reversiblen Läsionen bei akuter Pankreatitis unterschieden werden (Sarles, 1963, zitiert nach Sarles, 1991). In einem zweiten Symposium in Marseille 1984 wurden die Begriffe rezidivierende akute und chronisch rezidivierende Pankreatitis aufgrund von Unklarheit der klinischen Verwendung verworfen. Es wird das erste Mal eine Sonderform der CP unterschieden, die chronisch obstruktive Pankreatitis, die sich durch Reversibilität und Morphologie von den normalen chronischen Pankreatitiden unterscheidet (Singer et al., 1985). Dennoch bildet die Marseilles-Klassifikation mehr eine Definition

Einleitung

der CP als eine klare Klassifikation. 1984 wurde von einer Expertenrunde die Cambridge-Klassifikation eingeführt, die anhand klinischer Symptome eine Unterscheidung in akute und chronische Pankreatitis empfiehlt. Über morphologische Kriterien in der endoskopischen retrograden Pankreatikographie, der CT und dem US erfolgt eine Unterteilung der CP in normal, verdächtig, milde Veränderungen, moderate Veränderungen und deutliche Veränderungen (siehe Tabelle 4) (Sarner et al., 1984). Das Stadium der Cambridge-Klassifikation anhand von ERCP-Befunden korreliert jedoch weder gut mit dem aktuellen Stadium der Krankheit, noch werden die Ätiologie als Prädiktor für bestimmte Verläufe oder klinische Charakteristika miteinbezogen (Chari et al., 1994b; Etemad et al., 2001). Im Jahr 1988 entstand in einem weiteren Konsensus-Meeting die Klassifikation von Marseilles-Rome. Die Autoren definieren die CP über chronisch-entzündliche Läsionen, die sich als Fibrose, Zerstörung des exokrinen Parenchyms und in den späten Stadien als Verlust des endokrinen Parenchyms zeigen. Im frühen Verlauf sind wiederkehrende Attacken einer akuten Pankreatitis für das Schmerzbild verantwortlich. In späteren Stadien entwickeln sich Steatorrhoe und Diabetes, wobei akute Attacken abnehmen. Zusätzlich soll eine Unterscheidung in chronisch obstruktive, chronisch kalzifizierende und chronisch entzündliche Pankreatitis getroffen werden (Sarles et al., 1989). Da alle der vier vorgestellten Versionen ihre Limitationen aufweisen (Sarles, 1991; Chari et al., 1994b; Ammann, 1997), wurde weiterhin an einer einfachen und weltweit akzeptierten Klassifikation gearbeitet. In weiteren Veröffentlichungen werden zusätzliche Subklassifikationen nach Ätiologie und Pathogenese sowie eine Stadieneinteilung der chronisch alkoholischen Pankreatitis vorgeschlagen (Chari et al., 1994b). Die Züricher Klassifikation beschränkt sich auf eine Einteilung der ethyltoxischen Genese in gesicherte oder wahrscheinliche Pankreatitis anhand der Klinik und Morphologie und berücksichtigt dabei die Ätiologie als wichtiges Unterscheidungsmerkmal (Ammann, 1997). Die Manchester-Klassifikation von 2006 basiert auf einer einfachen Einteilung in die Kategorien mild, moderat und Endstadium, anhand von abdominellen Schmerzen, Schmerzmittelgebrauch, Befunde aus ER(C)P/MR(C)P/CT, endokriner und exokriner Funktion und extrapancreatischen Komplikationen (Bagul et al., 2006). Jedoch deckt auch diese Einteilung nicht alle Varianten der klinischen Präsentation ausreichend ab. Daher entwickelten Schneider et al. (2007), angelehnt an Punktesysteme wie beispielsweise den Child-Pugh-Score bei der Leberzirrhose, den M-ANNHEIM-Score als Orientierungshilfe in der klinischen Behandlung und zur Abschätzung der weiteren Prognose. Dabei werden in den Kategorien abdomineller Schmerz, Schmerztherapie, chirurgische Interventionen, exokrine Insuffizienz, endokrine Insuffizienz, morphologischer Status (angelehnt an die Cambridge-Klassifikation) und Auftreten von schweren Organkomplikationen je nach Ausprägungsgrad Punkte vergeben, die addiert den Schweregrad der CP nach M-ANNHEIM angeben. Zudem erlaubt die M-ANNHEIM Klassifikation eine weitere Einteilung anhand Ätiologie und klinischem Stadium. So soll die M-ANNHEIM Klassifikation eine einfache, objektive, präzise und nicht-

Einleitung

invasive Einteilung zur besseren Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Ursachen und Verläufen der chronischen Pankreatitis sein (Schneider et al., 2007). Dennoch hat bis heute keines der Klassifikationssysteme einen bleibenden Platz im klinischen Alltag gefunden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit von Studien und die Übernahme derer Ergebnisse in die Klinik ein.

1.1.7 Komplikationen

Neben dem charakteristischen Krankheitsverlauf der CP kann es zu typischen Komplikationen kommen. Hierzu zählen Pseudozysten, Stenosen des Pankreasganges und des Duodenums, Kompression der Gallenwege, Fisteln, Gefäßkomplikationen wie beispielsweise Pfortaderthrombose, starke Minderung des Allgemeinzustandes mit Mangelernährung sowie das chronische Schmerzsyndrom. Eine französische Studie berichtet bei etwa 40% der Patienten mit CP von Pseudozysten, 21% leiden an einer Kompression des Gallengangs und in 19% finden sich weitere Komplikationen wie Pfortaderthrombose, Notwendigkeit chirurgischen Eingreifens und schlechter Allgemeinzustand (Lévy et al., 2006). Ein Review-Artikel nennt eine ähnlich hohe Prävalenz an Pseudozysten von 20% - 40% bei bestehender CP (Lerch et al., 2009). Pseudozysten entstehen durch autodigestive Prozesse aktivierter Pankreasenzyme im Parenchym (Klöppel et al., 1991), entweder auf einen akuten Schub hin oder durch Störung der Integrität des Gangepithels. Pseudozysten sind Flüssigkeitsansammlungen und enthalten kein oder nur zu geringem Anteil festes oder nekrotisches Material. Häufig besteht direkter Kontakt zum Pankreasgangsystem. Etwa 64% - 78% der Pseudozysten entstehen auf dem Boden einer ethyltoxischen Genese (Maule et al., 1993; Lerch et al., 2009). Sie können zu einer Veränderung des Schmerzcharakters oder einer tastbaren Raumforderung führen, aber auch asymptomatisch auftreten. Übelkeit, Erbrechen, Ikterus und Gewichtsverlust können Folge einer Gallengangs- oder Duodenalstenose durch Pseudozysten sein (Maule et al., 1993). Bei Pseudozysten besteht die Gefahr der Arrosion der umliegenden Gefäßstrukturen. Hierbei kann es zu Thrombosen, Blutungen und zu seltenen Komplikationen wie disseminierter Fettnekrose mit Pannikulitis, Polyarthrit und nekrotischen Knochenmarksläsionen kommen (Klöppel et al., 1993). In etwa 1% - 17% der Fälle entstehen durch die Kommunikation von Gefäß und Zyste sogenannte Pseudoaneurysmata (De Rango et al., 2012; Verde et al., 2015). Am häufigsten ist dabei die Arteria lienalis betroffen. Die Ruptur eines Pseudoaneurysmas ist mit hoher Letalität verbunden. Richtungsweisend können zusätzliche Symptome wie Hämatochezie, Hämatemesis oder Hämosuccus pancreaticus, das Bluten aus der Papilla duodeni major, sein (Verde et al., 2015). Auch Infektionen und Ruptur der Pseudozysten in den Bauchraum und eine darauffolgende Peritonitis sind gefürchtete Komplikationen und treten in 14% bzw. 7% der Fälle auf. Zu Blutungen und Gallengangstrikturen kommt es in 7%, zur Duodenalstenose etwa in 3% der Fälle (Maule et al., 1993). Obstruktionen sind jedoch nicht nur durch Pseudozysten bedingt, sondern können auch durch Fibrose und Nekrose des Pankreaskopfes oder durch weitere Raumforderungen, wie beispielsweise maligne Tumore,

Einleitung

entstehen. Auch hier zeigen sich die Symptome postprandialer Schmerz, Nausea, Erbrechen und Ikterus.

Durch entzündliche Prozesse kann es zur Thrombose und Obstruktion der das Pankreas umgebenden Gefäße kommen. Die Prävalenz der Thrombose der Vena lienalis wird auf etwa 2% - 24% geschätzt, für die Pfortaderthrombose liegt die Schätzung bei 6% - 10% (Bernades et al., 1992). Sekundär kann es dadurch zum Pfortaderhypertonus mit Bildung gastraler Varizen oder von Aszites kommen. Auch durch Verletzungen des Pankreasgangsystems oder den Verlust von Zystenflüssigkeit in den Bauch- oder Brustraum kann es zur Ausbildung von Aszites oder Pleuraergüssen kommen. Diese Komplikation tritt vor allem bei alkoholischer CP auf (Maule et al., 1993).

Pankreasfisteln sind typischerweise keine direkte Komplikation der chronischen Pankreatitis, sondern Folgen einer Intervention. Sie können nach externer Drainage einer Pseudozyste, nach chirurgischen Eingriffen sowie nach Traumata auftreten.

Chronische Pankreatitis stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms dar. In einer großen Kohortenstudie konnten Lowenfels et al. (1993) einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsentitäten zeigen. Zehn Jahre nach der Diagnose CP entwickelten 1,8% der Studienteilnehmer ein Pankreaskarzinom, 20 Jahre nach Diagnose waren es 4,0%, dazwischen zeigte sich eine lineare Entwicklung. Dies bedeutet zwei Jahre nach Erstdiagnose ein etwa 16fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Weitere große Kohortenstudien bestätigen diese Hypothese, jedoch nur mit einer absoluten Risikoerhöhung von 2,2 bis 5,7. Es zeigten sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede (Ekblom et al., 1994; Bansal et al., 1995; Fernandez et al., 1995). Unter den verschiedenen Ätiologien weisen die hereditären Formen der chronischen Pankreatitis, insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn, das größte Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms auf (Chari et al., 1994a; Lowenfels et al., 1997; Raimondi et al., 2010).

1.1.8 Therapie

Die Therapie der chronischen Pankreatitis erfolgt symptomorientiert und adressiert die Hauptmerkmale Schmerz, exokrine Insuffizienz und endokrine Insuffizienz. Grundprinzipien sind Alkohol- und Nikotinkarenz. Zur Behandlung von Komplikationen stehen chirurgische und endoskopische Maßnahmen zur Verfügung.

1.1.8.1 Schmerztherapie

Grundsätzlich sollte zur Therapie der Schmerzen das WHO-Stufenschema angewandt werden. Nach Möglichkeit soll eine Langzeittherapie mit Opioid-Analgetika aufgrund der Nebenwirkungen wie Obstipation, Atemdepression, Sedierung und Abhängigkeitspotential vermieden werden. Das Somatostatin-Analogon Octreotid soll nicht zur Behandlung von Schmerzen verwendet werden

Einleitung

(Malfertheiner et al., 1995). Basierend auf einem Review-Artikel zur Enzymsubstitution (Shafiq et al., 2009) empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie der DGVS keine Enzymsubstitution zur Therapie von Schmerzen (Hoffmeister et al., 2012). Einen neuen Ansatz bietet die Therapie mit Antioxidantien, seit es Hinweise darauf gibt, dass freie Radikale eine Rolle in der Pathogenese der CP spielen (Basso et al., 1990). Erste Studien zeigen eine Reduktion der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität durch Substitution von Antioxidantien (Uden et al., 1990; Kirk et al., 2006). Doch auch hier wird aufgrund unzureichender Datenlage keine generelle Empfehlung zur Therapie mit Antioxidantien ausgesprochen (Hoffmeister et al., 2012). Bei schweren chronischen Schmerzen, die keine Besserung auf Opiattherapie zeigen, oder bei Patienten, bei denen eine konventionelle Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema nicht möglich ist, gibt es die Möglichkeit der Plexus-coeliacus-Blockade oder der thorakoskopischen Splanchniektomie. Die Plexus-coeliacus-Blockade kann CT- oder endosonographisch gesteuert durchgeführt werden. Sie führt bei etwa 51% der Patienten eine Reduktion der Schmerzsymptomatik herbei. Diese hält jedoch nur für wenige Wochen an (Kaufman et al., 2010). Die thorakoskopische Splanchniektomie zeigt in einzelnen Studien gute postoperative Ergebnisse mit einer Schmerzreduktion in 82% - 94% der Patienten. Die perioperative Morbidität aufgrund von Chylothorax, Wundinfektion und Pneumonie beträgt 11%. Für viele Patienten bietet auch diese Methode keine anhaltende Lösung (Howard et al., 2002). Liegen morphologische Veränderungen vor, die die Entwicklung der Schmerzsymptomatik erklären oder begünstigen können, so kann eine endoskopische oder chirurgische Intervention sinnvoll sein. Dazu zählen Steine im Gallen- oder Pankreasgang, Strikturen des Hauptausführungsganges und symptomatische Pseudozysten. Steinextraktion kann mittels ERP erfolgen. Große Steine erfordern häufig die alleinige oder zusätzliche extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) (Dumonceau et al., 2007; Majumder et al., 2016). Die Therapie von Pankreasgangstrikturen erfolgt durch die Einlage eines Stents. Etwa 52% - 82% der Patienten nach Polyethylenstent-Einlage zeigen auch im Langzeitverlauf eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik (Nguyen-Tang et al., 2010). Eine große Langzeitstudie beschreibt den initialen Erfolg der endoskopischen Intervention in Bezug auf die Reduktion von Schmerzen mit 70% - 93%. Über eine langfristige Verbesserung der Symptomatik berichten hier noch etwa 65% der Patienten (Rösch et al., 2002). Die Stenteinlage hat wiederholte ERPs zum Wechsel oder endgültigen Entfernen des Stents zur Folge, was bei Patienten zu Unzufriedenheit führen kann. Die chirurgische Drainage des Pankreasganges oder die Resektion des Pankreaskopfes kann, je nach angewandter Operationsmethode, eine langfristige Schmerzfreiheit in 40% - 95% der Patienten erreichen (Warshaw et al., 1998; Devière et al., 2008). Damit scheint die chirurgische Therapie, vor allem in der langfristigen Reduktion der Schmerzsymptomatik (75% - 84% vs. 32% - 65%), der endoskopischen Intervention überlegen zu sein (Cahen et al., 2007; Devière et

Einleitung

al., 2008). Sie soll Patienten mit schwer zu bewältigendem, renitenten Schmerzsyndrom vorbehalten sein (Cahen et al., 2007).

1.1.8.2 Therapie der exokrinen Insuffizienz

Die exokrine Insuffizienz des Pankreas manifestiert sich klinisch als Steatorrhoe, Gewichtsverlust und Malabsorption aufgrund mangelnder Exkretion von Verdauungsenzymen aus der Drüse. Ziel der Therapie mit synthetisch hergestellten Enzymen ist die Linderung der Symptome, das Vermeiden einer Unterernährung und somit die Verbesserung der Lebensqualität. Die Präparate liegen in verschiedenen Dosierungen und Formulierungen (säurestabil versus nicht-säurestabil) vor. Den Hauptteil bildet das Enzym Lipase, meist sind zusätzlich Trypsinogen und Amylase enthalten. Die Einnahme führt durch Freisetzung der Enzyme im Duodenum zu einer Verminderung der täglichen Fettausscheidung, jedoch werden durch die Substitution keine Normalwerte erreicht (Halgreen et al., 1986; O'Keefe et al., 2001). Die Enzymsubstitution sollte bei einer Fettausscheidung im Stuhl von mehr als 15g pro Tag oder bei pathologischer Fettexkretion von mehr als 7g pro Tag und gleichzeitigem Vorliegen klinischer Zeichen der Malassimilation, Malabsorption oder Maldigestion, initiiert werden. Auch ein auffälliger Funktionstest und das gleichzeitige Vorliegen von klinischen Zeichen stellen eine Indikation zur Substitution dar (Hoffmeister et al., 2012). Es wird die Einnahme in mehreren Dosen während der Mahlzeit empfohlen, um eine optimale Durchmischung von Enzymen und Chymus zu gewährleisten (DiMagno et al., 1977; Domínguez-Muñoz et al., 2005). Um eine Verbesserung der Fettexkretion zu erreichen, sind pro Mahlzeit mindestens 25.000 bis 40.000 Units (U) an Lipase notwendig (Layer et al., 1994a). Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis verdoppelt oder verdreifacht werden (Hoffmeister et al., 2012). Bei Nichtansprechen auf Enzymtherapie trotz adäquater Compliance, Diät und Dosierung kann zusätzlich ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) oder ein H₂-Antagonist angesetzt werden (Meier et al., 2006). Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist bei Neuverschreibung oder Dosiserhöhung der Enzyme auf eine vermehrte Kohlenhydrataufnahme und dadurch entstehende Hyperglykämie mit der Gefahr der Laktatazidose zu achten (O'Keefe et al., 2001).

1.1.8.3 Therapie der endokrinen Insuffizienz

Bei Diabetes mellitus Typ IIIC liegt eine stark derangierte Stoffwechsellage vor. Aufgrund der Zerstörung des gesamten Pankreasgewebes kommt es nicht nur zu insuffizienter Insulinsekretion, sondern auch zu verringerter Ausschüttung von Glukagon und Pankreatischem Polypeptid. Zudem liegt bei Malabsorption eine verminderte Kohlenhydrataufnahme vor. Schmerzen können die Regelmäßigkeit der Nahrungsaufnahme beeinflussen und häufig besteht zusätzlich chronischer Alkoholabusus. Die Behandlung erfolgt initial gleich der Therapie des Dm Typ II mit einem Biguanid, z.B. Metformin. Inkretin-basierte Therapien sind nicht empfohlen. Da die CP eine fortschreitende

Einleitung

Erkrankung ist, wird bei vielen Patienten im Verlauf eine Insulintherapie nötig. Aufgrund der erhöhten Gefahr einer Hypoglykämie sollte ein möglichst einfaches Insulin-Regime begonnen werden. Bei guter Compliance kann auf eine intensiviertere Insulintherapie übergegangen werden. Auch bei dieser Form des Diabetes mellitus bilden Lebensstilveränderungen eine wichtige Therapiegrundlage (Witt et al., 2007; Ewald et al., 2013; Majumder et al., 2016).

1.1.8.4 Therapie von Komplikationen

Die Therapie von Pseudozysten muss anhand ihrer klinischen Präsentation angelegt werden. Symptomatische Patienten mit fortschreitender Vergrößerung sollten einer Therapie zugeführt werden, während asymptomatischen Patienten mit stabilen Pseudozysten eine abwartende Haltung entgegengebracht werden kann (Maule et al., 1993). Die Leitlinie von 2012 empfiehlt eine Therapie von symptomatischen Pseudozysten unabhängig von ihrer Größe (Hoffmeister et al., 2012). Zudem wurde bei akut auftretenden Pseudozysten eine hohe Spontanremissionsrate im Zeitraum von bis zu sechs Wochen beobachtet (Bradley et al., 1979), wenn auch die genauen Angaben dazu in der Literatur stark differieren und aus älteren Studien stammen (Yeo et al., 1990; Maule et al., 1993; Maringhini et al., 1999). Die Remissionsrate von Pseudozysten, die bei CP entdeckt wurden, sind im Gegensatz dazu mit 3% - 9% gering (McConnell et al., 1982; Bourliere et al., 1989). Von chirurgischer Seite gibt es die Möglichkeit der Resektion, der internen Drainage in den Gastrointestinaltrakt und der perkutanen, externen Drainage. Interventionell können Pseudozysten in der ERCP oder dem EUS transmural oder transpapillär drainiert werden. Pseudoaneurysmata werden in erster Linie mit endovaskulärem Coiling behandelt, aber auch weitere Methoden zur Embolisation wie Thrombininjektion und chirurgische Exzision stehen zur Verfügung (Verde et al., 2015).

Gallengangstenosen können entweder durch die Einlage von Stents oder operativ therapiert werden. Dabei empfiehlt die Leitlinie die endoskopische Therapie nicht länger als über zwölf Monate fortzuführen und Stentwechsel alle drei Monate durchzuführen. Das Einbringen multipler Stents versus eines vollbeschichteten, selbst-expandierenden Metallstents wird noch in Studien untersucht und scheint gleichwertige Ergebnisse zu erzielen (Nguyen-Tang et al., 2010; Shen et al., 2014). Bei erfolgloser endoskopischer Therapie, Ausschöpfung der endoskopischen Interventionsmöglichkeiten oder kalzifizierender Pankreatitis soll die operative Therapie mittels Resektion bevorzugt werden (Hoffmeister et al., 2012). Magenausgangs- oder Duodenalstenosen sollten chirurgisch oder mittels endoskopischer Intervention behoben werden (Hoffmeister et al., 2012).

1.2 Lebensqualität und chronische Pankreatitis

Die WHO definiert Lebensqualität (QoL) als die subjektive Wahrnehmung eines Individuums über seine Stellung im Leben, in Relation zu Kultur und den Wertesystemen, in denen es lebt, und in Bezug auf seine Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen (WHO, 1995). Dies zeigt, dass die

Einleitung

Lebensqualität nicht objektiv messbar ist, sondern sich aus vielen Aspekten zusammensetzt und immer auf der Grundlage der subjektiven Empfindung beruht. Lange Zeit wurde die Therapie von Erkrankungen nur anhand ihres medizinischen Erfolgs bewertet, doch die Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung und auf die Lebensqualität rücken mehr und mehr in den Vordergrund. Subjektive Information zur Lebensqualität von Patienten kann als sekundärer Endpunkt zum Vergleich der Ergebnisse von klinischen Studien, zum Screening von psychologischen Problemen und zum Monitoring der Krankheitsprogression verwendet werden. Sie bieten dem Arzt eine Entscheidungshilfe zur weiteren Therapieplanung und dem Abschätzen von Morbidität (Fitzpatrick et al., 1992).

Bei der chronischen Pankreatitis wurde in vielen Studien überzeugend eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung dargelegt (Wehler et al., 2003; Pezzilli et al., 2005; Pezzilli et al., 2007; Amann et al., 2013). In Studien, die den Short-Form Health Survey (SF-36 und SF-12) – Fragebogen benutzt haben, zeigten sich vor allem die Bereiche körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung betroffen (Wehler et al., 2003; Pezzilli et al., 2005). Abdominelle Schmerzen, chronische Diarrhoe, niedriges Körpergewicht und Arbeitslosigkeit oder Frühberentung haben dabei den stärksten Einfluss auf die Verringerung der Lebensqualität. Regelrecht stellt sich eine Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens dar (Pezzilli et al., 2005). Die körperliche und psychische Gesundheit wird sowohl von konstanten Schmerzen, als auch vom Raucherstatus (fortgesetztes Rauchen) und bestehenden Komorbiditäten negativ beeinflusst (Machicado et al., 2017). Studien, die den Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30) und das Pancreatic Cancer Module (QLQ-PAN26) zur Evaluation benutzt haben, zeigen folgende Ergebnisse: Allgemeine Schmerzen, Verdauungsbeschwerden, Arbeitslosigkeit, Sorge um den zukünftige Gesundheitsstatus, Müdigkeit und Schlafstörungen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten am stärksten (Fitzsimmons et al., 2005; Pezzilli et al., 2007; Mokrowiecka et al., 2010). Es zeigen sich kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts. In Studien, die den EORTC-QLQ-C30 und den PAN26 verwenden, kann kein Unterschied der Lebensqualität zwischen den Geschlechtern detektiert werden (Fitzsimmons et al., 2005; Pezzilli et al., 2007; Mokrowiecka et al., 2010). Andere Untersuchungen zeigen ein schlechteres physisches und psychisches Outcome für Frauen (Pezzilli et al., 2005; Amann et al., 2013). Längere Erkrankungsdauer zeigt negative Auswirkungen auf die emotionale Belastbarkeit und kognitive Funktion (Fitzsimmons et al., 2005; Mokrowiecka et al., 2010). Die Ätiologie der CP zeigt keine signifikante Assoziation zur Lebensqualität (Wehler et al., 2004; Pezzilli et al., 2007). Der BMI ist mit einer Verschlechterung in verschiedenen Domänen der Lebensqualität wie globaler Gesundheitsstatus, soziale Funktion und Rollenfunktion assoziiert (Pezzilli et al., 2007). Schmerzen zeigen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Pezzilli et al.,

Einleitung

2007; Machado et al., 2017). Ein Einfluss des Schweregrads der Erkrankung anhand der Cambridge-Klassifikation konnte nur in wenigen Studien gezeigt werden (Mokrowiecka et al., 2010). Für die chronische Pankreatitis zeigt sich eine ebenso stark beeinträchtigte Lebensqualität wie für Herz-, Nieren-, Leber- und Lungenerkrankungen und eine signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit malignen Tumorerkrankungen (ausgenommen Hautkrebs), Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Rheumatoider Arthritis (Amann et al., 2013).

1.3 Inflammationsmarker

Zytokine stellen Schlüsselmediatoren der akuten und chronischen Entzündungsreaktion dar. Über komplexe Signalwege dirigieren sie Ort, Ausmaß und Art einer Immunantwort. Zu den Zytokinen gehören die Gruppe der Interleukine (IL), Interferone, Tumornekrosefaktor, Kolonie-stimulierende Faktoren und Chemokine. Zytokine können eine antiinflammatorische, proinflammatorische oder das adaptive Immunsystem modulierende Wirkung haben (Turner et al., 2014). Chemokine sind Proteine, die chemotaktisch und aktivierend auf bestimmte Zelltypen wirken und der Steuerung der Immunantwort dienen. Sie lassen sich anhand ihrer stark konservierten Aminosäurestruktur in zwei Gruppen unterteilen. Liegen die ersten beiden Cysteine direkt nebeneinander, ist dies die CC-Familie. Sie wirken vor allem auf Monozyten, T-Lymphozyten und in besonderen Fällen auf Eosinophile, Basophile und Mastzellen. Werden die ersten beiden Cysteine durch eine Aminosäure getrennt, wird das Chemokin der CXC-Familie zugeordnet. Diese Subgruppe wirkt vor allem auf Neutrophile. Chemokine wirken über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Godiska et al., 1997).

Mittels eines systematischen Reviews haben Rasch et al. (2016) im Rahmen der PANIQOL-Studie diejenigen Zytokine ausgewertet, die das proinflammatorische Profil bei chronischer Pankreatitis bilden. Im Folgenden werden diese Zytokine näher betrachtet.

1.3.1 Interferon γ (IFN γ)

IFN γ wird von T-Zellen und natürlichen Killerzellen produziert und hat antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Einflüsse auf bestimmte Zielzellen (Walter, 2010). IFN γ verringert die Proliferation der pankreatischen Sternzellen und die Kollagensynthese in vitro (Baumert et al., 2006). Passend zu diesem Ergebnis zeigt sich IFN γ in Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt (Chung et al., 2013).

1.3.2 Interleukin-1-Familie

Als Untereinheit des Interleukin-1 zählt Interleukin-1 β (IL-1 β) zu den proinflammatorischen Zytokinen. Es führt zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten, Interleukin-6, Prostaglandin E und aktiviert Fibroblasten und deren Kollagensynthese (Dinarello et al., 1983; Matsushima et al., 1985). Bamba et al. (1994) konnten zeigen, dass bei

Einleitung

Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Serumlevel an IL-1 β vorliegen. Später wurde gezeigt, dass vor allem Patienten mit Autoimmunpankreatitis erhöhte IL-1 β -Werte aufweisen und das Zytokin somit als möglicher Faktor zur Unterscheidung von Autoimmunpankreatitis von anderen chronischen Pankreatitiden oder einem Pankreaskarzinom dienen könnte (Ghassem-Zadeh et al., 2017). Auch IL-18 zeigt sich im Serum von Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (Schneider et al., 2006).

1.3.3 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 wurde zunächst als B-Zell-stimulierender Faktor entdeckt. Später zeigte sich die Wirkung auf Hepatozyten, die durch IL-6 zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen stimuliert werden, und auf T-Lymphozyten, die zur Proliferation und Differenzierung angeregt werden (Gauldie et al., 1987). Damit spielt IL-6 eine wichtige Rolle in der Organisation von angeborener und erworbener Immunantwort. Die meisten Zellen können IL-6 exprimieren (Lotz, 1993). Durch Aktivierung des JAK/STAT (Janus-Kinase/Signal transducer and activator of transcription) und MAP (mitogen-activated protein)-Kinase-Signalweges wird intrazellulär die Transkription bestimmter pro- und antiinflammatorischer Proteine induziert (Heinrich et al., 2003). Das Zytokin beeinflusst viele weitere Vorgänge des menschlichen Körpers, beispielsweise Herzmuskelzellen, neuronale Zellen, hämatopoetische Stammzellen, Blutgefäße und den Knochenmetabolismus und scheint in die Pathogenese von Infektionen, Autoimmunerkrankungen und malignen Tumorerkrankungen involviert zu sein (Lotz, 1993; Kishimoto et al., 1995). Auch in Patienten mit CP konnten erhöhte IL-6-Level gefunden werden (Talar-Wojnarowska et al., 2009; Miron et al., 2010). Im Gegensatz dazu stehen Studien, die eine Inhibition pankreatischer Sternzellen durch IL-6 in vitro berichten und keinen Unterschied der Höhe an IL-6-Serumspiegel zwischen Patienten mit CP und gesunden Kontrollen detektieren konnten (Bamba et al., 1994; Mews et al., 2002; Sandström et al., 2012).

1.3.4 Interleukin-8 (IL-8)

Interleukin-8 ist ein chemotaktisches Zytokin und führt so zur Rekrutierung, Migration und Aktivierung von Neutrophilen. Durch Stimulation mit proinflammatorischen Zytokinen kann IL-8 in vielen verschiedenen Zellen exprimiert werden, darunter Fibroblasten, Hepatozyten, Epithelzellen, Monozyten, Makrophagen und T-Zellen (Baggiolini et al., 1989; Bhatia et al., 2000). Durch seine chemotaktische Wirkung auf Leukozyten spielt es eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der akuten Entzündung und kann als Prädiktor für Mortalität oder Morbidität bei Sepsis benutzt werden (Hack et al., 1992; Harada et al., 1994). Es konnte gezeigt werden, dass IL-8 verstärkt im Pankreasgewebe von Patienten mit CP, im Gegensatz zu gesundem Pankreasgewebe, exprimiert wird (Saurer et al., 2000; Miron et al., 2010; Sandström et al., 2012). Myofibroblasten des Pankreas lassen sich zur IL-8-Synthese stimulieren (Andoh et al., 2000).

Einleitung

1.3.5 Interferon- γ inducible protein 10 kD (IP-10)

IP-10, oder auch CXCL10, wird von Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen nach Aktivierung durch Interferon- γ (IFN γ) und andere Interferone produziert. Es wirkt chemotaktisch auf Monozyten und T-Zellen, reguliert die Proliferation derer Vorläuferzellen und zeigt durch Hemmung der Angiogenese antitumorale Wirkung (Angiolillo et al., 1995). IP-10 wird bei entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Abstoßungsreaktionen produziert (Dufour et al., 2002). Im Pankreasgewebe von Patienten mit CP sind IP-10 und seine Rezeptoren bis zu siebenfach erhöht (Singh et al., 2007).

1.3.6 Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)

MCP-1, auch CCL2 für C-C-Motiv Ligand 2 genannt, führt dendritische Zellen von der Peripherie zum Lymphknoten und rekrutiert Monozyten und T-Zellen zu Orten von Entzündung (Carr et al., 1994; Dufour et al., 2002). Es wird in vielen verschiedenen Zelltypen wie Fibroblasten, Monozyten, Endothel-, Epithel- und glatten Muskelzellen sowie in Astrozyten und Mikroglia, entweder konstitutiv oder auf einen Stimulus hin, synthetisiert. Auch hier wird ein Mitwirken bei verschiedenen Krankheitsentitäten wie Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes mellitus und neurologischen Funktionsstörungen wie Multiple Sklerose und der Alzheimer Erkrankung beschrieben (Deshmane et al., 2009). Pankreatische Azinuszellen produzieren MCP-1 (Bhatia et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass MCP-1 im Serum von Patienten mit akuter, akut rekurrender und chronischer Pankreatitis im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht ist, was einen Einfluss dieses Chemokins auf die Pathogenese der Inflammation des Pankreas nahelegt (Cavestro et al., 2009). Andere Studie zeigen erniedrigtes MCP-1 für Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Sandström et al., 2012).

1.3.7 Tumor necrosis factor α (TNF α)

Als Mitglied der Zytokinfamilie wird TNF α vor allem durch Immunzellen produziert und ist ein Aktivator für viele Akute-Phase-Proteine. Ihm wird eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Sepsis zugeschrieben (Takakuwa et al., 1994). Auch Azinuszellen des Pankreas sind dazu fähig, TNF α zu produzieren (Malleo et al., 2007). Das Zytokin ist bei Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (Miron et al., 2010; Sandström et al., 2012; Manjari et al., 2013).

1.3.8 Macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) und 1 β (MIP-1 β)

MIP gehören zu den Chemokinen und werden auch als CCL3 (MIP-1 α) und CCL4 (MIP-1 β) bezeichnet. MIP-1 α zeigt eine stärkere chemotaktische Wirkung auf B-Zellen, zytotoxische T-Zellen, Monozyten, Eosinophile, Neutrophile und Basophile als MIP-1 β . Dieses scheint vermehrt auf naive T-Zellen und

Einleitung

Monozyten zu wirken (Schall et al., 1993; Cook et al., 1995). Beide Chemokine sind unerlässlich für eine adäquate Entzündungsreaktion auf einen Stimulus hin. Beide Proteine werden nur in geringer Menge konstitutiv exprimiert, lassen sich aber in den meisten hämatopoetischen Zellen durch andere Zytokine wie beispielsweise TNF α , IL-1 β oder Interferone induzieren. MIP-1 α kann die hämatopoetische Stammzellreifung inhibieren und hat durch Aktivierung von Makrophagen einen wichtigen Einfluss auf die Wundheilung. Zudem wird ein Einfluss auf die Pathogenese weiterer entzündlicher Erkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Erkrankungen des Respirationstrakts, Hepatitis und viele weitere diskutiert (Menten et al., 2002). Im Mausmodell konnte bereits eine erhöhte Produktion von MIP-1 α und IL-1 β in der Genese der ethyltoxischen Pankreatitis gezeigt werden (Charrier et al., 2014).

1.3.9 Transforming growth factor- β (TGF- β)

TGF- β wird in Monozyten und Makrophagen synthetisiert. Bei Ausschüttung führt es im Pankreas zur Aktivierung von Fibroblasten und Pankreas-Sternzellen, die anschließend als Myofibroblasten zur Ablagerung von Extrazellulärmatrix führen (Klöppel et al., 2004). Auch in Patienten mit chronischer Pankreatitis liegen im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Serumwerte an TGF- β vor (Adrych et al., 2011; Sri Manjari et al., 2012).

1.3.10 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF ist ein wichtiger Regulator der Angiogenese während der Embryogenese und des Wachstums. Es wirkt über zwei verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren. In der Inflammation spielt VEGF eine Rolle durch seine positive Wirkung auf die B-Zell-Produktion und die Chemotaxis von Monozyten sowie durch Permeabilitätssteigerung der Gefäße. VEGF wird in vielen menschlichen Tumorerkrankungen vermehrt exprimiert. Somit zeigen Antikörper gegen VEGF eine wirkungsvolle Ergänzung der konventionellen Therapie (Ferrara et al., 2003). Auch in Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas oder chronischer Pankreatitis konnten im Vergleich zu gesunden Individuen erhöhte Serumspiegel an VEGF gezeigt werden (Talar-Wojnarowska et al., 2010).

1.3.11 Weitere Inflammationsmarker bei chronischer Pankreatitis

Neben den bereits genannten Zytokinen zeigte sich in einer Studie von Sandström et al. (2012) auch IL-4 in Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht. Die proinflammatorischen Zytokine IL-2 und IL-12p70 sind in Patienten mit CP im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt (Chung et al., 2013).

1.4 Fragestellung und Hintergrund

Patienten mit CP erleben durch ihre Erkrankung eine starke Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (siehe Absatz 1.2 Lebensqualität und chronische Pankreatitis). Durch die zugrundeliegende

Einleitung

Zellschädigung kommt es zur Apoptose und Nekrose der Zellen und anschließender Freisetzung von Inflammationsmarkern (z.B. IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β). Diese führen einerseits zum Fortschreiten der für die CP charakteristischen Inflammation und Fibrose und andererseits zur chronisch-systemischen Entzündungsreaktion durch Aktivierung weiterer Entzündungsmediatoren (Klöppel et al., 2004; Talar-Wojnarowska et al., 2009; Löhr et al., 2010; Adrych et al., 2011; Manjari et al., 2013). Der systemische Entzündungszustand kann zum reduzierten Ernährungszustand und vorzeitigen Alterungsprozess (z.B. Osteoporose) beitragen und ist aktuell Thema der Forschung (Duggan et al., 2015; Rasch et al., 2016). Für andere chronische Erkrankungen konnte bereits ein Zusammenhang von Zytokinaktivität und Verminderung der Lebensqualität gezeigt werden. In einer Studie zur antiviralen Therapie bei Hepatitis C gehen erhöhte Zytokinspiegel mit einer geminderten gesundheitsassoziierten physischen und mentalen Lebensqualität einher (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) (Falasca et al., 2009). Bei Leberzirrhose scheinen erhöhte Serumspiegel an IL-6 und IL-18 die Lebensqualität zu beeinträchtigen (Wunsch et al., 2013). Ebenso wird bestimmten pro- und antiinflammatorischen Zytokinen eine Rolle in der Entstehung von Depressionen zugeschrieben (Anisman et al., 2003; Meyer et al., 2011). Eine Studie an Überlebenden eines Bronchialkarzinoms zeigt, dass Nukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphism (SNPs)) in bestimmten, für Zytokine codierenden Genen, mit einer schlechteren Lebensqualität und subjektiv verstärkt wahrgenommenen Belastung durch Symptome wie Schmerz, Dyspnoe und Appetit einhergehen (Rausch et al., 2010). Dieser Zusammenhang wurde für die chronische Pankreatitis bisher nicht untersucht. So soll diese Studie aufzeigen, ob erhöhte Zytokinspiegel im Serum von Patienten mit chronischer Pankreatitis mit einer Verschlechterung der Lebensqualität korrelieren. Des Weiteren wird eine Assoziation mit Funktion und spezifischen Symptomen wie Schmerz untersucht. Ein Einfluss von erhöhten proinflammatorischen Zytokinlevel auf die Lebensqualität bei CP könnte einen neuen Angriffspunkt in der Langzeitbehandlung dieser Erkrankung bieten.

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist ein Teil der multizentrischen PANIQOL-Studie, welche untersucht, ob die Spiegel zirkulierender Zytokine oder Endotoxine im Serum von Patienten sowie vorliegende CT-Befunde die Lebensqualität oder Krankheitspathogenese bei chronischer Pankreatitis beeinflussen. Dabei handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie.

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit ermittelt den Einfluss zirkulierender Zytokine und Endotoxine auf Bereiche der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Als sekundäre Fragestellung und Endpunkt wird untersucht, ob eine Korrelation von Zytokin- und Endotoxinspiegel zu Ätiologie und Risikofaktoren oder zu gängigen klinischen Parametern, wie beispielsweise exokrine Insuffizienz oder endokrine Insuffizienz, vorliegt.

Zur Erfassung der Lebensqualität werden der EORTC-QLQ-C30 in Kombination mit dem QLQ-PAN28-Fragebogen verwendet (siehe Absatz 2.3 Erhebung der Lebensqualität). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Projektnummer 104/15) genehmigt und alle Patienten wurden schriftlich über den Studienablauf aufgeklärt.

2.2 Patientencharakteristika

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit symptomatischer chronischer Pankreatitis mit einer Krankheitsdauer von mindestens zwei Jahren, die sich im Zeitraum von April 2015 bis Juni 2016 in der 2. Medizinischen Klinik, der internistischen Notaufnahme oder in der gastroenterologischen Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar vorstellten und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf. Die Diagnose einer Pankreatitis wurde bei typischer Klinik und Anamnese, sowie im Falle einer schmerzlosen CP bei nachgewiesener exokriner oder endokriner Insuffizienz, gestellt. Zudem müssen bei allen Patienten Anzeichen einer CP in einer angemessenen Bildgebungsmodalität vorliegen. Es bestehen folgende Ausschlusskriterien:

1. Patienten mit einer malignen Neoplasie bzw. einem rezidivfreien Intervall von weniger als 5 Jahren
2. Patienten mit Zustand nach totaler Pankreatektomie
3. Patienten, die aus einem der folgenden Gründe nicht fähig sind, ihr Einverständnis zu erklären:
 - a. Alter unter 18 Jahren
 - b. Vorliegen einer Lernschwäche oder einer erheblichen geistigen/psychischen Behinderung
 - c. Gefängnisinsassen

Material und Methodik

4. Patienten mit einer Leberzirrhose vom Child-Pugh-Score B oder C oder dekompensiertem Leberversagen
5. Immunsupprimierte Patienten einschließlich
 - a. Patienten mit HIV/AIDS
 - b. Patienten mit immunsuppressiver Medikation (z.B. Steroide, Calcineurininhibitoren etc.)
 - c. Anderer spezifischer Immundefekte
6. Patienten, die im letzten Monat eine Antibiotika-Therapie erhalten haben
7. Patienten, die im letzten Monat systemische Steroide erhalten haben
8. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 4 (GFR <30ml/min) oder Nierenersatztherapie
9. Patienten, die im Verlauf des letzten Jahres jegliche operative Behandlung erhalten haben

Die Patienten wurden in einem persönlichen Aufklärungsgespräch und mit einer schriftlichen Patienteninformation (siehe Anhang, IVb. Patienteninformation) über die Grundlagen und Ziele der Studie, sowie über Datennutzung und ihr Recht auf Widerruf informiert und anschließend um ihre schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang, IVd. Einwilligung Datenschutzerklärung) gebeten. Im Weiteren wurde mithilfe eines einheitlichen Datenerhebungsbogens (siehe Anhang, III. Anamnese- und Datenerhebungsbogen) die Anamnese der Patienten erfragt (siehe Absatz 2.3 Erhebung der Lebensqualität). Die subjektive Lebensqualität wurde mit Hilfe der Fragebogen-Kombination aus EORTC-QLQ-C30 und QLQ-PAN28 erfasst. Jedem Studienteilnehmer wurde eine Studien-ID zugeteilt, zusammengesetzt aus einem Kürzel für den Studiennamen PANIQOL (PQ), dem Studienzentrum (MU für München) und einer fortlaufenden dreistelligen Seriennummer mit dem Zusatz a für Ersteinschluss in die Studie oder b für einen wiederholten Einschluss des selben Patienten. Am Studienzentrum München erfolgte kein mehrfacher Studieneinschluss. So lautet die Studien-ID des ersten Patienten beispielsweise PQ-MU-001a.

2.2.1 Kategorie Alkohol

Um den Alkoholkonsum der Patienten zu quantifizieren, wurden die Patienten, angelehnt an die M-ANNHEIM Klassifikation, in vier Kategorien eingeteilt (Schneider et al., 2007):

- Absolute Alkoholkarenz
- Moderater Alkoholkonsum bis < 20 g/Tag
- Erhöhter Alkoholkonsum von 20 bis 80 g/Tag
- Exzessiver Alkoholkonsum von > 80 g/Tag

2.2.2 Kategorie Ätiologie

Obwohl in den bisherigen Studien zur Lebensqualität bei CP kein signifikanter Einfluss der Krankheitsätiologie auf die QoL gefunden werden konnte (Wehler et al., 2004; Mokrowiecka et al., 2010), soll die Ätiologie auf mögliche Zusammenhänge mit inflammatorischen Markern untersucht werden. Dazu erfolgt eine Einteilung der Ätiologie anhand der M-ANNHEIM Klassifikation in Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, metabolisch (Adipositas, Hyperlipidämie, erhöhte Fettaufnahme), hereditär (hereditäre Pankreatitis, familiäre Pankreatitis, juvenile und senile idiopathische Pankreatitis), autoimmun (einschließlich Pankreatitis bei Sjögren-Syndrom oder bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen), obstruktiv (Pankreas divisum, Dysfunktion des Sphinkter Oddi, posttraumatisch aufgetretenen Vernarbungen des Pankreasgangs und Gangobstruktion durch beispielsweise Tumore) und seltene Ursachen (Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Drogen, Toxine, chronische Niereninsuffizienz).

2.2.3 Kategorie Komorbiditätsindex nach Charlson

In den bisherigen Studien zeigen sich kontroverse Ergebnisse zum Einfluss von Komorbiditäten auf die Lebensqualität (Wehler et al., 2003; Mokrowiecka et al., 2010; Machicado et al., 2017). Um valide vergleichbare Subgruppen zu gewährleisten, wurden die Patienten nach dem Charlson-Komorbiditätsindex klassifiziert (Charlson et al., 1987). Dabei wird definierten Begleiterkrankungen, die in den Untersuchungen von Charlson zu einer Erhöhung der Mortalität führten, eine Punktzahl zwischen 1 und 6 zugeordnet. Die Summe der Punktzahlen aller Komorbiditäten bilden den Charlson-Index und geben somit einen Hinweis auf die zu erwartende Mortalität durch die Begleiterkrankung. Ein Charlson-Index von 0 bedeutet, dass keine Begleiterkrankungen vorliegen, die das Überleben des Patienten einzuschränken scheinen. Ein hoher Charlson-Index beschreibt ein hohes Mortalitätsrisiko durch die Begleiterkrankungen.

Tabelle 5: Gewichtung der Komorbiditäten für den Komorbiditätsindex nach Charlson et al. (1987)

Gewichtung	Erkrankung
1	Myokardinfarkt Angeborener Herzfehler Periphere Gefäßerkrankung Zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Chronische Lungenerkrankungen Bindegewebserkrankungen Ulcerkrankungen Milde Lebererkrankungen Diabetes ohne Endorganschäden
2	Hemiplegie Mittlere bis schwere Niereninsuffizienz

Gewichtung	Erkrankung
	Diabetes mit Endorganschäden Lokal begrenzte Tumorerkrankungen Leukämie, Lymphom
3	Mittlere bis schwere Lebererkrankung
6	Metastasierte solide Tumorerkrankungen AIDS

2.2.4 Schwere der Erkrankung nach dem M-ANNHEIM Severity Index

Um die Schwere der Erkrankung zu objektivieren, wird der M-ANNHEIM Severity Index verwendet (Schneider et al., 2007). Die Zusammensetzung des Scores wird in Tabelle 6 dargestellt. Für 0 - 5 Punkte im Score ergibt sich ein Severity Index M-ANNHEIM A, für 6 - 10 Punkte M-ANNHEIM B, für 11 - 15 Punkte M-ANNHEIM C, für 16 - 20 Punkte M-ANNHEIM D und bei mehr als 21 Punkten M-ANNHEIM E.

Tabelle 6: M-ANNHEIM Severity Index Scoring System zur Einteilung der Schwere der Erkrankung nach Schneider et al. (2007)

Klinische Faktoren	Punkte
Schmerzmuster	
<i>Kein Schmerz ohne Therapie</i>	0
<i>Rekurrente akute Pankreatitis</i>	1
<i>Kein Schmerz mit Therapie</i>	2
<i>Intermittierende Schmerzen</i>	3
<i>Kontinuierliche Schmerzen</i>	4
Schmerzkontrolle	
<i>Keine Medikation</i>	0
<i>WHO Stufe 1 oder 2</i>	1
<i>WHO Stufe 3 oder endoskopische Intervention</i>	2
Chirurgische Intervention	4
Exokrine Insuffizienz	
<i>keine Insuffizienz</i>	0
<i>Milde, moderate oder unbestätigte Insuffizienz, die keine Supplementation erfordert</i>	1
<i>Nachgewiesene Insuffizienz oder schwere Insuffizienz mit Steatorrhoe, reduziert durch Enzymsupplementation</i>	2
Endokrine Insuffizienz	
<i>kein Diabetes mellitus</i>	
<i>Diabetes mellitus</i>	
Morphologische Veränderung anhand der Bildgebung, angelehnt an die Cambridge Klassifikation	
<i>normal</i>	0
<i>unklar</i>	1
<i>mild</i>	2
<i>moderat</i>	3
<i>schwer</i>	4

Klinische Faktoren	Punkte
Schwere Komplikationen	
<i>keine</i>	0
<i>reversible Komplikationen^a</i>	2
<i>irreversible Komplikationen^b</i>	4

^a Reversible Komplikationen: Aszites, Blutungen, Pseudoaneurysma, Obstruktion des Ductus choledochus, Pankreasfistel, Duodenalstenose.

^b Irreversible Komplikationen: Pfortaderthrombose, Milzvenenthrombose mit oder ohne portale Hypertension, Pankreaskarzinom.

2.3 Erhebung der Lebensqualität

In dieser Studie wird der Quality of Life Questionnaire Core Questions 30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30) und seine Ergänzung, Pancreatic Modification QLQ-PAN28, zur Erhebung der Lebensqualität des Patientenkollektivs benutzt. Diese bestehen aus insgesamt 58 Fragen. Die Fragebögen wurden ursprünglich zur Evaluation der Lebensqualität bei Pankreaskarzinomen entwickelt, wurden jedoch auch für die CP validiert (Glasbrenner et al., 1997; Fitzsimmons et al., 2005). Es wird Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 verwendet. Beide Teile liegen an diesem Studienzentrum in deutscher Sprache vor. Im Gegensatz zum weit verbreiteten Short Form Health Survey (SF36) – Fragebogen, der die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erfragt, sind der EORTC-QLQ-C30 und QLQ-PAN28 krankheitsspezifische Evaluationswerkzeuge. Dies hat sich als äußerst wichtig herausgestellt, da Patienten mit CP auch an Symptomen leiden, die Einfluss auf die Lebensqualität haben, aber nicht ausreichend in allgemeinen Fragebögen adressiert werden (Fitzsimmons et al., 2005).

2.3.1 EORTC-QLQ-C30

Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen (siehe Anhang, I. EORTC-QLQ-C30 und PAN28-Fragebogen). Es werden Einflüsse auf unterschiedlichste Lebensbereiche, Nebenwirkungen der Therapie und Symptome abgefragt, die das Wohlbefinden im Zeitraum der letzten Wochen vor dem Ausfüllen des Fragebogens beeinflusst haben. Die Fragen 1 bis 28 verfügen jeweils über die Antwortmöglichkeiten 1 für „überhaupt nicht“, 2 für „wenig“, 3 für „mäßig“ und 4 für „sehr“. Die letzten beiden Fragen zeigen eine numerische Analogskala (NAS) mit ganzen Zahlen von 1 für „sehr schlecht“ bis 7 für „ausgezeichnet“. In der Auswertung ergeben sich fünf funktionelle Skalen, drei symptomorientierte Skalen, eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Multi Item) und sechs Einzelfragen (Single Item). Dabei bedeutet Multi Item, dass sich der errechnete Score aus mehreren Antworten von Einzelfragen errechnet, während die Single Items nur aus der Antwort einer einzelnen Frage bestehen. Jedes Item kommt nur in einer Skala zur Anwendung. In allen Skalen und Einzelfragen kann eine Punktzahl zwischen 0 und 100 erreicht werden. Dabei steht eine höhere Punktzahl für ein höheres Antwortlevel auf der Ordinalskala der Antwortmöglichkeiten von

Material und Methodik

„überhaupt nicht“ bis „sehr“ (1-4). Daraus ergibt sich, dass eine hohe Punktzahl in den Funktionsskalen auf eine gute Funktion bzw. Belastbarkeit hinweist. Ein hoher Score auf der Skala für den globalen Gesundheitsstatus zeigt eine gute Lebensqualität. Im Gegensatz dazu spricht eine hohe erreichte Punktzahl in den Symptomskalen und den Einzelfragen für eine starke Symptomatik und Beeinträchtigung, was negativ zu bewerten ist (Aaronson et al., 1993). Tabelle 7 zeigt, aus welchen Items sich die Skalen zusammensetzen.

Tabelle 7: Zusammensetzung der Skalen aus den Fragebogen-Items des EORTC-QLQ-C30 nach Fayers et al. (2001)

Skala	Anzahl der Items	Item Range ²	Item Nummer in Version 3.0
<i>Funktionsskalen</i>			
Körperliche Funktion (PF2)	5	3	1,2,3,4,5
Rollenfunktion (RF2)	2	3	6,7
Emotionale Funktion (EF)	4	3	21,22,23,24
Kognitive Funktion (CF)	2	3	20,25
Soziale Funktion (SF)	2	3	26,27
<hr/>			
Globaler Gesundheitsstatus (QL2)	2	6	29,30
<hr/>			
<i>Symptombezogene Skalen und Items</i>			
Müdigkeit (FA)	3	3	10,12,18
Übelkeit und Erbrechen (NV)	2	3	14,15
Schmerz (PA)	2	3	9,19
Dyspnoe (DP)	1	3	8
Schlafstörungen (SL)	1	3	11
Appetitlosigkeit (AP)	1	3	13
Obstipation (CO)	1	3	16
Diarrhoe (DI)	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten (FI)	1	3	28

Die körperliche Funktion bewertet die körperliche Belastbarkeit des Patienten. Der Begriff Rollenfunktion bezieht sich auf eine Einschränkung bei Hobbies, Freizeit, Arbeit und anderen Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Die emotionale Funktion erfasst das psychische Wohlbefinden. Kognitive Funktion zielt auf Einschränkungen von Konzentration und Erinnerungsvermögen ab. Der Begriff soziale Funktion evaluiert die Beeinträchtigung des Familienlebens durch die Erkrankung und die Eingebundenheit in die soziale Umgebung.

Um eine Vergleichbarkeit einerseits der verschiedenen Skalen untereinander und andererseits der Ergebnisse verschiedener Gruppen und Studien zu erreichen, werden die Items nach einem

² Item-Range beschreibt die Breite des möglichen Scores, also den Unterschied zwischen der minimal und maximal möglichen Antwortmöglichkeit. Die meisten Antwortskalen reichen von 1 bis 4, damit beträgt die Range 3.

Material und Methodik

standardisierten Vorgehen ausgewertet (Fayers et al., 2001). Hierzu wird zuerst ein sogenannter Raw Score (RS) errechnet, der den Mittelwert aller Items I_n darstellt, die zu einer Skala beitragen. Somit berechnet sich der Raw Score wie folgt:

$$RS = \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n}$$

Formel 1: Berechnung des Raw Score

Da am Ende alle Skalen und Single Items einen Wert von 0 bis 100 haben sollen, muss eine lineare Transformation durchgeführt werden. Dazu wird die Range benötigt, die die Breite der möglichen Antworten eines Items anzeigt. Sie ist also die Differenz von maximaler und minimaler Antwortmöglichkeit. Die meisten Antwortskalen reichen von 1 bis 4, woraus sich eine Range von 3 ergibt. Für die Items 29 und 30, die als numerische Analogskala von 1 bis 7 gestaltet sind, ergibt sich damit eine Range von 6. Das Ergebnis dieser linearen Transformation ergibt den Score (S).

Der Score für die Funktionsskalen berechnet sich mit folgender Formel:

$$S = \left(1 - \frac{(RS - 1)}{Range}\right) \times 100$$

Formel 2: Lineare Transformation der funktionellen Skalen

Zur Berechnung des Scores der symptomorientierten Skalen, des globalen Gesundheitsstatus und der Single Items wird folgende Formel benutzt:

$$S = \frac{(RS - 1)}{Range} \times 100$$

Formel 3: Lineare Transformation der Symptom- und Gesundheitsstatusskalen

Wenn Patienten es versäumen, alle Fragen der Fragebögen regelrecht zu beantworten, so entstehen fehlende Items. Dabei ist zu unterscheiden, ob die Fragen versehentlich übersehen wurden oder gezielt unbeantwortet blieben. Kein Patient gab an, bestimmte Fragen absichtlich nicht beantwortet zu haben. Die Autoren des EORTC-QLQ-C30 empfehlen für diesen Fall folgende Lösungsmöglichkeit (Fayers et al., 2001): Für Multi Item – Skalen kann angenommen werden, dass das fehlende Item etwa dem Mittelwert der anderen, beantworteten Items dieser Skala entspricht. Daher können die oben genannten Formeln ganz normal angewendet werden, das fehlende Item wird ignoriert. Dies wird als Imputation bezeichnet. Diese Methode lässt sich jedoch nur anwenden, wenn mindestens 50% der Items einer Skala beantwortet wurden. Ist dies nicht der Fall, wird der Score der Skala als fehlend bezeichnet. Dies bedeutet auch, dass alle fehlenden Antworten der Single Items automatisch als fehlend zu werten sind.

2.3.2 QLQ-PAN28

Der Quality of Life Questionnaire PAN28 besteht aus 28 Fragen zur Messung von Symptomen, möglichen Nebenwirkungen der Behandlung und psychologischen Problemen bei chronischer Pankreatitis in den letzten Wochen vor Ausfüllen des Fragebogens (siehe Anhang, IVa. EORTC-QLQ-C30 und PAN28-Fragebogen). Er beruht auf dem Lebensqualitätsfragebogen PAN26, der zum Assessment bei Pankreaskarzinomen benutzt wird. Durch Erweiterung um zwei Fragen, die sich mit den Schuldgefühlen bei Alkoholkonsum und der Belastung bei Abstinenz auseinandersetzen, wurde er für die Evaluation der Lebensqualität bei chronischer Pankreatitis optimiert und validiert (Fitzsimmons et al., 2005). Der QLQ-PAN28 ist stets zusammen mit dem EORTC-QLQC30 zu verwenden. Jedes Item kann auf einer Ordinalskala von 1 für „überhaupt nicht“, 2 für „wenig“, 3 für „mäßig“ und 4 für „sehr“ beantwortet werden. Nach der Auswertung ergeben sich acht verschiedene Multi Item Skalen, die sich auf Pankreatischen Schmerz, Nahrungsunverträglichkeit in Art und Menge bestimmter Speisen, Veränderung der Stuhlgewohnheit, hepatische Symptome, Körperbild, Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung, Sexualität und alkoholbezogene Schuldgefühle beziehen sowie zehn Single Item Skalen, deren Fragen sich mit dem Auftreten von Meteorismus, verändertem Geschmackempfinden, Verdauungsstörungen, Flatulenzen, Sorgen um Gewichtsverlust, Muskelschwäche in Beinen und Armen, Mundtrockenheit, Nebenwirkungen der Behandlung, Einschränkungen im Vorausplanen von Aktivitäten und Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszustand befassen (siehe Tabelle 8). Pankreatischer Schmerz setzt sich aus abdominellen Beschwerden, Rückenschmerzen, nächtlichen Schmerzen und Problemen, bestimmte Körperpositionen einzunehmen, zusammen. Der Begriff hepatische Symptome erfasst das Vorhandensein von Juckreiz und Ikterus. Nahrungsunverträglichkeit evaluiert Einschränkungen an Art und Menge beim Verzehr von Nahrung. Planungsfähigkeit beinhaltet Einschränkungen beim Vorausplanen von Aktivitäten, z.B. dem Treffen von Freunden.

Tabelle 8: Skalen und zugehörige Items des QLQ-PAN28

<i>Skala</i>	<i>Anzahl der Items</i>	<i>Item Range</i>	<i>Item Nummer</i>
<i>Pankreatischer Schmerz (PP)</i>	4	3	31,33,34,35
<i>Nahrungsunverträglichkeit (DS)</i>	2	3	36,37
<i>Veränderung der Stuhlgewohnheiten (BH)</i>	2	3	46,47
<i>Hepatische Symptome (HS)</i>	2	3	44,45
<i>Negatives Körperbild (BI)</i>	2	3	48,49
<i>Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung (HC)</i>	2	3	53,54
<i>Sexualität (SX)</i>	2	3	55,56
<i>Alkoholbezogene Schuldgefühle (AC)</i>	2	3	57,58
<i>Meteorismus (BA)</i>	1	3	32
<i>Verändertes Geschmackempfinden (TC)</i>	1	3	38

<i>Skala</i>	<i>Anzahl der Items</i>	<i>Item Range</i>	<i>Item Nummer</i>
Verdauungsstörungen (IN)	1	3	39
Flatulenzen (FL)	1	3	40
Gewichtsverlust (WL)	1	3	41
Muskelschwäche (MS)	1	3	42
Mundtrockenheit (DM)	1	3	43
Nebenwirkungen der Behandlung (SE)	1	3	50
Zukünftiger Gesundheitszustand (FH)	1	3	51
Planungsfähigkeit (PL)	1	3	52

Für die Skalen Pankreatischer Schmerz, Nahrungsunverträglichkeit, Veränderung der Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, negatives Körperbild, Sexualität und alkoholbezogene Schuldgefühle sowie alle Single Items bedeutet ein hoher Score stärkere Symptome, eine stärkere Beeinträchtigung, mehr Sorgen oder größere Unzufriedenheit. Für die Skala zur Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung implementiert ein hoher Wert größere Zufriedenheit.

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse herzustellen, werden auch diese Skalen transformiert, so dass ein Score von 0 bis 100 erreicht wird (analog der Auswertung zum EORTC-QLQ-C30, siehe 2.3.1 EORTC-QLQ-C30). Der Raw Score wird wie in der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 berechnet (siehe Formel 1). Um den endgültigen Score der Skalen zu erhalten, muss folgende Formel angewendet werden:

$$S = \frac{(RS - 1)}{Range} \times 100$$

Formel 4: Lineare Transformation der Skalen des QLQ-PAN28

2.4 Probengewinnung und Prozessierung

Zur Erhebung der Routine-Laborparameter erfolgte eine Blutabnahme, bei welcher folgende Parameter bestimmt wurden:

1. Großes Blutbild
2. Leberfunktion (Albumin, Alkalische Phosphatase (APh), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Bilirubin, INR)
3. Nierenfunktion (Harnstoff und Kreatinin)
4. C-reaktives Protein (CRP)
5. Endokrine Pankreasfunktion (HbA_{1c}, Gelegenheitsglukose)
6. Exokrine Pankreasfunktion (fäkale Elastase)

Material und Methodik

Zusätzlich erfolgte die Abnahme eines zweiten Serum-Röhrchens, welches zur Bestimmung der Zytokine und Endotoxine verwendet wurde. Dieses Serum wurde vom Studienteam mit der Drehzahl $n = 2000$ bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ für zehn Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden je $500\text{ }\mu\text{l}$ des Überstandes mit einer $1000\text{ }\mu\text{l}$ -Pipette in drei Reaktionsgefäße (Eppendorf Tubes®) à $1,5\text{ ml}$ pipettiert und geschlossen. Alle Reaktionsgefäße wurden mit der Studien-ID des jeweiligen Patienten beschriftet und für zwei bis vier Nächte bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Für die restliche Zeit bis zur Auswertung wurden die Proben bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Mittels eines systematischen Reviews wurden für die multizentrische Studie relevante Zytokine ermittelt und ein vorbestehender Array zur Analyse gewählt, der diese enthält (Rasch et al., 2016). Die Zytokinspiegel wurden für alle teilnehmenden Zentren der PANIQOL-Studie zentral im Freeman Hospital in Newcastle, Großbritannien, mit Hilfe des MSD 30-Plex pro-inflammatory cytokine array (Meso Scale Diagnostics, Maryland, USA) bestimmt. Dieser beinhaltet unter anderem Eotaxin-3, IL-16, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β und VEGF.

Patienten, die sich in der Ambulanz der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar vorstellten, wurden gebeten, die Routine-Laborparameter (siehe oben) im Rahmen ihres nächsten Besuches beim Hausarzt bestimmen zu lassen und die Ergebnisse zum nächsten Termin in der Ambulanz wieder mitzubringen. Das zusätzliche Serum für die Auswertung der Zytokin- und Endotoxinspiegel wurde vor Ort in der Ambulanz abgenommen und anschließend wie beschrieben prozessiert.

2.5 Statistik

Um die interne Reliabilität der einzelnen Skalen zu bestimmen, wird Cronbachs α verwendet. Ein Wert $< 0,50$ gilt als inakzeptabel für die innere Konsistenz. Im Auswertungsmanual des PAN28 wird ein akzeptables Niveau an Reliabilität ab einem α von $> 0,70$ genannt. Werte für $\alpha > 0,8$ gelten als gut, $\alpha > 0,9$ als sehr gut. Für die Single Item Skalen kann Cronbachs α nicht berechnet werden. Qualitative und quantitative Variablen werden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der Variablen keine Normalverteilung aufweisen ($p < 0,05$), konnte für andere eine Normalverteilung ($p > 0,05$) gezeigt werden. Bei Mittelwertvergleichen wird daher für zwei unabhängige, normalverteilte Stichproben quantitativer Zielgrößen der t-Test verwendet, für zwei unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben quantitativer Größe der Mann-Whitney-U-Test und für zwei oder mehr kategoriale Variablen der Chi²-Test. Bei mehr als zwei Gruppen wird für qualitative Größen die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet und für quantitative Variablen der Kruskal-Wallis-Test. Mittels der Post-Hoc-Tests GT2 nach Hochberg für ungleiche Stichprobenumfänge wird gegebenenfalls die Lage der Gruppenunterschiede untersucht. Für alle Tests gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Aufgrund der hohen Anzahl an durchgeführten

Material und Methodik

Tests wird die Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg angewandt. Da für die Skalen der Fragebögen nur eine begrenzte Möglichkeit an kategorialen Antwortmöglichkeiten vorliegt, ist auch die Menge an Werten für Median, Range und Interquartilsabstand (IQR) begrenzt. So ergeben sich häufiger gleiche Mediane, obwohl sich das Spektrum der Antwortmöglichkeiten unterscheidet. Daher werden die Skalen der Lebensqualität anhand ihrer Mittelwerte analysiert, die für die Einschränkung durch die kategorialen Antwortmöglichkeiten weniger anfällig sind und den Einfluss der einzelnen Skalen auf die Lebensqualität besser abbilden. Da nicht-parametrische Tests auf der Bildung von Rängen und Rangsummen basieren, die Wertemenge der Lebensqualitätsskalen aber begrenzt ist und sich somit viele Daten um die gleichen Werte abbilden, werden im Zusammenhang mit der Analyse der Lebensqualität trotz fehlender Normalverteilung parametrische Tests verwendet.

In der Lebensqualitätsanalyse nach Gruppen soll überprüft werden, ob die verschiedenen Charakteristika des Patientenkollektivs Einfluss auf die Lebensqualität nehmen. Dabei wird ein Unterschied für alle der genannten 33 Skalen des EORTC-QLQ-C30 und QLQ-PAN28 untersucht. Zum Vergleich von zwei Gruppen wird aus oben genannten Gründen der auf Mittelwerten basierende t-Test verwendet. Zum Vergleich von drei oder mehr Gruppen wird die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet. Bei signifikanten Werten erfolgt der Post-hoc-Test GT2 nach Hochberg bei ungleichem Stichprobenumfang und gleichen Varianzen. Bei ungleichen Varianzen wird keine Varianzanalyse durchgeführt. Ordinal-skalierte Variablen werden mittels Korrelationsanalyse nach Spearman auf eine Korrelation mit der Lebensqualität untersucht. Es gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, wobei nach der Durchführung des jeweiligen Tests das Benjamini-Hochberg-Verfahren zur Korrektur für multiples Testen angewandt wird. Die Anzahl des Gesamtkollektivs variiert je nach Skala, da nicht von jedem Patienten alle Items korrekt beantwortet wurden. Zur Testung unabhängiger Variablen und deren Einfluss auf Zytokinwerte oder Lebensqualität wird für zwei Gruppen mit Normalverteilung der t-Test verwendet und für zwei unabhängige Variablen ohne Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test. Hierbei wird, wenn möglich, die exakte Signifikanz (1-seitig) betrachtet, da keine Wirkungsvermutung besteht. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wird bei nicht normalverteilten Variablen die asymptotische Signifikanz des Kruskal-Wallis-Test betrachtet. Für Vergleiche von mehr als zwei Gruppen und einer normalverteilten Variable wird die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet.

Anhand ihres Medians werden die Inflammationsmarker in die Gruppen „niedrig“ und „hoch“ eingeteilt. Anschließend wird eine multivariate Varianzanalyse nach dem General Linear Model (GLM-MANOVA) für alle Lebensqualitätsskalen als abhängige Variable durchgeführt und ein Signifikanzniveau von 0,05 für Wilk's λ betrachtet. Bei fehlenden Signifikanzen wird zusätzlich die

Material und Methodik

einfaktorielles Varianzanalysen (ANOVA) betrachtet, um Tendenzen zu erkennen. Für Kovariaten wird in der MANOVA nach oben angegebenen Kriterien kontrolliert. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 25 und 26 ausgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Von April 2015 bis Mai 2016 erfüllten 50 Patienten die Einschlusskriterien und erklärten sich zur Studienteilnahme bereit. Ein Patient (2,0%) wurde nachträglich ausgeschlossen, da im Verlauf der weiteren Diagnostik ein Karzinom festgestellt wurde. Weitere 4/50 Patienten haben die Fragebögen nicht oder nicht korrekt ausgefüllt. Bei 2/50 Patienten konnte die Zytokinanalyse nicht durchgeführt werden. So ergibt sich ein Drop out von sieben Patienten (14,0%). Das untersuchte Kollektiv wird von 43 Patienten gebildet. Darunter befinden sich 30 (69,8%) männliche und 13 (30,2%) weibliche Patienten. Die Altersverteilung gleicht gemäß des Shapiro-Wilk-Tests einer Normalverteilung, $p > 0,05$ ($p=0,981$). Das mittlere Alter der Patienten beträgt 51,7 ($\pm 13,1$) Jahre (siehe Tabelle 9). Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters ($p=0,173$) zwischen den Geschlechtern. Die Ätiologie der Pankreaserkrankung wird mithilfe der M-ANNHEIM Klassifikation beschrieben (siehe Tabelle 10). Ein täglicher Alkoholkonsum besteht oder bestand früher bei 69,8% der Patienten. Unter den Männern des Kollektivs zeigt sich häufiger eine ethyltoxische Genese als bei Frauen (55,8% vs. 14,0%; $p=0,026$). Ein schädigender Konsum von mehr als 80 g Alkohol pro Tag liegt bei 37,2% vor. Dabei besteht zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied in der Alkoholmenge ($p=0,694$). Nikotinkonsum stellt den zweithäufigsten Risikofaktor (67,4%) einer CP im Patientenkollektiv dar und liegt häufiger bei Männern als bei Frauen vor (55,8% vs. 11,6%; $p=0,008$). Der Nikotinkonsum wurde in pack years (PY) (Jahre des Tabakkonsums multipliziert mit der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen) erfasst. Sowohl Alkohol als auch Rauchen als Risikofaktor weisen 24/43 Patienten (55,8%) auf. Nikotinkonsum ohne gleichzeitig bestehenden Alkoholabusus liegt bei 5/43 Patienten (11,6%) vor. Dabei ist bei 3/5 Patienten Nikotin der einzige Risikofaktor. Nur 8/42 Studienteilnehmern (18,6%) sind oder waren weder Raucher noch Trinker.

Tabelle 9: Patientenkollektiv, Test auf Gruppenunterschiede quantitativer Patientenmerkmale nach Geschlecht

	Weiblich	Männlich	Gesamt	p-Wert
	MW \pm SD od. Median° (Range; IQR)	MW \pm SD od. Median° (Range; IQR)	MW \pm SD od. Median° (Range; IQR)	t-Test oder Mann-Whitney-U-Test [^] auf Gruppenunterschiede
Alter in Jahren	48,5 \pm 15,4	54,7 \pm 12,8	51,7 \pm 13,1	0,173
Alter bei ED	37,9 \pm 15,7	45,3 \pm 14,8	43,1 \pm 15,3	0,146
PY	26,0° (20,0; 13,3)	36,0° (113,0; 21,1)	30,5° (113,0; 20,0)	0,185 [^]
Alkoholmenge in g/Tag	92,0° (652,0; 360,0)	95,2° (232,0; 37,7)	92,4° (654,0; 90,0)	0,694 [^]

Ergebnisse

Übergewicht oder Hyperlipidämie konnten bei 5/43 (11,6%) der Studienteilnehmer als ein Risikofaktor für chronische Pankreatitis identifiziert werden. Darunter beruhen 3/5 (60%) dieser Fälle auf laborchemisch diagnostizierter Hyperlipidämie, 2/5 (40%) der Fälle beruhen auf Adipositas Grad II bei einem BMI von 36,2 und 38,7 kg/m².

Hereditäre Faktoren liegen höchst wahrscheinlich in 6/43 Fällen (14,0%) vor, darunter ein Fall der familiären (16,7%) und vermutlich 5/6 (83,3%) Fälle idiopathischer Pankreatitis. Als idiopathisch wird in der M-ANNHEIM Klassifikation eine CP bezeichnet, wenn sich keinerlei andere Auslöser und Risikofaktoren erkennen lassen. Die idiopathische Pankreatitis wird in dieser Klassifikation dennoch zu den hereditären Faktoren gezählt.

Anatomische Variationen, die die Suszeptibilität für die Entstehung einer CP erhöhen, liegen bei 2/43 (4,7%) Patienten vor. Dabei handelt es sich in beiden Fällen um ein Pankreas divisum. Bei einer Patientin (2,3%) besteht als möglicher immunologischer Risikofaktor das Calcinosis cutis- Raynaud phenomen- Eosophageal dysmotility- Sclerodactyly- Teleangiectasia-Syndrom (CREST-Syndrom), eine Sonderform der systemischen Sklerodermie. Seltene Ursachen wie Toxine, Drogen und Hyperkalzämie liegen bei keinem Patienten des Kollektivs vor.

Tabelle 10: Ätiologie der Chronischen Pankreatitis angelehnt an die M-ANNHEIM Klassifikation und Test auf Gruppenunterschiede nach Geschlecht

	Weiblich	Männlich	Gesamt	p-Wert
	n = 13	n = 30	n = 43	Chi ² -Test auf Gruppenunterschiede
Alkoholkonsum	6 (14,0%)	24 (55,8%)	30 (69,8%)	0,026
Kategorien:				
<20 g/Tag	0	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,109
20 – 80 g/Tag	1 (2,3%)	9 (20,9%)	10 (23,3%)	
>80 g/Tag	4 (9,3%)	12 (27,9%)	16 (37,2%)	
Keine Information	1 (2,3%)	2 (4,7%)	3 (6,8%)	
Aktuell Abusus	0	5 (11,6%)	5 (11,6%)	
Nikotinkonsum				
Jemals Raucher	5 (11,6%)	24 (55,8%)	29 (67,4%)	0,008
Aktuell Raucher	5 (11,6%)	19 (44,1%)	24 (55,8%)	0,082
Frühere Raucher	0	5 (11,6%)	5 (11,6%)	
Ernährungsfaktoren	1 (2,3%)	4 (9,3%)	5 (11,6%)	0,596
Hereditäre Faktoren	4 (9,3%)	2 (4,7%)	6 (14,0%)	0,036
Anatomische Faktoren	1 (2,3%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	0,533
Immunologische	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)	0,124

Ergebnisse

	Weiblich	Männlich	Gesamt	p-Wert
Faktoren				
Andere Ursachen	0	0	0	

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Zeit seit der Erstdiagnose und die Dauer der Symptome in Jahren. Drei (7,0%) der Studienteilnehmer können keine Aussage zur Dauer der Symptome treffen.

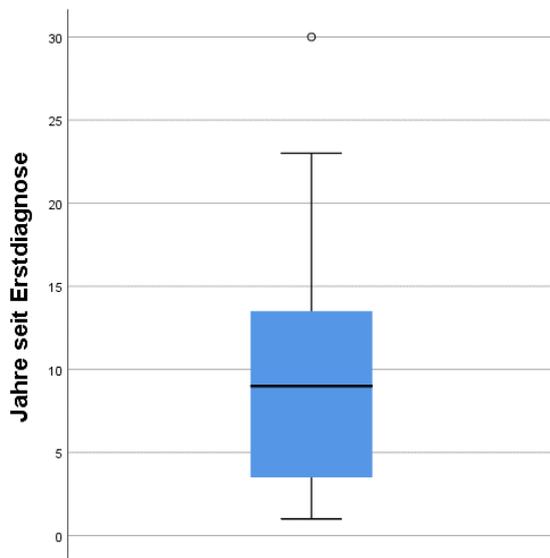


Abbildung 2: Zeit seit der Erstdiagnose der CP

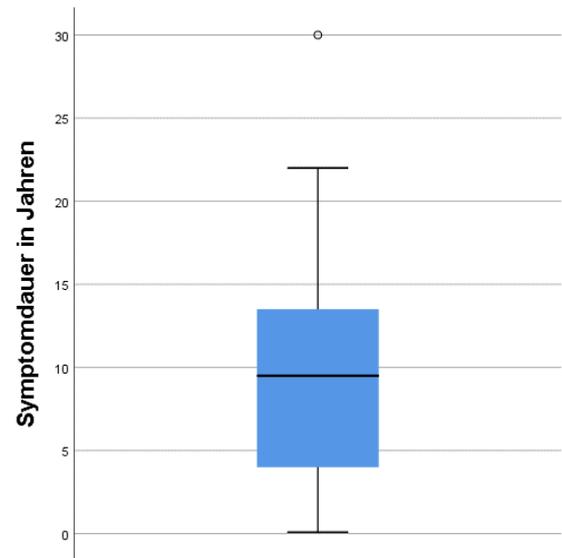


Abbildung 1: Dauer seit Auftreten der ersten Symptome in Jahren

Schmerzen sind für 37/43 (86,0%) Patienten ein typisches Symptom ihrer CP. Darunter berichten 2/43 (4,7%) über kontinuierliche Schmerzen, während alle weiteren Schmerzpatienten intermittierende Schmerzen wahrnehmen. Schmerzfrei sind 6/43 (14,0%) der Studienteilnehmer. Im Rahmen des Anamnesegesprächs wurden die Patienten gebeten, ihre Schmerzepisoden auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10 zu kategorisieren. Dabei steht 0 für „niemals Schmerzen“ und 10 für „Vernichtungsschmerz“. Der Median des Schmerzscore beträgt 3 (Range = 10; IQR = 5) (siehe Abbildung 3).

Ergebnisse

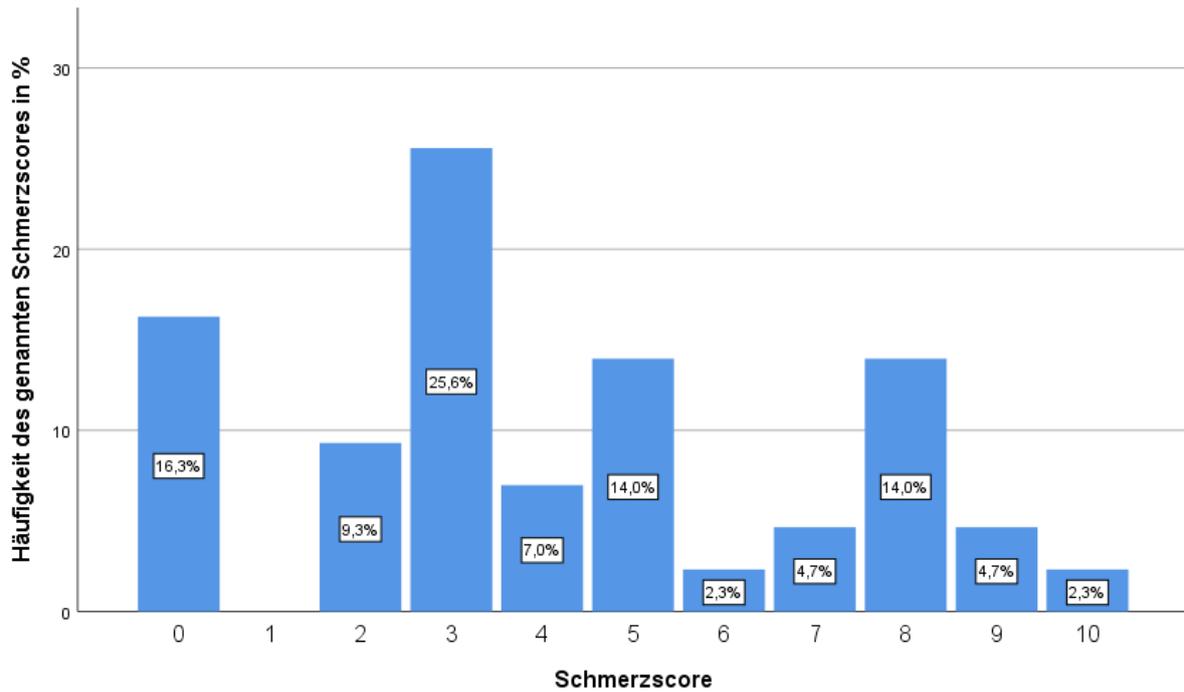


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des genannten Schmerzscore anhand der numerischen Analogskala

Zur Kupierung der Schmerzen greifen 25/43 (58,1%) der Patienten auch außerhalb des Krankenhauses zu analgetischer Medikation. Abbildung 4 zeigt die Verteilung nach dem WHO-Stufenschema.

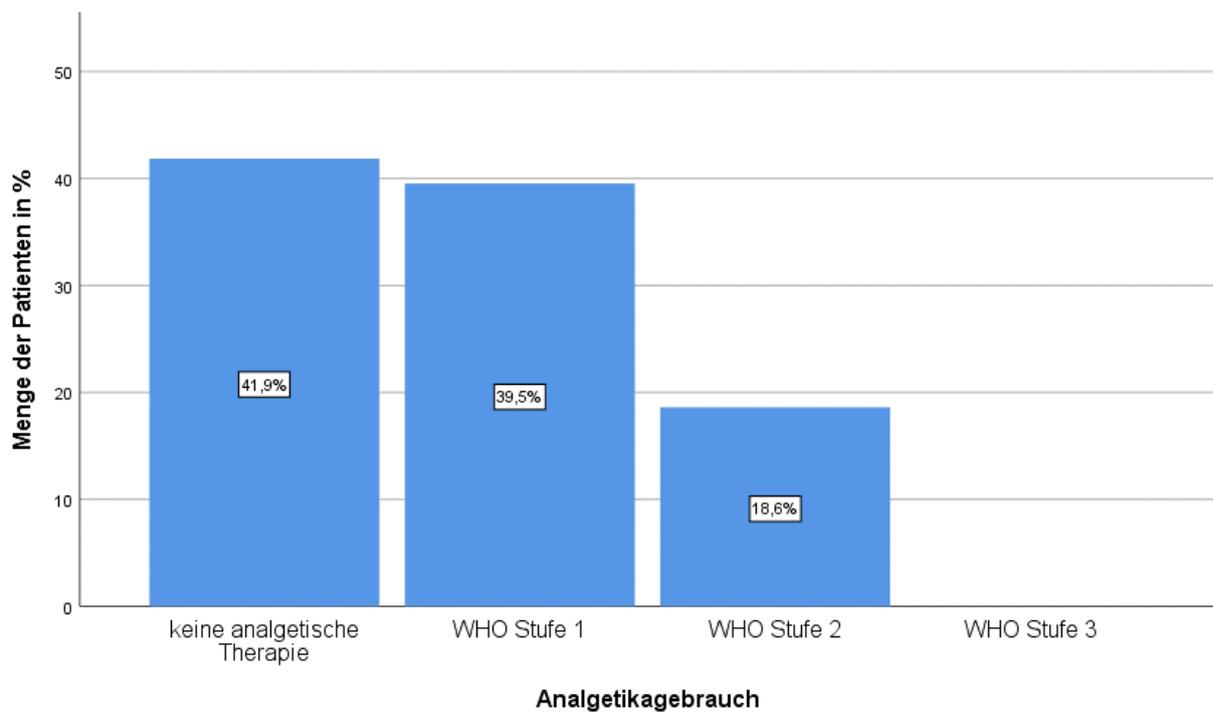


Abbildung 4: Verwendung von Analgetika im häuslichen Umfeld im Patientenkollektiv anhand des WHO-Stufenschemas

Ergebnisse

Tabelle 11 zeigt den Anteil der Patienten, die bei Studieneinschluss eine vorbekannte endokrine Insuffizienz oder Symptome (Diarrhoe, Steatorrhoe, Meteorismus, Gewichtsverlust sowie Enzymsupplementierung) einer exokrinen Insuffizienz aufweisen. Die Objektivierung der exokrinen Insuffizienz mittels Elastasebestimmung im Stuhl war aufgrund der sehr unzuverlässigen Abgabe von Stuhlproben nicht möglich. Bei einer Person (2,3%) mit Diabetes mellitus Typ II liegen bereits diabetische Endorganschäden im Sinne von Nephropathie und Retinopathie vor.

Tabelle 11: Anteil der Patienten mit exo- oder endokriner Insuffizienz

	n (%)
Symptome einer exokrinen Insuffizienz	19/43 (44,2%)
Diabetes mellitus	
Typ II	2/43 (4,7%)
Typ III C	6/43 (14,0%)
Komplikationen Dm	1/49 (2,3%)

Im Verlauf der Erkrankung traten bei 13/43 (30,2%) der Patienten insgesamt 17 schwere Komplikationen auf (siehe Tabelle 12). Die M-ANNHEIM Klassifikation unterteilt diese in reversible und irreversible Komplikationen (Schneider et al., 2007). Zu den reversiblen Komplikationen zählen Aszites, Blutung, Pseudoaneurysma, Obstruktion des Ductus choledochus, Bildung einer Pankreasfistel und Duodenalstenose. Als irreversible Komplikationen sind Pfortaderthrombose, Milzvenenthrombose und das Pankreaskarzinom zu nennen. Wurde aufgrund einer dieser Komplikationen eine Operation durchgeführt, wurde diese Komplikation nicht mehr gewertet, sondern als chirurgische Intervention deklariert. Blutungen, Pseudoaneurysmata und Pankreasgangfisteln finden sich in diesem Patientenkollektiv nicht. Patienten mit Pankreaskarzinom sind aufgrund des Studienprotokolls ausgeschlossen.

Tabelle 12: Art und Häufigkeit von schweren Komplikationen im Patientenkollektiv

Art und Auftreten der Komplikation	n (%)
Anzahl Komplikationen	17
Aszites	1/43 (2,3%)
Gallengangstenose	8/43 (18,6%)
Milzvenenthrombose	3/43 (7,0%)
Pfortaderthrombose	3/43 (7,0%)
Duodenalstenose	2/43 (4,7%)

Gemäß des Charlson Komorbiditätsindex (siehe Abbildung 5) haben 28/43 (65,1%) der Patienten keine Komorbiditäten. Unter den Patienten mit Charlson-Index 1 (9/43) befinden sich 5/9 Patienten mit Diabetes mellitus (55,6%), ein Patient mit chronischer Lungenerkrankung (11,1%), zwei Patienten

Ergebnisse

mit Z.n. Myokardinfarkt (22,2%) und ein Patient mit Lebererkrankung (11,1%). Die Patienten mit Charlson-Index 2 (6/43) setzten sich zusammen aus zwei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung in Kombination mit Diabetes mellitus (33,3%), einem Patienten mit Diabetes mellitus mit Endorganschäden (16,7%), einem Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung in Kombination mit Hemiplegie (16,7%), einem Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung in Kombination mit einer Bindegewbserkrankung (16,7%) und einem Patienten mit chronischer Lungenerkrankung in Kombination mit Z.n. Myokardinfarkt (16,7%).

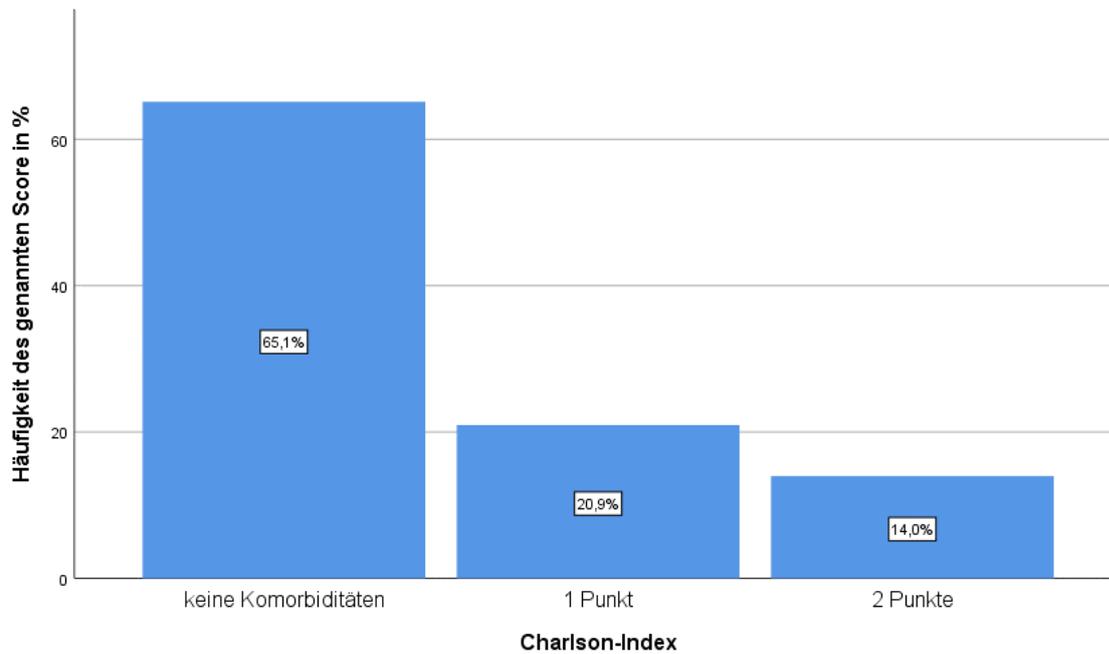


Abbildung 5: Charlson-Index anhand der Komorbiditäten des Patientenkollektivs

Keiner der Patienten dieses Studienkollektivs weist einen Severity Index M-ANNHEIM E auf. Abbildung 6 zeigt die Verteilung des M-ANNHEIM Severity Index.

Ergebnisse

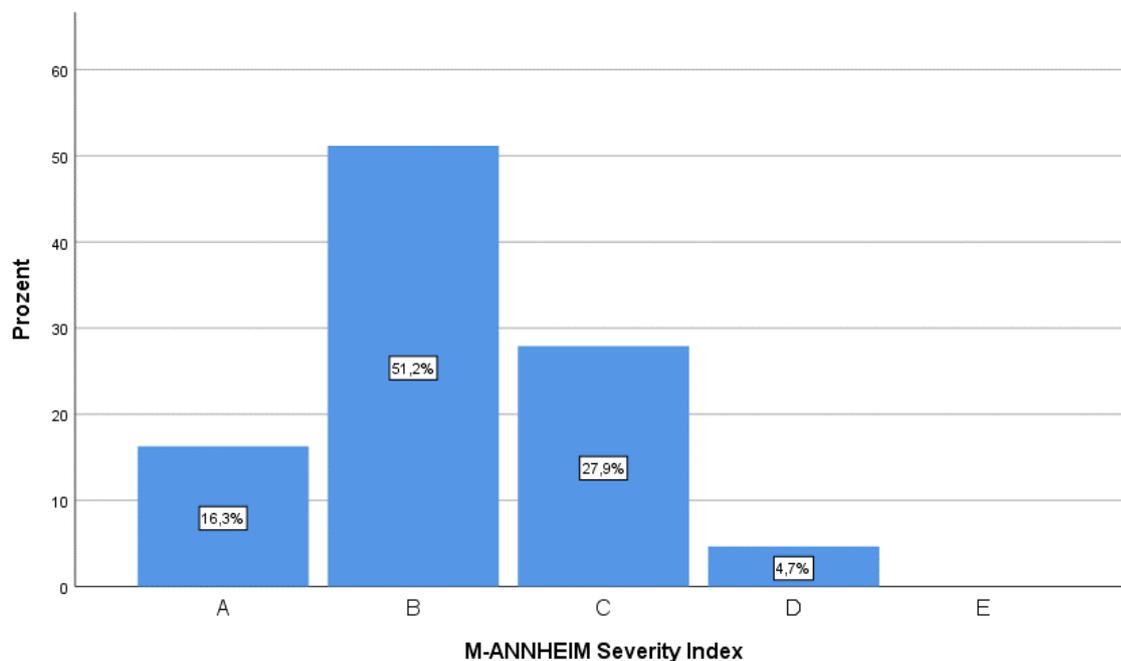


Abbildung 6: M-ANNHEIM Severity Index des Patientenkollektivs (Schneider et al., 2007)

3.2 Auswertung der Fragebögen

Von jedem der 43 eingeschlossenen Studienteilnehmer liegen ausgefüllte Fragebögen vor. In manchen Fragebögen wurden einzelne Items nicht beantwortet. Mit den fehlenden Antworten wurde, wie in Absatz 2.3.1 EORTC-QLQ-C30 beschrieben, verfahren. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests und graphischer Darstellung kann für alle Skalen eine Normalverteilung ausgeschlossen werden ($p < 0,05$). In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der internen Reliabilität anhand Cronbachs α aufgelistet. Bei fehlenden Items wurde hier keine Imputation der Antworten angewendet, weshalb sich die Zahl der in die Bewertung eingehenden Fragebögen von der in Tabelle 14 unterscheidet. 14 Skalen (82,4%) zeigen einen guten bis sehr guten Wert der internen Reliabilität.

Tabelle 13: Ergebnisse für Cronbachs α für die Multi Item Skalen des EORTC-QLQ-C30 und PAN28

Skalen	Items	n	Cronbachs α
Körperliche Funktion	1, 2, 3, 4, 5	42	0,862
Rollenfunktion	6, 7	41	0,915
Emotionale Funktion	21, 22, 23, 24	43	0,863
Kognitive Funktion	20, 25	43	0,554
Soziale Funktion	26, 27	42	0,812
Globaler Gesundheitsstatus	29, 30	43	0,913
Müdigkeit	10, 12, 18	42	0,883
Übelkeit und Erbrechen	14, 15	43	0,811
Schmerz	9, 19	43	0,861
Pankreatischer Schmerz	31, 33, 34, 35	41	0,886
Nahrungsunverträglichkeit	36, 37	43	0,889
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	46, 47	43	0,627
Hepatische Symptome	44, 45	42	0,578

Ergebnisse

<i>Skalen</i>	<i>Items</i>	<i>n</i>	<i>Cronbachs α</i>
Negatives Körperbild	48, 49	42	0,821
Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	53, 54	37	0,765
Sexualität	55, 56	41	0,876
alkoholbezogene Schuldgefühle	57, 58	32	0,738

3.2.1 EORTC-QLQ-C30

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Anzahl der gültigen Fälle, die für jedes Item in die weitere Statistik eingehen, sowie über Lage- und Streuungsparameter der Scores des Patientenkollektivs. Mittels des Shapiro-Wilk-Tests wurden die Skalen auf Normalverteilung überprüft. Dabei kann für die Skalen Emotionale Funktion ($p=0,434$), Globaler Gesundheitsstatus ($p=0,149$) und Müdigkeit ($p=0,289$) die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden. Bei anschließender grafischer Darstellung zeigt sich, dass keine Normalverteilung vorliegt. Warum im Weiteren dennoch Mittelwert und Standardabweichung benutzt werden, wird in Absatz 2.5 *Statistik* erläutert. In den Funktionsskalen ergeben sich die niedrigsten Scores und damit die stärkste Einschränkung in den Domänen emotionale Funktion ($53,9 \pm 27,8$), Rollenfunktion ($59,7 \pm 27,8$) und soziale Funktion ($66,7 \pm 33,3$). Keiner der Patienten gibt seine körperliche Funktion als völlig uneingeschränkt an (Minimum 6,7). Niemand der Studienteilnehmer gibt einen hervorragenden globalen Gesundheitsstatus an (Maximum 91,7) (siehe Abbildung 7).

Tabelle 14: Gültige Fälle, Median, Mittelwert und Streuungsmaße der Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

<i>Skala</i>	<i>n gültiger Skalen</i>	<i>Median (Range; IQR)</i>	<i>Minimum; Maximum</i>	<i>Mittelwert \pm SD</i>
Körperliche Funktion	42	80,0 (93,3; 35,0)	6,7; 100,0	77,5 \pm 24,7
Rollenfunktion	43	66,7 (100,0; 67,7)	0; 100,0	59,7 \pm 36,0
Emotionale Funktion	43	58,3 (100,0; 50,0)	0; 100,0	53,9 \pm 27,8
Kognitive Funktion	43	83,3 (100,0; 50,0)	0; 100,0	71,3 \pm 28,5
Soziale Funktion	43	66,7 (100,0; 50,0)	0; 100,0	66,7 \pm 33,3
Globaler Gesundheitsstatus	43	41,7 (91,7; 33,3)	0; 91,7	45,5 \pm 23,5
Müdigkeit	43	44,4 (100,0; 44,5)	0; 100,0	52,2 \pm 29,3
Übelkeit und Erbrechen	43	16,7 (100,0; 66,7)	0; 100,0	31,4 \pm 36,8
Schmerz	43	66,7 (100,0; 77,7)	0; 100,0	58,1 \pm 35,1
Dyspnoe	43	0,0 (100,0; 33,3)	0; 100,0	23,3 \pm 28,7
Schlafstörungen	43	33,3 (100,0; 66,7)	0; 100,0	45,7 \pm 36,4
Appetitlosigkeit	43	33,3 (100,0; 66,7)	0; 100,0	42,6 \pm 38,0
Obstipation	43	0,0 (100,0; 33,3)	0; 100,0	21,7 \pm 24,0
Diarrhoe	41	0,0 (100,0; 33,3)	0; 100,0	21,1 \pm 28,6
Finanzielle Schwierigkeiten	43	0,0 (100,0; 33,3)	0; 100,0	24,8 \pm 32,6

Ergebnisse

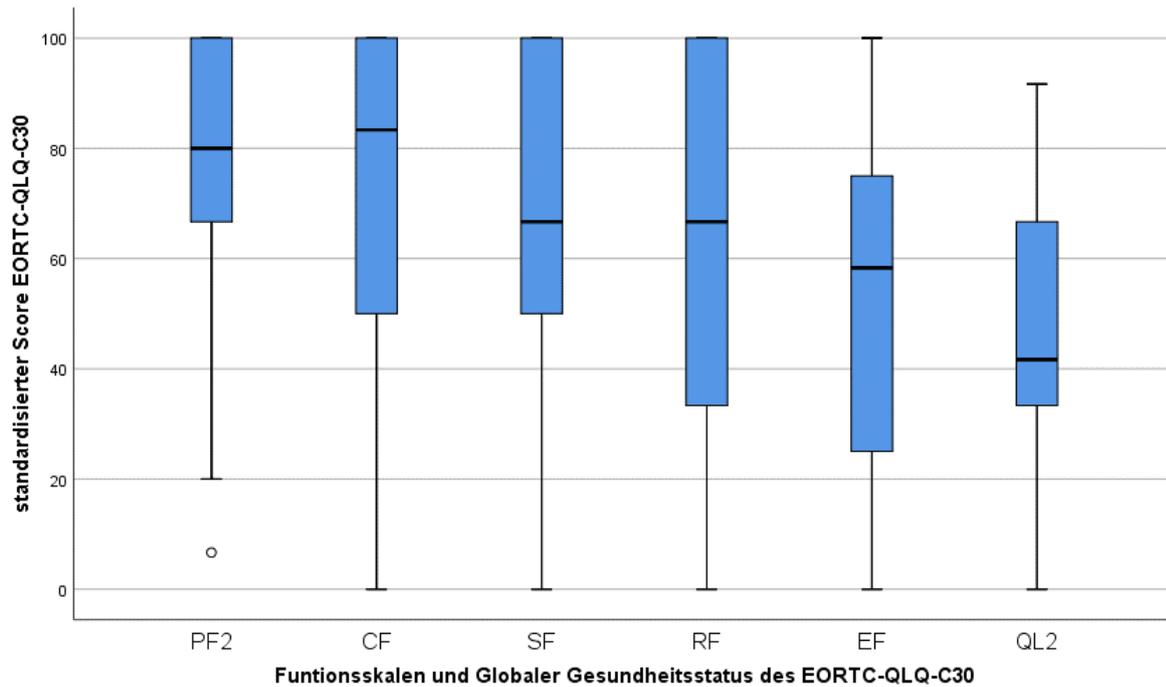


Abbildung 7: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus der EORTC-QLQ-C30. PF2 = Körperliche Funktion, CF = Kognitive Funktion, SF = Soziale Funktion, RF = Rollenfunktion, EF = Emotionale Funktion, QL2 = Globaler Gesundheitsstatus

Unter den Symptomskalen (siehe Abbildung 8) stellt Schmerz das führende Symptom dar ($58,1 \pm 35,1$). Müdigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Übelkeit und Erbrechen zeigen sich in seltenerer und schwächerer Ausprägung als Schmerzen.

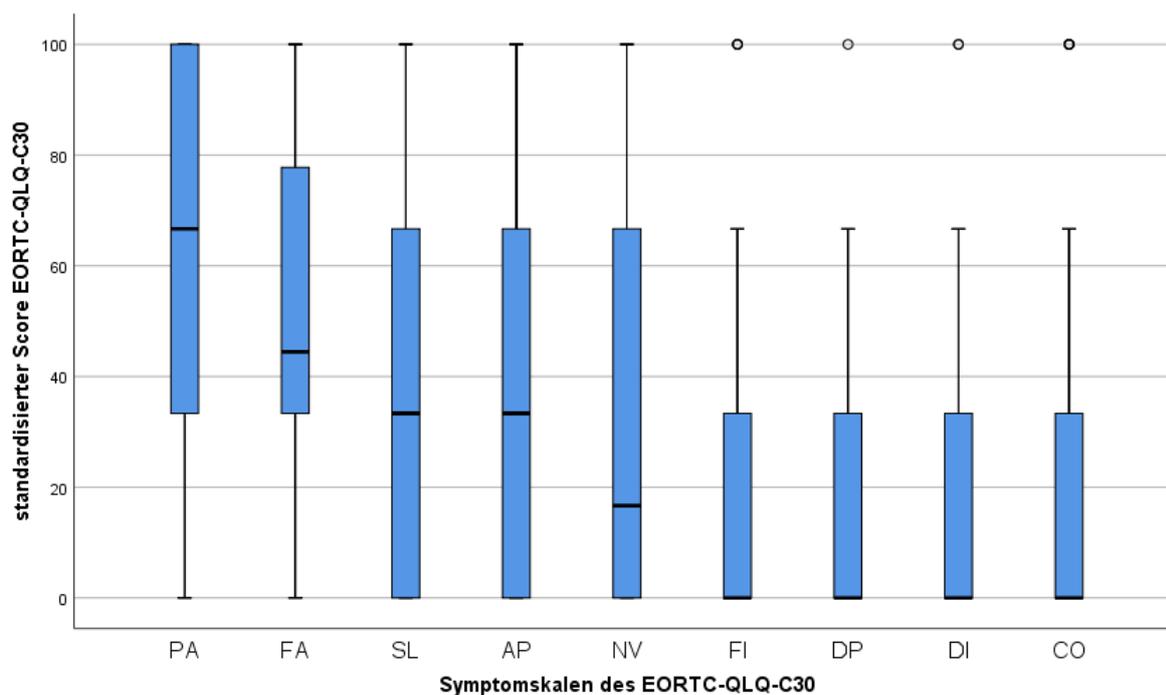


Abbildung 8: Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30. PA = Schmerz, FA = Müdigkeit, SL = Schlaflosigkeit, AL = Appetitlosigkeit, NV = Übelkeit und Erbrechen, FI = Finanzielle Schwierigkeiten, DP = Dyspnoe, DI = Diarrhoe, CO = Obstipation

Ergebnisse

3.2.2 PAN28

Die Ergebnisse der jeweiligen Skalen des QLQ-PAN28 sind in Tabelle 15 gelistet. In die Berechnung der Skala für alkoholbezogene Schuldgefühle gehen nur 32 (74,4%) Studienteilnehmer ein, die diesen Teil des Fragebogens korrekt ausgefüllt haben. Eine Normalverteilung kann mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests (alle $p < 0,05$) ausgeschlossen werden. Warum im Weiteren dennoch Mittelwert und Standardabweichung benutzt werden, wird in Absatz 2.5 *Statistik* erläutert. Die stärkste Beeinträchtigung stellt die Sorge um den zukünftigen Gesundheitsstatus ($68,2 \pm 30,0$) dar. Die führenden Symptome sind Meteorismus ($58,1 \pm 36,4$), Nahrungsunverträglichkeit ($53,1 \pm 38,5$) und pankreatischer Schmerz ($49,1 \pm 31,4$) (siehe Tabelle 15). Das Kollektiv zeigt eine mäßige Zufriedenheit mit der persönlichen Gesundheitsversorgung ($67,8 \pm 27,8$). Abbildung 9 und Abbildung 10 stellen die Ergebnisse der Auswertung der Multi Item und Single Item Skalen grafisch dar.

Tabelle 15: Gültige Fälle, Median, Mittelwert und Streuungsmaße der Skalen des PAN28

Skala	n gültiger Skalen	Median (Range; IQR)	Minimum; Maximum	Mittelwert \pm SD
Pankreatischer Schmerz	43	58,3 (100,0; 58,4)	0,0; 100,0	49,1 \pm 31,4
Nahrungsunverträglichkeit	43	50,0 (100,0; 83,3)	0,0; 100,0	53,1 \pm 38,5
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	43	16,7 (100,0; 33,3)	0,0; 100,0	20,9 \pm 24,4
Hepatische Symptome	43	0,0 (66,7; 16,7)	0,0; 67,7	12,8 \pm 18,8
Negatives Körperbild	43	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	34,5 \pm 34,6
Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	43	66,7 (100,0; 50,0)	0,0; 100,0	67,8 \pm 27,8
Sexualität	41	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	34,6 \pm 33,8
Alkoholbezogene Schuldgefühle	32	0,0 (83,3; 16,7)	0,0; 83,3	13,5 \pm 21,8
Meteorismus	43	66,7 (100,0 66,7)	0,0; 100,0	58,1 \pm 36,4
Verändertes Geschmacksempfinden	42	0,0 (100,0; 33,3)	0,0; 100,0	17,5 \pm 27,8
Verdauungsstörungen	43	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	35,7 \pm 35,9
Flatulenzen	43	33,3 (100,0; 33,3)	0,0; 100,0	45,7 \pm 34,1
Gewichtsverlust	43	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	36,4 \pm 39,0
Muskelschwäche	42	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	39,7 \pm 35,5
Mundtrockenheit	43	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	38,0 \pm 33,8

Ergebnisse

Skala	n gültiger Skalen	Median (Range; IQR)	Minimum; Maximum	Mittelwert ± SD
Nebenwirkungen der Behandlung	42	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	39,7 ± 33,9
Zukünftiger Gesundheitszustand	43	66,7 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	68,2 ± 30,0
Planungsfähigkeit	43	33,3 (100,0; 66,7)	0,0; 100,0	46,5 ± 37,9

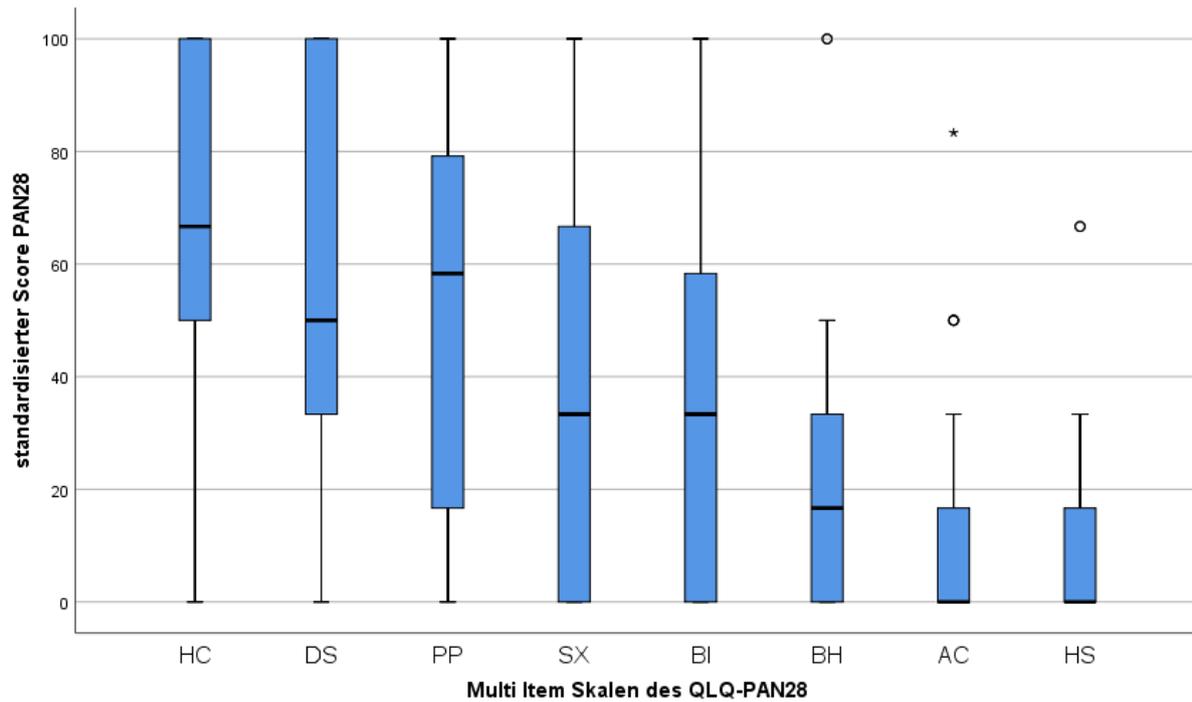


Abbildung 9: Boxplots der Multi Item Skalen des QLQ-Pan 28. HC = Zufriedenheit mit Gesundheitsversorgung, DS = Nahrungsunverträglichkeit, PP = Pankreatischer Schmerz, BI = Körperbild, SX = Sexualität, BH = Veränderung der Stuhlgewohnheiten, AC = alkoholbezogene Schuldgefühle, HS = hepatische Symptome

Ergebnisse

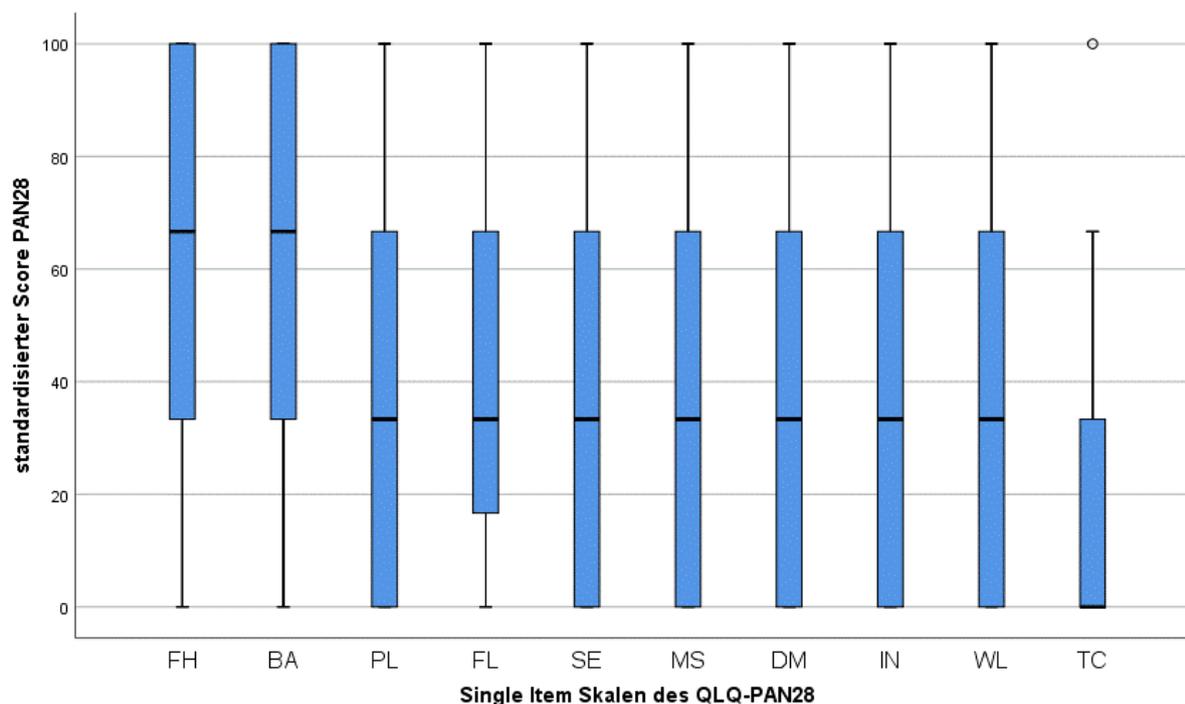


Abbildung 10: Boxplots der Single Item Skalen des QLQ-PAN 28. FH = Zukünftiger Gesundheitsstatus, BA = Meteorismus, FL = Flatulenzen, PL = Planungsfähigkeit, SE = Nebenwirkungen der Behandlung, MS = Muskelschwäche, DM = Mundtrockenheit, IN = Verdauungsstörungen, WL = Gewichtsverlust, TC = Verändertes Geschmackempfinden

3.2.3 Lebensqualitätsanalyse nach Subgruppen

Geschlecht

Mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben wird untersucht, ob ein Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Lebensqualität im Patientenkollektiv besteht. Die Symptomlast von Müdigkeit und die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung wird von Männern (n=30) höher eingestuft als von Frauen (n=13) (siehe Tabelle 16). Nach Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse mehr.

Tabelle 16: Unterschiede in der Lebensqualität nach Geschlecht mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg.
* signifikanter Wert nach Korrektur

Skala	MW ± SD	MW ± SD	Signifikanz	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Geschlecht	Männlich n=30	Weiblich n=13		
Müdigkeit	45,9 ± 27,0	66,7 ± 30,1	0,031	0,003
Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	74,4 ± 23,5	52,6 ± 31,8	0,016	0,002
Alter			Nicht signifikant	

Ergebnisse

Skala	MW ± SD		MW ± SD	Signifikanz	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Alkoholkonsum	Nein n=13		Ja n=30		
<i>Körperliche Funktion</i>	92,3 ± 14,9		70,8 ± 25,5	0,007	0,005
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	7,7 ± 27,7		23,2 ± 23,1	0,022	0,006
<i>Alkoholbezogene Schuldgefühle</i>	0,0 ± 0,0		18,1 ± 23,5	0,001*	0,002*
<i>Verändertes Geschmacksempfinden</i>	7,8 ± 9,6		23,3 ± 30,5	0,002*	0,003*
<i>Gewichtsverlust</i>	17,9 ± 32,2		44,4 ± 39,5	0,039	0,008
<i>Muskelschwäche</i>	23,1 ± 28,5		47,1 ± 36,2	0,041	0,009
Nikotinkonsum	Niemals Nikotinkonsum n=14		Jemals Nikotinkonsum n=29		
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	4,8 ± 12,1		37,5 ± 35,1	0,004	0,002
<i>Verändertes Geschmacksempfinden</i>	4,8 ± 12,1		23,8 ± 31,2	0,038	0,003
	Nichtraucher n=19		Aktuell Raucher n=24		
<i>Flatulenzen</i>	33,3 ± 36,9		55,6 ± 28,9	0,032	0,002
Hereditär	Nein		Ja	Nicht signifikant	
Exokrine Insuffizienz	Nein n=24		Ja n=19		
<i>Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung</i>	78,5 ± 22,2		54,4 ± 28,8	0,004	0,002
Komplikationen	Nein n=30		Ja n=13		
<i>Negatives Körperbild</i>	26,7		52,6	0,022	0,002
Altersgruppe in Jahren	< 40	40 – 60	<60	Nicht signifikant	
Diabetes mellitus	kein Dm	Typ II	Typ IIIC		
<i>Schmerzen</i>	65,2 ± 31,9	0,0 ± 0,0	36,1 ± 34,0	0,007	Post-Hoc-Testing
<i>zukünftiger Gesundheitsstatus</i>	74,3 ± 25,7	16,7 ± 23,6	50,0 ± 35,0	0,006	Post-Hoc-Testing
Charlson-Index	0	1	2	Nicht signifikant	
M-ANNHEIM Severity Index	A	B	C	D	Nicht signifikant

Ergebnisse

Alter

Das Alter der Patienten zeigt keine Korrelation mit den Skalen der Lebensqualität. Ebenso ergibt sich kein Unterschied in den Domänen der Lebensqualität für die verschiedenen Altersgruppen <40 Jahren, 40 – 60 Jahre oder >60 Jahre.

Alkoholkonsum

In allen Skalen der Lebensqualität zeigen Patienten ohne Alkoholkonsum (n=13) anhand ihrer Mittelwerte tendenziell eine bessere Funktion und niedrigere Symptomlast als Patienten mit Alkoholabusus (n=30), wenn auch nicht signifikant. Dies ist beispielhaft für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in Abbildung 11 dargestellt. Patienten, deren Pankreaserkrankung ein Alkoholabusus zugrunde liegt, zeigen alkoholbezogene Schuldgefühle ($p=0,001$) und ein verändertes Geschmackempfinden ($p=0,002$).

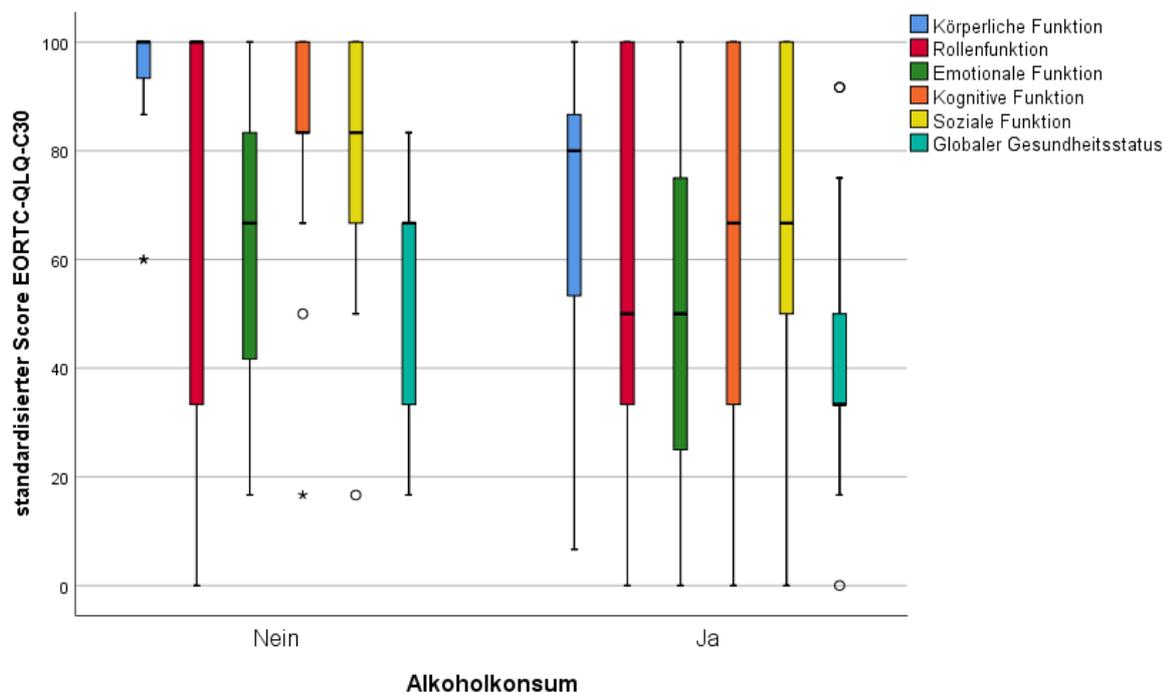


Abbildung 11: Boxplots der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 nach Alkoholkonsum.

Die körperliche Funktion ($r=-0,571$; $p<0,001$), alkoholbezogene Schuldgefühle ($r=0,601$; $p<0,001$), finanzielle Schwierigkeiten ($r=0,488$; $p=0,001$), verändertes Geschmackempfinden ($r=0,433$; $p=0,006$) sowie Muskelschwäche ($r=0,485$; $p=0,002$) korrelieren auch nach Korrektur für multiples Testen signifikant mit der Menge des konsumierten Alkohols. Alle weiteren Skalen zeigen keine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 17).

Nikotinkonsum

Für Jemals-Raucher zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz zu mehr finanziellen Schwierigkeiten

Ergebnisse

und einem veränderten Geschmackempfinden gegenüber den Niemals-Rauchern (siehe Tabelle 16). Patienten, die aktuell Raucher (n=24) sind, berichten über vermehrte Flatulenzen (p=0,032, nicht signifikant) als Nichtraucher. Die Menge der gerauchten PY zeigt keine Korrelation mit der Lebensqualität bei chronischer Pankreatitis (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelationskoeffizient *r* nach Spearman für die konsumierte Alkoholmenge bzw. pack years zu allen 33 Skalen der Lebensqualität. *n* = Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten. * signifikante Werte

Skala	Alkoholmenge			PY		
	r	p	n	r	P	n
Körperliche Funktion	-0,571*	<0,001*	39	-0,233	0,148	41
Rollenfunktion	-0,240	0,136	40	0,052	0,749	41
Emotionale Funktion	-0,255	0,112	40	-0,144	0,368	41
Kognitive Funktion	-0,205	0,204	40	-0,155	0,332	41
Soziale Funktion	-0,170	0,294	40	-0,083	0,604	41
Globaler Gesundheitsstatus	-0,214	0,185	40	-0,158	0,322	41
Müdigkeit	0,148	0,361	40	-0,049	0,726	41
Übelkeit und Erbrechen	0,255	0,112	40	0,213	0,182	41
Schmerz	0,199	0,218	40	0,113	0,481	41
Dyspnoe	0,211	0,191	40	0,052	0,747	41
Schlafstörungen	0,220	0,173	40	-0,101	0,529	41
Appetitlosigkeit	0,239	0,137	40	0,135	0,401	41
Obstipation	0,151	0,352	40	0,026	0,873	41
Diarrhoe	0,373*	0,021*	38	-0,071	0,669	39
Finanzielle Schwierigkeiten	0,480*	0,001*	40	0,209	0,190	41
Pankreatischer Schmerz	0,238	0,139	40	0,070	0,664	41
Nahrungsunverträglichkeit	0,027	0,868	40	0,117	0,466	41
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	0,043	0,794	40	-0,092	0,567	41
Hepatische Symptome	0,169	0,298	40	-0,196	0,219	41
Negatives Körperbild	0,127	0,436	40	0,001	0,994	41
Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	0,108	0,506	40	0,199	0,212	41
Sexualität	0,084	0,611	39	0,055	0,738	40
Alkoholbezogene Schuldgefühle	0,601*	<0,001*	30	0,102	0,591	30
Meteorismus	0,138	0,397	40	0,006	0,968	41
Verändertes Geschmackempfinden	0,433*	0,006*	39	0,243	0,131	40
Verdauungsstörungen	0,044	0,788	40	-0,199	0,212	41
Flatulenzen	-0,184	0,255	40	-0,261	0,100	41
Gewichtsverlust	0,232	0,150	40	-0,031	0,847	41
Muskelschwäche	0,484*	0,002*	39	0,004	0,847	40
Mundtrockenheit	0,315*	0,047*	40	-0,063	0,697	41
Nebenwirkungen der Behandlung	0,023	0,890	40	-0,086	0,596	40
Zukünftiger Gesundheitszustand	0,208	0,197	40	0,037	0,818	41
Planungsfähigkeit	0,080	0,623	40	0,102	0,527	41

Ergebnisse

Schmerzen

Patienten mit Schmerzen (n=37) zeigen signifikant schlechtere Ergebnisse in den Kategorien Rollenfunktion (p<0,001), emotionale Funktion (p<0,001), kognitive Funktion (p<0,001), soziale Funktion (p=0,002), globaler Gesundheitsstatus (p<0,001), Müdigkeit (p=0,003), Übelkeit und Erbrechen (p=0,002), Schmerz (p<0,001), Schlafstörungen (p=0,001), Obstipation (p<0,001), pankreatischer Schmerz (p<0,001), Nahrungsunverträglichkeit (p=0,025), Meteorismus (p=0,002), verändertes Geschmackempfinden (p<0,001), Mundtrockenheit (p=0,022), Nebenwirkungen der Behandlung (p=0,003) und zukünftiger Gesundheitsstatus (p<0,001) als Patienten ohne Schmerzen (n=6) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests für Gruppenunterschiede aller Lebensqualitätsskalen nach Schmerzen oder Schmerzfreiheit. * kennzeichnet signifikante Werte nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren

Skala	Keine Schmerzen	Schmerzen	p-Wert	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Rollenfunktion	94,4 ± 13,6	54,1 ± 35,4	<0,001*	0,008*
Emotionale Funktion	83,3 ± 10,5	49,1 ± 26,8	<0,001*	0,008*
Kognitive Funktion	94,4 ± 8,6	67,6 ± 28,9	<0,001*	0,008*
Soziale Funktion	91,7 ± 13,9	62,6 ± 33,9	0,002*	0,018*
Globaler Gesundheitsstatus	75,0 ± 10,5	40,8 ± 21,4	<0,001*	0,008*
Müdigkeit	20,4 ± 20,4	57,4 ± 27,3	0,003*	0,022*
Übelkeit und Erbrechen	5,6 ± 13,6	35,6 ± 37,7	0,002*	0,018*
Schmerz	5,6 ± 13,6	66,7 ± 29,7	<0,001*	0,008*
Schlafstörungen	11,1 ± 17,2	51,4 ± 35,7	0,001*	0,015*
Obstipation	0,0 ± 0,0	25,2 ± 35,5	<0,001*	0,008*
Pankreatischer Schmerz	7,4 ± 6,5	55,9 ± 28,4	<0,001*	0,008*
Nahrungsunverträglichkeit	27,8 ± 22,8	57,3 ± 39,2	0,025*	0,026*
Meteorismus	16,7 ± 27,9	64,9 ± 33,3	0,002*	0,018*
Verändertes Geschmackempfinden	0,0 ± 0,0	20,4 ± 29,0	<0,001*	0,008*
Muskelschwäche	11,1 ± 27,2	44,4 ± 34,7	0,031	0,027
Mundtrockenheit	16,7 ± 18,3	41,4 ± 34,6	0,022*	0,024*
Nebenwirkungen der Behandlung	11,1 ± 17,2	44,4 ± 33,8	0,003*	0,022*
Zukünftiger Gesundheitszustand	27,8 ± 25,1	74,8 ± 25,3	<0,001*	0,008*

Symptomdauer

Die Symptomdauer in Monaten korreliert nicht mit den Ergebnissen der Lebensqualität in der Korrelationsanalyse nach Spearman.

Ergebnisse

Diabetes mellitus

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wird überprüft, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (n=2), Diabetes mellitus Typ III C (n=6) und Patienten ohne Diabetes mellitus (n=35) einen Unterschied in der Lebensqualität aufweisen (siehe Abbildung 12). Dabei zeigen sich das Symptom Schmerz (p=0,007) und die Sicht auf den zukünftigen Gesundheitszustand (p=0,006) signifikant. Der Post-hoc-Test nach Hochberg ergibt einen niedrigeren Schmerzscore für Patienten mit Diabetes mellitus Typ II als für Patienten ohne Diabetes (p=0,002). Patienten mit Diabetes mellitus Typ II haben im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus eine positivere Sicht auf den zukünftigen Gesundheitsstatus (p=0,016). Nach Korrektur für multiples Testen wird keine ausreichende Signifikanz erreicht.

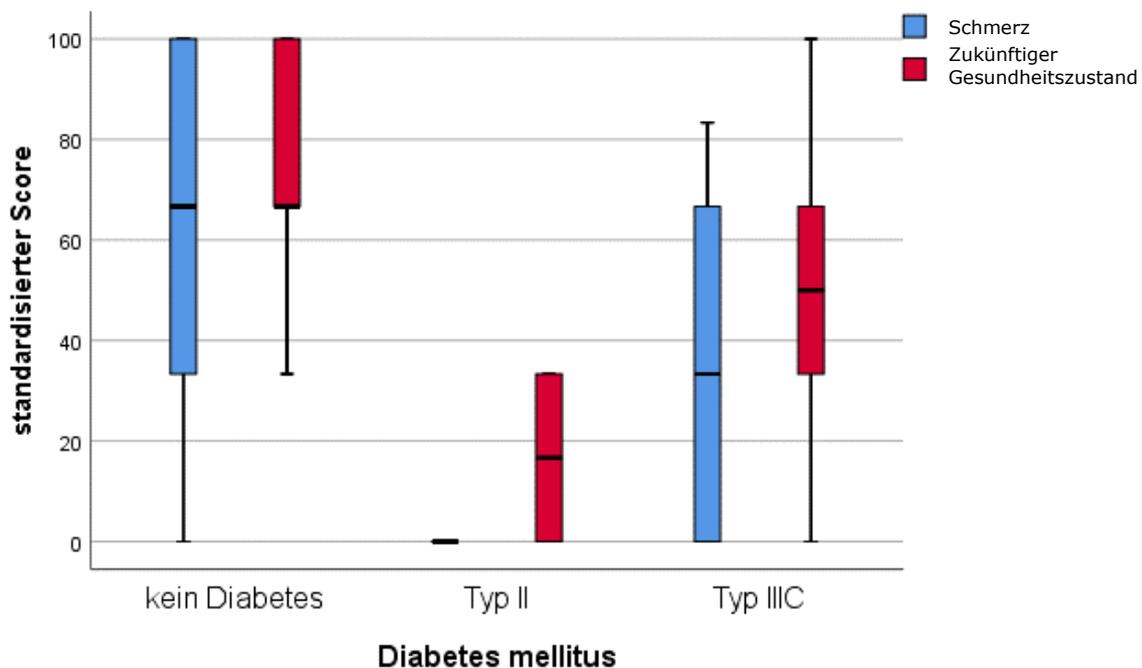


Abbildung 12: Unterschiede für die Domänen Schmerz und Sicht auf den zukünftigen Gesundheitsstatus nach Diabetes mellitus.

Exokrine Insuffizienz

Es zeigt sich ein Unterschied der Lebensqualität zwischen Patienten mit exokriner Insuffizienz und ohne exokrine Insuffizienz für die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung (p=0,004). Nach Korrektur für multiples Testen besteht keine Signifikanz mehr. Die weiteren Skalen der Lebensqualität weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Komorbiditätsindex nach Charlson

In der einfaktoriellen Varianzanalyse ergeben sich keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zwischen den Gruppen mit Charlson-Index 0 (n=28), 1 (n=9) oder 2 (n=5).

Ergebnisse

Komplikationen

Patienten mit schweren Organkomplikationen berichten über ein negativeres Körperbild als Patienten ohne Komplikationen (26,7 vs 52,6; $p=0,022$; Schranke $<0,002$). Nach Korrektur für multiples Testen ist dieser Wert nicht signifikant.

3.3 Inflammationsmarker

3.3.1 Inflammationsmarker des Patientenkollektivs

Tabelle 19 zeigt Lage- und Streuungsmaße der untersuchten Inflammationsmarker sowie die Testung auf Normalverteilung anhand des Shapiro-Wilk-Tests.

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Inflammationsmarker mit Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. n = Anzahl der ausgewerteten Proben

Inflammations- marker	n	Shapiro-Wilk-Test	Median (Minimum - Maximum; IQR) bzw. MW \pm SD in pg/ml
Eotaxin	43	$p=0,173$	MW 105,91 \pm SD 45,36
Eotaxin-3	43	$p<0,001$	17,90 (5,23 – 53,43; 10,53)
GM-CSF	43	$p<0,001$	0,14 (0,00 - 1,17; 0,22)
IFNγ	43	$p<0,001$	5,41 (1,56 – 194,03; 6,85)
IL-10	43	$p<0,001$	0,26 (0,02 - 8,63; 0,16)
IL-12	43	$p<0,001$	89,27 (27,83 - 302,66; 97,52)
IL-12p70	43	$p<0,001$	0,18 (0,01 - 1,83; 0,20)
IL-13	43	$p<0,001$	0,00 (0,00 - 4,53; 0,60)
IL-15	43	$P=0,003$	2,65 (1,60 - 5,86; 1,22)
IL-16	43	$p<0,001$	211,82 (73,12 - 534,40; 160,55)
IL-17A	43	$p<0,001$	3,85 (73,12 - 534,40; 3,92)
IL-1α	43	$p<0,001$	0,00 (0,00 - 4,54; 0,00)
IL-1β	43	$p<0,001$	0,04 (0,00 - 1,76; 0,06)
IL-2	43	$p<0,001$	0,14 (0,00 - 9,54; 0,19)
IL-4	43	$p<0,001$	0,02 (0,00 - 9,54; 0,03)
IL-5	43	$p<0,001$	0,00 (0,00 - 3,79; 0,30)
IL-6	43	$p<0,001$	1,05 (0,17 - 196,50; 2,45)
IL-7	43	$p=0,012$	22,14 (4,31 - 55,29; 14,33)
IL-8	43	$p<0,001$	12,83 (6,87 - 71,06; 18,04)
IP-10	43	$p<0,001$	86,74 (20,72 - 1545,36; 59,17)
MCP-1	43	$p<0,001$	126,14 (54,48 - 334,51; 65,53)
MCP-4	43	$p<0,001$	54,70 (24,02 - 227,79; 41,0)
MDC	43	$p=0,229$	MW 572,01 \pm SD 207,37
MIP-1α	43	$p<0,001$	9,33 (3,79 - 33,55; 4,69)
MIP-1β	43	$p<0,001$	61,55 (22,19 - 336,28; 40,08)
TARC	43	$p=0,003$	107,25 (22,70 - 421,50; 119,07)
TNFα	43	$p<0,001$	2,34 (1,24 - 10,32; 1,68)
TNFβ	43	$p<0,001$	0,19 (0,03 - 5,58; 0,15)
VEGF	43	$p<0,001$	173,68 (39,26 - 698,97; 158,04)

Ergebnisse

3.3.2 Assoziation von klinischen Faktoren und gemessenen Inflammationsmarkern

Geschlecht

Unter den nicht normalverteilten Variablen zeigt sich im Mann-Whitney-U-Test ein Unterschied für IL-6 zwischen Männern (Median 1,55 pg/ml) und Frauen (Median 0,54 pg/ml; $p=0,039$). Der t-Test für normalverteilte Variablen ergibt einen Unterschied für MDC zwischen Männer (529,87 pg/ml) und Frauen (669,24 pg/ml; $p=0,041$). Diese Werte sind nach Korrektur für multiples Testen nicht signifikant.

Alkoholkonsum

Im Mann-Whitney-U-Test auf Gruppenunterschiede zwischen Patienten ohne ethyltoxische Ätiologie ($n=13$) und mit Alkoholabusus ($n=30$) zeigen sich Unterschiede für IL-6, IL-16, MCP-1 und TNF α (siehe Tabelle 20). Nach Korrektur für multiples Testen ergeben sich keine signifikanten Werte mehr.

Tabelle 20: Klinische Einflussfaktoren auf die Inflammationsmarker nach Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis-Test. * kennzeichnet signifikante Werte

Klinischer Faktor Inflammationsmarker	Median in pg/ml			p	Schranke nach Benjamini- Hochberg
	Nein	Ja			
Alkoholkonsum					
IL-6	0,39	1,34		0,018	0,002
IL-16	158,30	132,46		0,021	0,004
MCP-1	106,27	144,61		0,042	0,006
TNF α	1,94	2,61		0,045	0,007
Nikotinabusus	Niemals	Jemals			
IL-6	0,85	1,42		0,036	0,004
IL-15	2,10	2,78		0,022	0,002
	Nichtraucher	Aktuell Raucher		Nicht signifikant	
Alter	<40 Jahre	40 – 60 Jahre	>60 Jahre		
MCP-1	90,92	152,97	-	<0,002*	0,002*
IP-10	51,57	-	125,25	<0,002*	0,002*
Diabetes mellitus	Kein Diabetes	Typ II	Typ IIIC	Nicht signifikant	
Schmerzen	Nein	Ja		Nicht signifikant	
Exokrine Insuffizienz	Nein	Ja			
IL-13	0,14	0,0		0,022	0,004
IL-5	0,11	0,0		0,020	0,002

Ergebnisse

Klinischer Faktor Inflammationsmarker	Median in pg/ml			p	Schranke nach Benjamini- Hochberg	
	Nein	Ja				
Komplikationen						
IL-17A	2,27	3,36		0,021	0,002	
TNFα	3,19	6,14		0,048	0,004	
Charlson-Index	0	1	2			
IL-10	19,71	21,06	34,08	0,038	0,002	
IL-5	19,14	24,67	31,33	0,040	0,004	
IP-10	18,54	27,67	29,67	0,045	0,005	
M-ANNHEIM Severity Index	A	B	C	D		
IL-1α	29,71	19,09	23,5	18,0	0,021	0,002

Nikotinkonsum

Jemals-Raucher (n=19) zeigen erhöhte Werte der Zytokine IL-6 (0,85 pg/ml vs. 1,42 pg/ml) und IL-15 (2,10 pg/ml vs. 2,78 pg/ml) im Vergleich mit Niemals-Rauchern (n=14). Diese Werte sind nach Korrektur für multiples Testen nicht signifikant (siehe Tabelle 20). Es zeigen sich keine Unterschiede für Nichtraucher und aktuelle Raucher.

Altersgruppe

Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests wird untersucht, ob ein Unterschied zwischen den Altersgruppen <40 Jahre (n=8), 40 – 60 Jahre (n=25) und >60 Jahre (n=10) besteht. Es lassen sich Unterschiede für die Zytokine IP-10 (p=0,007) und MCP-1 (p=0,008) detektieren. Im paarweisen Vergleich zeigt sich sowohl für die Altersgruppe <40 Jahren (Median 51,6 pg/ml) zu der Altersgruppe >60 Jahre (Median 125,3 pg/ml; p=0,002) für IP-10, als auch für die Altersgruppe 40 – 60 Jahre (Median 86,7 pg/ml) zu

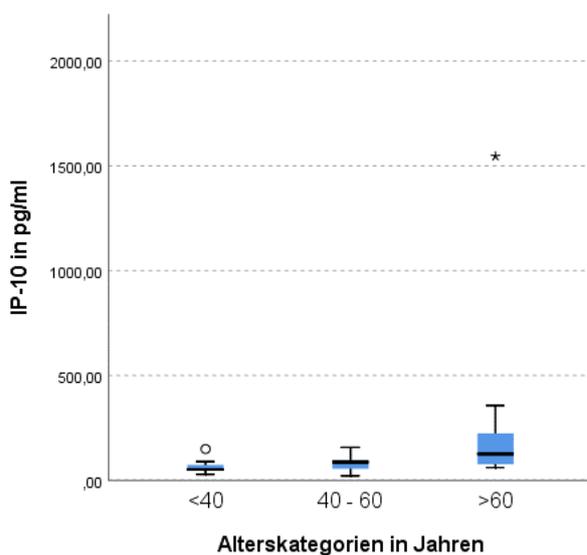


Abbildung 14: Kruskal-Wallis-Test für das Zytokin IP-10 und Altersgruppen in Jahren

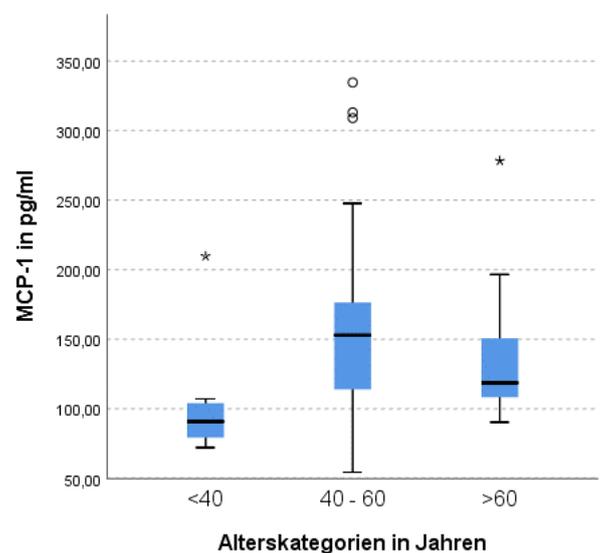


Abbildung 13: Kruskal-Wallis-Test für das Zytokin MCP-1 und Altersgruppen in Jahren

Ergebnisse

>60 Jahre ($p=0,021$) ein Unterschied (siehe Abbildung 14). Für MCP-1 ergibt sich der Unterschied in der Altersgruppe <40 Jahre (Median 90,9 pg/ml) im Vergleich zur Altersgruppe der 40 - 60-Jährigen (Median 118,7 pg/ml; $p=0,002$) (siehe Abbildung 13).

Schmerzen

Im Mann-Whitney-U-Test lassen sich keine Unterschiede für Patienten ohne ($n=6$) und mit Schmerzen ($n=37$) hinsichtlich ihrer Inflammationsmarker erkennen.

Exokrine und endokrine Insuffizienz

Es besteht kein Unterschied in der Höhe der Inflammationsmarker nach Vorhandensein und Art des Diabetes mellitus. Die Zytokine IL-13 und IL-15 zeigen eine nicht signifikante Tendenz zu erniedrigten Werten bei Patienten, bei denen bereits eine exokrine Insuffizienz besteht (siehe Tabelle 20).

Komorbiditäten nach Charlson-Index

Es wird untersucht, ob ein Unterschied in der Höhe der Inflammationsmarker von Patienten ohne und mit Komorbiditäten vorliegt. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt Unterschiede für die Zytokine IL-10 ($p=0,038$), IL-5 ($p=0,040$) und IP-10 (0,045), die nach Korrektur für multiples Testen nicht signifikant sind.

3.3.3 Korrelation von Inflammationsmarkern zur Lebensqualität

Die gemessenen Inflammationsmarker werden mit den erhobenen Skalen der Lebensqualität auf Korrelation überprüft (siehe Tabelle 21). In den Funktionsskalen zeigen sich negative Korrelationen von schwacher Stärke. Nach Korrektur für multiples Testen für jeweils 29 Zytokine ergibt sich eine Korrelation von Körperlicher Funktion zu den Werten von IFN γ ($r=-0,465$), IL-15 ($r=-0,478$) und IL-6 ($r=-0,446$). In allen Funktionsskalen zeigt sich zunächst eine Korrelation der Skalen mit IL-1 β , die nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr signifikant ist.

Tabelle 21: Signifikante Korrelationen von Lebensqualität und Inflammationsmarker der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n =Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten, *signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur

Skala der Lebensqualität	Korrelierendes Zytokin	n	Korrelationskoeffizient r	p	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Körperliche Funktion	INF γ	42	-0,465	0,002*	0,004*
	IL-15	42	-0,478	0,001*	0,002*
	IL-16	42	-0,386	0,012	0,009
	IL-1 β	42	-0,353	0,022	0,011
	IL-6	42	-0,446	0,003*	0,005*
	IL-8	42	-0,339	0,028	0,013
	MCP-1	42	-0,316	0,041	0,014
	MIP-1 α	42	-0,369	0,009	0,007
	TNF α	42	-0,314	0,043	0,016

Ergebnisse

Skala der Lebensqualität	Korrelierendes Zytokin	n	Korrelationskoeffizient r	p	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Rollenfunktion	IL-1 β	43	-0,301	0,050	0,002
Emotionale Funktion	IL-12	43	0,362	0,017	0,004
	IL-1 β	43	-0,349	0,022	0,005
	IL-7	43	0,336	0,028	0,009
	IP-10	43	0,367	0,016	0,002
	TARC	43	0,343	0,024	0,007
Kognitive Funktion	IL-1 β	43	-0,429	0,004	0,002
	IL-6	43	-0,399	0,008	0,004
Soziale Funktion	IL-1 β	43	-0,308	0,044	0,004
	IL-6	43	-0,302	0,049	0,005
	TARC	43	0,374	0,013	0,002
Globaler Gesundheitsstatus	IL-1 β	43	-0,301	0,050	0,002

In den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigt sich eine schwache Korrelationsstärke zu verschiedenen Inflammationsmarkern (siehe Tabelle 22). Nach Korrektur für multiples Testen ergeben sich keine signifikanten Werte.

Tabelle 22: Signifikante Korrelationen von Lebensqualität und Inflammationsmarker der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n= Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten

Skala der Lebensqualität	Korrelierendes Zytokin	n	Korrelationskoeffizient r	p	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Müdigkeit	Eotaxin	43	-0,356	0,019	0,002
	IL-7	43	-0,326	0,033	0,004
	TARC	43	-0,312	0,047	0,005
Übelkeit und Erbrechen	IL-15	43	0,309	0,044	0,002
	IL-16	43	0,335	0,026	0,001
	IL-1 β	43	0,308	0,044	0,002
	TNF β	43	0,301	0,050	0,007
Schmerz	IL-10	43	-0,304	0,047	0,002
	IL-12	43	-0,302	0,049	0,004
Schlafstörungen	TARC	43	-0,313	0,041	0,002
Appetitlosigkeit	IL-7	43	-0,327	0,033	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	MCP-1	43	0,434	0,044	0,004
	MCP-4	43	0,322	0,035	0,002

Die Skalen des QLQ-PAN28 zeigen schwache Korrelationsstärken zu den vorliegenden Inflammationsmarkern (siehe Tabelle 23). Nach Korrektur für multiples Testen zeigt sich keine weitere Signifikanz. Die Skalen alkoholbezogene Schuldgefühle und Gewichtsverlust zeigen keine Korrelation zu den untersuchten Markern.

Ergebnisse

Tabelle 23: Signifikante Korrelationen der Lebensqualitätsskalen des QLQ-PAN28 zu Inflammationsmarker und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n= Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten

Skala der Lebensqualität	Korrelierendes Zytokin	n	Korrelationskoeffizient r	p	Schranke nach Benjamini-Hochberg
Pankreatischer Schmerz	IL-10	43	-0,375	0,013	0,002
Nahrungsunverträglichkeit	IL-7	43	-0,371	0,014	0,004
	IP-10	43	-0,348	0,022	0,005
	TARC	43	-0,338	0,027	0,007
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	IL-10	43	-0,349	0,022	0,002
	TARC	43	-0,307	0,045	0,004
Hepatische Symptome	IL-2	43	-0,308	0,044	0,002
Negatives Körperbild	GM-CSF	43	0,364	0,016	0,002
Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	IL-12	43	-0,324	0,034	0,002
Sexualität	IL-13	41	-0,460	0,002	<0,002
Meteorismus	Eotaxin	43	-0,334	0,029	0,002
Verändertes Geschmackempfinden	IL-10	42	-0,344	0,026	0,002
	IL-16	42	0,363	0,018	0,002
Verdauungsbeschwerden	TARC	43	-0,334	0,028	0,002
Flatulenzen	IL-8	43	-0,350	0,021	0,004
	IP-10	43	-0,324	0,034	0,005
	TNF α	43	-0,411	0,006	0,002
Muskelschwäche	IL-1 β	42	0,325	0,035	0,002
	IL-7	42	-0,324	0,036	0,004
Mundtrockenheit	IL-10	43	-0,307	0,045	0,004
	VEGF	43	0,319	0,037	0,002
Nebenwirkungen der Behandlung	IL_13	43	-0,351	0,023	0,002
Zukünftiger Gesundheitsstatus	IL-12	43	-0,309	0,044	0,004
	IP-10	43	-0,362	0,017	0,002
Planungsfähigkeit	IL-7	43	-0,374	0,013	0,002

3.3.4 Einfluss der Inflammationsmarker auf die Lebensqualität

Durch die Einteilung der verschiedenen Inflammationsmarker anhand ihres Medians ergeben sich n=22 für die Gruppe „niedrig“ und n=21 für die Gruppe „hoch“. Liegen mehrere gleiche Werte vor, so können hierfür Ausnahmen entstehen. Dies betrifft die Zytokine IL-5 („niedrig“ n=25; „hoch“ n=18), IL-13 („niedrig“ n=27; „hoch“ n=16), IL-1 α („niedrig“ n=35; „hoch“ n=8) und IL-1 β („niedrig“ n=23; „hoch“ n=20).

Es wurde je eine GLM-MANOVA für den EORTC-QLQ-C30 und den PAN28 durchgeführt. Keiner der untersuchten Inflammationsmarker zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Items des QLQ-C30 oder PAN-28 in der MANOVA. Um etwaige Tendenzen zu detektieren, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse für jeden Inflammationsmarker durchgeführt.

Ergebnisse

Für die Inflammationsmarker Eotaxin, Eotaxin-3, IL-17A, IL-4, IL-5, MIP-1 β , TNF α und TNF β ergeben sich keine signifikanten Werte in der Varianzanalyse. Tabelle 24 zeigt signifikante Einflüsse der Zytokinspiegel auf die Domänen der Lebensqualitätsfragebögen vor Korrektur für multiples Testen. Nach Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg ist keines der dargestellten Ergebnisse signifikant, was das Ergebnis der MANOVA widerspiegelt. Hierzu müsste ein p-Wert von <0,002 erreicht werden. Es erfolgt die Adjustierung für die Kovariaten Alkoholkonsum und Nikotinkonsum (siehe Tabelle 24). Alkoholkonsum zeigt sich für bestimmte Zytokine als Kovariate in den Domänen Appetitlosigkeit, Flatulenzen, verändertes Geschmackempfinden, finanzielle Schwierigkeiten und körperliche Funktion. Nikotinkonsum stellt eine relevante Kovariate für die Skalen Globaler Gesundheitsstatus, Sexualität, körperliche Funktion, verändertes Geschmackempfinden und finanzielle Schwierigkeiten dar.

Tabelle 24: Einfluss der Inflammationsmarker in Gruppen nach "niedrig" und "hoch" auf die Skalen der Lebensqualität und Adjustierung für Alkohol- und Nikotinkonsum. Es werden nur die Skalen dargestellt, die zunächst ein $p < 0,05$ aufweisen. Schranke entspricht Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg.

Inflam- mations- marker	Skala	MW niedrig	MW hoch	p	Schranke	Adjust- ierung nach Alkohol- konsum	Adjust- ierung nach Nikotin- konsum
GM-CSF	Obstipation	9,1	34,1	0,014	0,002	0,009	0,010
INFγ	Flatulenzen	56,1	34,9	0,041	0,002	0,059	0,049
IL-10	Globaler Gesundheitsstatus	38,6	52,8	0,047	0,008	0,037	0,094
	Schmerz	70,5	45,2	0,017	0,003	0,011	0,027
	Pankreatischer Schmerz	60,2	37,4	0,015	0,002	0,013	0,024
	Sexualität	45,8	23,8	0,035	0,005	0,032	0,071
	Mundtrockenheit	48,5	27,0	0,035	0,005	0,033	0,039
IL-12	Emotionale Funktion	43,9	64,3	0,014	0,002	0,035	0,029
IL-12p70	Diarrhoe	11,7	30,2	0,037	0,002	0,050	0,017
IL-13	Sexualität	45,5	15,6	0,005	0,002	0,003	0,002
	Nebenwirkungen der Behandlung	48,1	24,4	0,028	0,003	0,027	0,030
IL-15	Körperliche Funktion	86,4	67,7	0,015	0,002	0,035	0,113
IL-16	Appetitlosigkeit	30,3	55,6	0,028	0,003	0,052	0,043
	Verändertes Geschmacks- empfinden	7,9	27,0	0,026	0,002	0,057	0,054
IL-18	Körperliche Funktion	85,2	68,1	0,033	0,003	0,028	0,037
	Kognitive Funktion	79,7	61,7	0,037	0,005	0,050	0,045
	Übelkeit und Erbrechen	18,8	45,8	0,019	0,002	0,020	0,021
IL-2	Finanzielle Schwierigkeiten	34,8	14,3	0,037	0,002	0,166	0,279

Ergebnisse

<i>Inflam- mations- marker</i>	<i>Skala</i>	<i>MW niedrig</i>	<i>MW hoch</i>	<i>p</i>	<i>Schranke</i>	<i>Adjust- ierung nach Alkohol- konsum</i>	<i>Adjust- ierung nach Nikotin- konsum</i>
IL-6	Körperliche Funktion	85,5	68,7	0,026	0,002	0,039	0,069
	Alkoholbezogene Schuldgefühle	22,2	5,9	0,043	0,002	0,018	0,016
IL-7	Pankreatischer Schmerz	58,3	39,4	0,047	0,003	0,055	0,049
	Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung	76,5	58,7	0,034	0,002	0,037	0,035
IL-8	Flatulenzen	57,6	33,3	0,018	0,002	0,035	0,039
IP-10	Emotionale Funktion	42,0	66,3	0,003	0,002	0,004	0,003
	Zukünftiger Gesundheitszustand	80,3	55,6	0,005	0,003	0,006	0,006
MCP-1	Körperliche Funktion	85,2	69,0	0,037	0,003	0,090	0,058
	Finanzielle Schwierigkeiten	13,6	36,5	0,020	0,002	0,055	0,045
MCP-4	Finanzielle Schwierigkeiten	13,6	36,5	0,020	0,002	0,055	0,045
MDC	Alkoholbezogene Schuldgefühle	3,3	22,6	0,009	0,002	0,020	0,010
MIP-1α	Körperliche Funktion	86,0	68,9	0,024	0,002	0,008	0,018
TARC	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	12,9	29,4	0,025	0,002	0,024	0,032
VEGF	Verändertes Geschmacksempfinden	9,1	26,7	0,049	0,003	0,077	0,072
	Mundtrockenheit	27,3	49,2	0,034	0,002	0,042	0,035

4 DISKUSSION

4.1 Repräsentatives Patientenkollektiv

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs stellt ein epidemiologisch repräsentatives Kollektiv dar. Mit einem Anteil von 69,8% männlichen und 30,2% weiblichen Patienten bestätigt die Studienpopulation, dass CP häufiger bei Männern auftritt (Yadav et al., 2013). Lankisch et al. (2002a) geben in einer retrospektiven Populationsstudie in Deutschland einen Anteil männlicher Patienten von 81,1% an. Dabei wurden Patienten im Zeitraum von 1988 bis 1995 evaluiert, sodass die Verschiebung des Geschlechteranteils auf ein verändertes Risikoverhalten von Frauen in den vergangenen 20 Jahren zurückzuführen sein könnte. Das mittlere Erkrankungsalter der weiblichen Studienteilnehmerinnen liegt bei $37,9 \pm 15,7$ Jahren, die männlichen Teilnehmer sind mit einem mittleren Alter von $45,3 \pm 14,8$ Jahren erkrankt. Damit zeigt sich insgesamt ein jüngeres Erkrankungsalter als in der deutschen Studie von Lankisch et al. (2002a) mit 46,7 und 48,3 Jahren. Da das Alter bei Erstdiagnose stark von der Ätiologie der Pankreaserkrankung abhängt, können einzelne Daten ohne gleichzeitige Betrachtung der Zusammensetzung des Kollektivs nur schwer verglichen werden. Das junge Erkrankungsalter der weiblichen Patienten wird hier vor allem durch eine Patientin mit hereditärer Pankreatitis beeinflusst, deren Erstdiagnose im Alter von fünf Jahren gestellt wurde. Eine weitere Patientin ist im Alter von 24 Jahren bei Pankreas divisum erkrankt. Auch eine ethyltoxische Genese führt zu einem früheren Krankheitsausbruch als bei der senilen idiopathischen Pankreatitis und im vorliegenden Kollektiv findet sich ein hoher Anteil an alkoholinduzierter Pankreatitis. Täglicher Alkoholkonsum besteht oder bestand früher bei 69,8% der Patienten und entspricht damit den epidemiologischen Daten in Europa und Japan von etwa 65-70% für die alkoholinduzierte Pankreatitis, im Gegensatz zu den Ergebnissen aus den USA mit 45 – 55% (Dufour et al., 2003; Hirota et al., 2012). Wird ein Cut-off-Wert von mehr als 80 g/Tag als schädigende Alkoholmenge gewählt, wie in der M-ANNHEIM Klassifikation und von anderen Autoren empfohlen, so sinkt der Anteil an ethyltoxischer CP im Patientenkollektiv auf 37,2% (Strate et al., 2002; Schneider et al., 2007). Dies kann einen Hinweis darauf geben, dass bereits tägliche Alkoholmengen von weniger als 80g in bestimmten Risikokonstellationen eine CP begünstigen können, wie Lankisch et al. (2001) bereits suggerierten. Zusätzlich muss in Frage gestellt werden, ob alle Patienten im Gespräch mit dem Interviewer die tatsächliche tägliche Alkoholmenge angegeben haben, oder aus Scham einen niedrigeren Konsum genannt haben. Diese Annahme kann durch die Auswertung der Lebensqualitätsdomänen unterstützt werden: Patienten mit einer Historie von Alkoholabusus zeigen im Vergleich zu Nichttrinkern alkoholbezogene Schuldgefühle ($p=0,001$). Unter Männern ist Alkoholkonsum häufiger als unter Frauen (55,8% vs. 14,0%), wie auch andere Studien zeigen konnten

Diskussion

(Lankisch et al., 2002a; Yadav et al., 2011). Es liegt kein Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der konsumierten Alkoholmenge vor.

Nikotinkonsum liegt bei 67,4% der Patienten vor und stellt somit den zweithäufigsten Risikofaktor dar. Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer CP (Bourliere et al., 1991; Yadav et al., 2009; Ye et al., 2015). Rauchen ist in diesem Patientenkollektiv bei 7,0% der einzige bestehende Risikofaktor. Es liegt eine hohe Koinzidenz von Alkohol- und Nikotinkonsum von 55,8% vor. Studien konnten zeigen, dass Rauchen einen additiven Effekt bei Patienten mit CAP hat und zu früherem Auftreten und schnellerer Krankheitsprogression führt. Ebenso besteht durch Rauchen ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome in Patienten mit hereditärer Pankreatitis (Lowenfels et al., 2001; Maisonneuve et al., 2005). Trotz einer klaren Studienlage haben nur 17,2% aller Raucher den Nikotinkonsum beendet. Es ist möglich, dass Patienten nur schlecht über die Auswirkung des Rauchens auf ihre Krankheitsprogression informiert sind. Die Therapie des Nikotinabusus sollte in Zukunft ein wichtiger Bestandteil der Behandlung der CP sein. Dies beinhaltet eine ausführliche und wiederholte Aufklärung über Prognose und Krankheitsprogression bei Fortführung des Konsums. Ein systematisches Programm zur Rauchentwöhnung könnte den Patienten an die Hand gegeben werden und die Zielsetzung regelmäßig ärztlich kontrolliert und neu evaluiert werden.

In 11,6% der Fälle handelt es sich um eine idiopathische Pankreatitis. Damit liegt die Rate etwas niedriger, als in epidemiologischen Studien aus Deutschland (26%) und den USA (38,2%) (Lankisch et al., 2002a). Dies lässt sich durch die Verwendung der M-ANNHEIM Klassifikation erklären, die eine CP nur als idiopathisch bezeichnet, wenn keinerlei weitere Risikofaktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, Adipositas, anatomische Faktoren oder toxische Einflüsse vorliegen.

4.2 Schmerzen schränken die Lebensqualität von Patienten mit CP ein

Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten mit CP insbesondere durch die Symptome Schmerz, Müdigkeit und Schlaflosigkeit beeinträchtigt sind und eine Einschränkung ihrer emotionalen Funktion erfahren. Dies steht in Übereinstimmung mit der Validierungsstudie des EORTC-QLQ-C30 von Fitzsimmons et al. (2005), die Schmerz (MW 63), Schlafstörungen (MW 61) und Müdigkeit (MW 55) als führende Symptome angibt. Ebenso beschreiben Pezzilli et al. (2007) die stärkste Beeinträchtigung für die emotionale Funktion ($74,7 \pm 22,9$) und die stärkste Symptomlast durch Müdigkeit ($27,5 \pm 25,8$), Schlafstörungen ($21,8 \pm 27,6$), finanzielle Schwierigkeiten ($15,0 \pm 27,8$) und Schmerz ($14,3 \pm 23,9$). In der Studie von Mokrowiecka et al. (2010) führen finanzielle Schwierigkeiten ($58,9 \pm 33,9$), Schmerz ($55,3 \pm 30,6$) und Müdigkeit ($53,1 \pm 26,7$).

Weitere Studien konnten insbesondere den negativen Einfluss von Schmerzen auf die Lebensqualität zeigen (Pezzilli et al., 2005; Machicado et al., 2017). Patienten mit Schmerzen zeigen in der

Diskussion

vorliegenden Studie signifikant schlechtere Ergebnisse in 17 Kategorien der Lebensqualität als Patienten ohne Schmerzen. Mokrowiecka et al. (2010) und Wehler et al. (2004) nutzten einen Schmerzindex aus Schmerzintensität und Schmerzhäufigkeit und konnten signifikante Korrelationen zwischen Schmerzindex und Lebensqualität im EORTC-QLQ-C30/PAN26 (22/28 Skalen) und dem SF-36 (alle Skalen) aufzeigen. Pezilli et al. (2005); (2007) konnte in zwei seiner Studien ebenso einen Unterschied in fast allen Domänen der Lebensqualität des SF-12, SF-36 und EORTC-QLQ-C30 zwischen Patienten mit und ohne Schmerzen zeigen. Machicado et al. (2017) beschrieb einen stärkeren negativen Einfluss von konstanten Schmerzen im Vergleich zu intermittierenden Schmerzen für die körperliche Gesundheit, während die mentale Gesundheit nur durch konstantes Schmerzerleben negativ beeinflusst wurde. Über intermittierende oder dauerhafte Schmerzen berichten in der vorliegenden Studie 86,0% der Patienten. Nur 58,1% der Patienten greifen auch außerhalb der Klinik auf analgetische Medikation zurück. Darunter wird vor allem WHO-Stufe I (39,5%) und nur selten WHO-Stufe II (18,6%) verwendet. Damit ist die ambulante analgetische Therapie nicht suffizient und nicht ausgereizt. Unabhängig von der Art des Messinstruments zeigt sich ein signifikant schlechteres Outcome der Lebensqualität für Patienten mit Schmerzen. Die Pathogenese und die psychologischen Faktoren, die die Schmerzwahrnehmung bei CP fördern, müssen besser verstanden werden. Patienten mit CP sollten daher eng an spezialisierte Ambulanzen angebunden werden und regelmäßig nach ihren Symptomen gefragt werden. Dies könnte z.B. mit einem Kurzfragebogen durchgeführt werden, der konkret die möglichen Symptome bei CP abfragt. Durch adäquate analgetische Therapie kann eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Bei Ärzten darf keine Angst davor bestehen, Medikation der WHO Stufe II und III auch im ambulanten Setting zu verordnen, unter der Voraussetzung der engmaschigen Betreuung. Zeigt die medikamentöse Therapie keine ausreichende Wirkung, so kann ein Therapieversuch mittels thorakoskopischer Splanchniektomie erwogen werden. Liegen morphologische Veränderungen wie Pseudozysten oder Strikturen vor, die die Entwicklung der Schmerzsymptomatik erklären oder begünstigen können, so kann eine kausale endoskopische oder chirurgische Intervention, beispielsweise zur Stenteinlage, sinnvoll sein. Als Ultima Ratio kann die Resektion des Pankreaskopfes eine langfristige Schmerzfreiheit in 40% bis 95% der Patienten erreichen (Warshaw et al., 1998; Devière et al., 2008).

Aus dem PAN28-Fragebogen geht hervor, dass Patienten sich stark um den zukünftigen Gesundheitsstatus sorgen. Die führenden Symptome sind Meteorismus, Nahrungsunverträglichkeit und pankreatischer Schmerz. In der Vorgänger-Version, dem PAN26, konnten Fitzsimmons et al. (2005) ähnliche Ergebnisse präsentieren: Die Sorge um den zukünftigen Gesundheitsstatus (MW 65), pankreatischer Schmerz (MW 58) und Meteorismus (MW 52) sind hier führend. Anders als in diesem Patientenkollektiv spielt Nahrungsunverträglichkeit dort nur eine untergeordnete Rolle (MW 31). In

Diskussion

der Studie von Mokrowiecka et al. (2010) sind Nahrungsunverträglichkeit ($63,0 \pm 32,1$) und Sorge um den zukünftigen Gesundheitsstatus ($57,9 \pm 26,7$) die führenden Symptome. Patienten mit chronischer Pankreatitis sind durch ihre körperliche Erkrankung auch seelisch belastet. Dies sollte bei der Betreuung von betroffenen Patienten berücksichtigt werden und entsprechende Hilfestellung, beispielsweise durch Vermittlung von Kontaktadressen, geleistet werden. Physio- und Psychotherapie können zudem die häufig vorhandenen Symptome Müdigkeit und Schlaflosigkeit adressieren. Ebenso können Arzneimittel und Phytotherapeutika diese Symptome lindern. Belastende Symptome wie Schmerzen und Verdauungsbeschwerden könnten durch klinische Maßnahmen und Medikation besser therapiert werden. Die Rolle der Ernährung zur Vermeidung von Verdauungsbeschwerden sollte in jedes Beratungsgespräch eingebunden werden, ebenso wie die Möglichkeit von stuhlregulierenden Maßnahmen. Es muss genauer exploriert werden, ob die von Patienten berichteten Beschwerden auf dem Boden einer exokrinen Insuffizienz vorliegen und ggf. die Enzymsupplementation begonnen werden.

In einigen Studien zur Lebensqualität bei CP konnte ein schlechteres physisches und psychisches Outcome für Frauen im Vergleich zu Männern gezeigt werden (Pezzilli et al., 2005; Amann et al., 2013). In dem vorliegenden Patientenkollektiv besteht jedoch, wie in anderen Studien, die den EORTC-QLQ-C30 und den PAN26 verwendet haben, kein geschlechtsspezifischer Unterschied (Fitzsimmons et al., 2005; Pezzilli et al., 2007; Mokrowiecka et al., 2010). Der EORTC-QLQ-C30 und PAN26 bzw. PAN28 wurden bisher nur in Studien mit kleinen Fallzahlen verwendet, was dazu führen kann, dass ein möglicher Geschlechterunterschied nicht detektiert wurde. Anders als in bisherigen Studien (Fitzsimmons et al., 2005; Pezzilli et al., 2005; Machicado et al., 2017), konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang von Alter und Lebensqualität gezeigt werden.

Die Skalen alkoholbezogene Schuldgefühle und verändertes Geschmackempfinden unterscheiden sich signifikant bei Patienten mit Alkoholkonsum im Vergleich zu Nichttrinkern. Auch die Menge des konsumierten Alkohols korreliert mit verschiedenen Domänen der Lebensqualität, wie finanzielle Schwierigkeiten und alkoholbezogene Schuldgefühle. In der Literatur zeigt sich dazu eine uneinheitliche Datenlage: Verschiedene Studien konnten keinen Unterschied zwischen der Lebensqualität von Patienten mit alkoholischer und nicht-alkoholischer Pankreatitis zeigen (Wehler et al., 2004; Pezzilli et al., 2007; Mokrowiecka et al., 2010), während Amann et al. (2013) einen Unterschied in der körperlichen Lebensqualität ($p=0,002$) berichten. Um eine Vergleichbarkeit der Daten herzustellen, sollten zukünftige Studien die gleichen Klassifikationssysteme und Werkzeuge zur Erhebung der Lebensqualität benutzen. Grundsätzlich scheint es nachvollziehbar, dass Patienten mit Alkoholkonsum durch die Kosten des Konsums und Unfähigkeit zur Arbeit eher mit finanziellen

Diskussion

Schwierigkeiten zu kämpfen haben. Der konsequente Alkoholentzug ist der Grundstein der Therapie jeder ethyltoxischen chronischen Pankreatitis.

Es zeigt sich kein Unterschied in der Lebensqualität von Rauchern und Nichtrauchern. Auch die Anzahl der gerauchten pack years korreliert nicht mit den Scores der Lebensqualität. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu Untersuchungen, die einen Unterschied in physischer und psychischer Gesundheit zwischen Niemals-Rauchern und aktuellen Rauchern zeigen konnten ($p=0,002$) (Machicado et al., 2017). Da in diesen Studien unterschiedliche Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurden, sind diese Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Eine Assoziation von Nikotin und Schmerzen, wie in der übergeordneten multizentrischen Studie, kann in dieser Subgruppe nicht gezeigt werden (Robinson et al., 2019). Womöglich ist die Fallzahl in der Münchner Kohorte zu gering, um eine Signifikanz zu erreichen.

In der vorliegenden Studie korreliert die Symptombdauer nicht mit der Lebensqualität. Dies steht in Kontrast zur Studie von Mokrowiecka et al. (2010), der eine Korrelation von Symptombdauer mit emotionaler ($p=0,011$) und kognitiver ($p=0,027$) Funktion, Schlafstörungen ($p=0,043$), Flatulenzen ($p<0,001$) und Mundtrockenheit ($p<0,001$) zeigen konnte. Ein möglicher Grund für diesen Unterschied könnte sich in den Einschlusskriterien der vorliegenden Studie finden, da Patienten erst ab einer Krankheitsdauer von 24 Monaten eingeschlossen wurden. So kann der Krankheitsverlauf in den ersten zwei Jahren nicht evaluiert werden. Möglicherweise nimmt die Minderung der Lebensqualität gerade in den ersten Jahren der Erkrankung rasch zu, was sich in dieser Studie nicht abbilden lässt.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ II berichten über einen niedrigeren Schmerzscore als Patienten ohne Diabetes ($p=0,002$). Pezzilli et al. (2007) konnten keinen Unterschied der Lebensqualität für Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus im EORTC-QLQ-C30 detektieren. Mithilfe des SF-12 konnten Amann et al. (2013) eine verminderte physische Lebensqualität für Patienten mit Diabetes mellitus zeigen ($p<0,001$). In diesen Studien wurde jedoch nicht nach der Art des Diabetes unterschieden. Die in der vorliegenden Studie berichtete Tendenz, mit einem schlechteren Outcome für die Patienten ohne Diabetes, ist unerwartet. Eine mögliche Fehlerquelle sind die sehr kleinen Fallzahlen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ($n=2$) und Diabetes mellitus Typ III C ($n=6$) und damit die Inhomogenität der Gruppen. Ein klinischer Faktor könnte die intensivierete Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus durch regelmäßige Messungen, Schulungen und Beratung zum Umgang mit der Erkrankung sein. Gleichzeitig beginnt die Therapie des Diabetes mellitus mit einer Lifestyle-Veränderung, die zu allgemein verbesserter Lebensqualität führen könnte.

Diskussion

Zwischen den unterschiedlichen Kategorien des Charlson-Index zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität. Ebenso nehmen schwere Organkomplikationen nach der M-ANNHEIM Klassifikation und dem M-ANNHEIM Severity Index keinen Einfluss auf die Lebensqualität des Studienkollektivs. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu einer Studie, die schlechtere Lebensqualität für Patienten mit Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen, Karzinomen, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Gallensteinen oder Cholezystektomie zeigen konnte (Machicado et al., 2017). Die Gründe für diesen Unterschied könnten im vorselektierten Patientenkollektiv liegen. Patienten mit Karzinomen, schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz und Operationen in den vergangenen zwölf Monaten wurden nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen.

4.3 Das Alter beeinflusst die Höhe von Inflammationsmarkern

Für verschiedenste Erkrankungen wurde ein Zusammenhang von erhöhten Zytokinen im Serum mit verminderter Lebensqualität beschrieben (Anisman et al., 2003; Falasca et al., 2009; Meyer et al., 2011; Wunsch et al., 2013). In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang von Inflammationsmarkern und der Lebensqualität bei chronischer Pankreatitis gezeigt werden.

Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Inflammationsmarker zwischen den Geschlechtern vor. Pedersen et al. (2004) konnten zeigen, dass Alkoholkonsum bei Patienten mit CP unmittelbar zu einer Erhöhung von IL-6 führt. In dieser Studie liegt eine Tendenz zu erhöhten Werten unter Patienten mit Alkoholabusus für die Inflammationsmarker IL-6, L-16, MCP-1 und TNF α vor, die nicht signifikant ist. Die Interleukine 6 und 15 tendieren nicht signifikant zu erhöhten Werten bei Patienten, die geraucht haben. Da IL-6 ein Marker der akuten Entzündung ist und unter anderem bei Zellschädigung freigesetzt wird, ist es gut denkbar, dass schädigendes Verhalten wie Rauchen und Alkoholkonsum mit einem erhöhtem IL-6-Wert assoziiert ist.

Patienten in der Altersgruppe über 60 Jahren weisen signifikant erhöhte Werte von IP-10 im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen auf. MCP-1 zeigt in der mittleren Altersgruppe von 40 bis 60 Jahren höhere Werte als in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen. Beide Zytokine werden typischerweise bei entzündlichen Prozessen und Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder Multiple Sklerose produziert (Dufour et al., 2002; Deshmane et al., 2009). Die Erhöhung in höherem Alter könnte durch die längere Dauer der Erkrankung ausgelöst werden, da auf persistierenden Stimulus weiterhin Inflammationsmarker produziert werden und deren Level ansteigt.

Es besteht kein Zusammenhang von Schmerzen mit der Höhe der Inflammationsmarker. Die Inflammationsmarker unterscheiden sich nicht nach dem Komorbiditätsindex nach Charlson. Es zeigt

Diskussion

sich kein Zusammenhang der Schwere der Erkrankung anhand des M-ANNHEIM Severity Index mit den Inflammationsmarkern. Dieses Ergebnis steht der Studie von Mokrowiecka et al. (2010) gegenüber, der einen Zusammenhang verschiedener Domänen der Lebensqualität mit der Schwere der Erkrankung anhand der Cambridge-Klassifikation zeigen konnte. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich in der vorliegenden Studie um ein stark vorselektiertes Patientengut handelt, da viele schwere Erkrankungen oder bestimmte Therapien aufgrund des Studienprotokolls ausgeschlossen sind. Zusätzlich trägt das Vorhandensein von Diabetes mellitus einen Punkt zum Charlson-Index bei, obwohl dieser auch eine Folge der Pankreatitis sein kann. Um den Einfluss der Schwere der Erkrankung zwischen Studien vergleichbar zu machen, müssen künftig einheitliche Scoring-Systeme verwendet werden.

Interessanterweise zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz der Zytokine IL-13 und IL-15 zu geringeren Werten bei Patienten, bei denen bereits eine exokrine Insuffizienz vorliegt. Dies unterstützt die These eines ausbrennenden Pankreas, dessen Entzündungsaktivität im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf abnimmt (Ammann et al., 1984).

4.4 Inflammationsmarker korrelieren mit der körperlichen Funktion

Die Inflammationsmarker IFN γ (-0,465; p=0,002), IL-15 (-0,478; p=0,001) und IL-6 (-0,446; p=0,003) zeigen eine schwache negative Korrelation zur Skala der körperlichen Funktion. In den Symptomskalen zeigen sich keine signifikanten Korrelationen. Zu beachten ist, dass Korrelationen keine Kausalitäten darstellen. Die Studienlage zur Rolle von IL-6 in der chronischen Pankreatitis ist kontrovers. Es konnten sowohl erhöhte Werte von IL-6 in Patienten mit chronischer Pankreatitis im Vergleich zu gesunden Probanden (Talar-Wojnarowska et al., 2009; Miron et al., 2010) gezeigt werden, als auch fehlende Unterschiede und eine Inhibition pankreatischer Sternzellen durch IL-6 (Bamba et al., 1994; Mews et al., 2002; Sandström et al., 2012). IFN γ verringert die Kollagensynthese und inhibiert die pankreatischen Sternzellen, wodurch bei Patienten mit CP ein erniedrigter Wert von IFN γ zu erwarten wäre (Baumert et al., 2006; Chung et al., 2013). Hier zeigt sich aber eine Korrelation von höheren IFN γ -Werten mit schlechterer körperlicher Funktion. Die multizentrische Studie von Robinson et al. (2019) konnte keinen Zusammenhang dieser Inflammationsmarker mit der Lebensqualität bei CP zeigen. Da die bisherigen Studien zu Inflammationsmarkern in CP häufig nur mit kleinen Patientenkollektiven durchgeführt wurden, verlangen die kontroversen Ergebnisse nach der Durchführung von großen Fall-Kontroll-Studien.

Es konnten keine weiteren signifikanten Zusammenhänge der Domänen der Lebensqualität mit den Inflammationsmarkern gezeigt werden. In Studien zur Lebensqualität bei anderen Grunderkrankungen haben vor allem die Zytokine IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 und IL-18 einen Einfluss auf die Lebensqualität gezeigt (Falasca et al., 2009; Meyer et al., 2011; Inagaki et al., 2013;

Diskussion

Wunsch et al., 2013). Außer IL-18 wurden alle diese Zytokine in der vorliegenden Studie untersucht. Die Zytokine wurden nach einem systematischen Review ausgewählt, welches die Entzündungsparameter bei CP evaluiert (Rasch et al., 2016). In der übergeordneten multizentrischen Studie, in welche auch diese Patientenkohorte eingeflossen ist, zeigt sich eine Auswirkung der Inflammationsmarker IL-7, IL-8, IL-12, IL-16, IP-10, MCP-4, MDC, MIP1 α und Eotaxin auf verschiedene Domänen der Lebensqualität (Robinson et al., 2019). Beispielsweise besteht ein Zusammenhang von MIP-1 α zur körperlichen Funktion, kognitiven Funktion, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspnoe. Auch in der vorliegenden Kohorte zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz von erhöhten MIP1 α -Werten zu schlechterer körperlicher Funktion. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass es zur vermehrten Ausschüttung von MIP1 α und IL-1 β in der Genese der ethyltoxischen Pankreatitis kommt (Charrier et al., 2014). Auch für IL-1 β zeigt sich eine Tendenz zur schlechteren körperlichen und kognitiven Funktion und mehr Übelkeit und Erbrechen bei erhöhten Inflammationswerten. Aufgrund der kleinen Studienpopulation von 43 Patienten könnten etwaige Zusammenhänge nicht detektiert worden sein oder sich nicht mit ausreichender Signifikanz abbilden. Alkoholkonsum und Nikotinkonsum sind gemeinsame Kovariaten für die Skalen verändertes Geschmacksempfinden und finanzielle Schwierigkeiten. Vor dieser Kohorte und ihrer multizentrischen Studie wurde der Zusammenhang von Zytokinen und Lebensqualität bei CP nicht untersucht. Im Folgenden werden Limitationen der Studie diskutiert, die dieses Ergebnis beeinflusst haben könnten.

4.5 Limitationen und Schlussfolgerung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Damit liegt nur eine Momentaufnahme der Lebensqualität der Patienten vor. Trotz umfangreicher Ausschlusskriterien können veränderte Inflammationsmarker und eine beeinträchtigte Lebensqualität durch eine anderweitige akute Problematik bei einzelnen Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Das Kollektiv für diese Studie wurde unizentrisch an einem maximalversorgenden Haus erhoben. Dadurch ergibt sich ein Selection Bias für das Kollektiv. Das Gesamtprojekt ist eine multizentrische Studie, jedoch auch an maximalversorgenden Häusern in Europa. Es liegt eine kleine Fallzahl von 43 Patienten vor. Dadurch können mögliche Gruppenunterschiede nicht detektierbar sein. Lebensqualität ist ein subjektives Konstrukt. Die verwendeten standardisierten Fragebögen sind zur Erhebung der Lebensqualität speziell bei Patienten mit Erkrankungen des Pankreas entworfen und validiert. Dennoch können durch die teilweise sehr intimen Fragen zu Suchtverhalten, Sexualität und alkoholbezogenen Schuldgefühlen unehrliche Antworten provoziert worden sein. Dies ist eine Limitation aller Studien zur Lebensqualität.

Diskussion

Die Zytokine wurden anhand des Medians in zwei Gruppen „niedrig“ und „hoch“ eingeteilt. Dies trifft allerdings keine Aussage darüber, wie sich der Wert im Vergleich zu Referenzwerten verhält. In dieser Studie erfolgte kein Bezug zu den Normwerten, für die das Multiplex-Array validiert wurde. Somit ist die Einteilung in „niedrig“ oder „hoch“ eine relative Einteilungsmethode und erfolgte nicht anhand der Absolutwerte im Verhältnis zum Normwert. Eine weitere Limitation dieser Studie liegt in den vielen durchgeführten Signifikanztests, da der Einfluss von 29 Zytokinen auf 33 Skalen der Lebensqualität untersucht wurde. Durch die Durchführung der GLM-MANOVA wurde dieser Effekt teilweise umgangen. Dennoch wurden bei der Auswertung des Patientenkollektivs viele weitere Tests durchgeführt, die mithilfe des Benjamini-Hochberg-Verfahrens für multiples Testen korrigiert wurden (Victor et al., 2010). Dieses Verfahren ist zwar weniger konservativ als die Bonferroni-Korrektur, dennoch können auch korrekt positive Werte aus der Signifikanz fallen, da es auch korrekt positive Werte mit hohen p-Werten gibt.

Die vorliegende Studie evaluiert als Teil der multizentrischen PANIQOL-Studie nach unserem Wissen das erste Mal einen Zusammenhang zwischen Lebensqualität und proinflammatorischen Markern bei chronischer Pankreatitis. Es lassen sich Assoziationen ableiten, die aber keine Kausalitäten begründen. Weitere gut geplante Studien mit größeren Fallzahlen müssen folgen, um die Ergebnisse zu diskutieren und zu bestätigen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Bei der chronischen Pankreatitis kommt es durch rezidivierende Entzündungsschübe zu einer Fibrose des Pankreasparenchyms mit fortschreitendem Verlust der exo- und endokrinen Funktion und typischen Symptomen wie Schmerzen und Verdauungsbeschwerden. Etwa 10.000 der jährlichen Krankenhausaufnahmen beruhen auf der Diagnose chronische Pankreatitis. Patienten mit chronischer Pankreatitis haben eine eingeschränkte Lebensqualität. Um künftig neue Ansatzpunkte für die Therapie dieser Erkrankung zu finden, wurde mit dieser Studie die Lebensqualität von Patienten mit CP untersucht und der Zusammenhang mit Inflammationsmarkern im Serum der Patienten evaluiert.

Methodik: Im Zeitraum von April 2015 bis Juni 2016 wurden alle volljährigen Patienten mit symptomatischer chronischer Pankreatitis, die sich am Klinikum Rechts der Isar vorstellten, evaluiert. Ausschlusskriterien der Studie waren eine Dauer der Erkrankung von weniger als zwei Jahren, Malignome, fortgeschrittene Nieren- oder Leberinsuffizienz, antibiotische oder immunsuppressive Therapie, Z.n. Pankreatektomie oder jeglichen anderen Operationen in den vergangenen zwölf Monaten. Klinische Faktoren wurden im Gespräch mit den Patienten erhoben. Mithilfe der für die chronische Pankreatitis validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und PAN28 wurde die Lebensqualität der Patienten erhoben. Zur Analyse der proinflammatorischen Marker wurde eine Serumprobe asserviert.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 43 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, darunter 69,8% männliche und 30,2% weibliche Patienten. Täglicher Alkoholkonsum liegt bei 69,8% der Studienteilnehmer vor und stellt somit den führenden Risikofaktor dar. In den Funktionsskalen bestehen die stärksten Einschränkungen in den Domänen emotionale Funktion ($53,9 \pm 27,8$), Rollenfunktion ($59,7 \pm 27,8$) und soziale Funktion ($66,7 \pm 33,3$). In den Symptomskalen stellen Schmerz ($58,1 \pm 35,1$) und Sorge um den zukünftigen Gesundheitsstatus ($68,2 \pm 30,0$) die führenden Symptome dar, gefolgt von Meteorismus ($58,1 \pm 36,4$), Nahrungsunverträglichkeit ($53,1 \pm 38,5$) und Müdigkeit ($52,2 \pm 29,3$). Patienten mit Schmerzen weisen signifikant schlechtere Ergebnisse in 17/33 Domänen der Lebensqualität auf ($p < 0,001$ bis $p = 0,025$). Die Zytokine IFN γ ($r = -0,465$; $p = 0,002$), IL-15 ($r = -0,478$; $p = 0,001$) und IL-6 ($r = -0,446$; $p = 0,003$) korrelieren invers mit der körperlichen Funktion. Die Höhe der proinflammatorischen Marker zeigt keinen weiteren signifikanten Zusammenhang mit den Domänen der Lebensqualität.

Schlussfolgerung: Dies ist eine der ersten Studien, die die Lebensqualität bei chronischer Pankreatitis in Zusammenhang mit Inflammationsmarkern untersucht hat. Dabei konnte eine negative Korrelation von körperlicher Funktion zu Inflammationsmarkern gezeigt werden.

I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Dauer seit Auftreten der ersten Symptome in Jahren.....	48
Abbildung 2: Zeit seit der Erstdiagnose der CP	48
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des genannten Schmerzscores anhand der numerischen Analogskala.....	49
Abbildung 4: Verwendung von Analgetika im häuslichen Umfeld im Patientenkollektiv anhand des WHO-Stufenschemas	49
Abbildung 5: Charlson-Index anhand der Komorbiditäten des Patientenkollektivs	51
Abbildung 6: M-ANNHEIM Severity Index des Patientenkollektivs (Schneider et al., 2007)	52
Abbildung 7: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus der EORTC-QLQ-C30. PF2 = Körperliche Funktion, CF = Kognitive Funktion, SF = Soziale Funktion, RF2 = Rollenfunktion, EF = Emotionale Funktion, QL2 = Globaler Gesundheitsstatus.....	54
Abbildung 8: Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30. PA = Schmerz, FA = Müdigkeit, SL = Schlaflosigkeit, AL = Appetitlosigkeit, NV = Übelkeit und Erbrechen, FI = Finanzielle Schwierigkeiten, DP = Dyspnoe, DI = Diarrhoe, CO = Obstipation.....	54
Abbildung 9: Boxplots der Multi Item Skalen des QLQ-Pan 28. HC = Zufriedenheit mit Gesundheitsversorgung, DS = Nahrungsunverträglichkeit, PP = Pankreatischer Schmerz, BI = Körperbild, SX = Sexualität, BH = Veränderung der Stuhlgewohnheiten, AC = alkoholbezogene Schuldgefühle, HS = hepatische Symptome.....	56
Abbildung 10: Boxplots der Single Item Skalen des QLQ-PAN 28. FH = Zukünftiger Gesundheitsstatus, BA = Meteorismus, FL = Flatulenzen, PL = Planungsfähigkeit, SE = Nebenwirkungen der Behandlung, MS = Muskelschwäche, DM = Mundtrockenheit, IN = Verdauungsstörungen, WL = Gewichtsverlust, TC = Verändertes Geschmackempfinden.....	57
Abbildung 11: Boxplots der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 nach Alkoholkonsum.....	59
Abbildung 12: Unterschiede für die Domänen Schmerz und Sicht auf den zukünftigen Gesundheitsstatus nach Diabetes mellitus.	62
Abbildung 13: Kruskal-Wallis-Test für das Zytokin MCP-1 und Altersgruppen in Jahren	65
Abbildung 14: Kruskal-Wallis-Test für das Zytokin IP-10 und Altersgruppen in Jahren.....	65

II. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der direkten und indirekten Tests zur Feststellung exokriner Pankreasinsuffizienz nach Chowdhury and Forsmark (2003)	17
Tabelle 2: Diagnostik der endokrinen Insuffizienz	18
Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis.....	20
Tabelle 4: Cambridge-Klassifikation und Modifikation für CT/MRCP und EUS nach der S3-Leitlinie für chronische Pankreatitis der DGVS (Hoffmeister et al., 2012). 0 = normal, 1 = verdächtig, 2 = milde Veränderungen, 3 = moderate Veränderungen, 4 = deutliche Veränderungen.....	21
Tabelle 5: Gewichtung der Komorbiditäten für den Komorbiditätsindex nach Charlson et al. (1987). 36	
Tabelle 6: M-ANNHEIM Severity Index Scoring System zur Einteilung der Schwere der Erkrankung nach Schneider et al. (2007).....	37
Tabelle 7: Zusammensetzung der Skalen aus den Fragebogen-Items des EORTC-QLQ-C30 nach Fayers et al. (2001)	39
Tabelle 8: Skalen und zugehörige Items des QLQ-PAN28	41
Tabelle 9: Patientenkollektiv, Test auf Gruppenunterschiede quantitativer Patientenmerkmale nach Geschlecht.....	46
Tabelle 10: Ätiologie der Chronischen Pankreatitis angelehnt an die M-ANNHEIM Klassifikation und Test auf Gruppenunterschiede nach Geschlecht	47
Tabelle 11: Anteil der Patienten mit exo- oder endokriner Insuffizienz	50
Tabelle 12: Art und Häufigkeit von schweren Komplikationen im Patientenkollektiv.....	50
Tabelle 13: Ergebnisse für Cronbachs α für die Multi Item Skalen des EORTC-QLQ-C30 und PAN28 ..	52
Tabelle 14: Gültige Fälle, Median, Mittelwert und Streuungsmaße der Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30	53
Tabelle 15: Gültige Fälle, Median, Mittelwert und Streuungsmaße der Skalen des PAN28.....	55
Tabelle 16: Unterschiede in der Lebensqualität nach Geschlecht mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg. * signifikanter Wert nach Korrektur	57
Tabelle 17: Korrelationskoeffizient r nach Spearman für die konsumierte Alkoholmenge bzw. pack years zu allen 33 Skalen der Lebensqualität. n = Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten. * signifikante Werte.....	60
Tabelle 18: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests für Gruppenunterschiede aller Lebensqualitätsskalen nach Schmerzen oder Schmerzfreiheit. * kennzeichnet signifikante Werte nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Inflammationsmarker mit Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. n= Anzahl der ausgewerteten Proben	63
Tabelle 20: Klinische Einflussfaktoren auf die Inflammationsmarker nach Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis-Test. * kennzeichnet signifikante Werte	64
Tabelle 21: Signifikante Korrelationen von Lebensqualität und Inflammationsmarker der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n=Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten, *signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur	66
Tabelle 22: Signifikante Korrelationen von Lebensqualität und Inflammationsmarker der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n= Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten	67
Tabelle 23: Signifikante Korrelationen der Lebensqualitätsskalen des QLQ-PAN28 zu Inflammationsmarker und Angabe deren Schranke nach Korrektur für multiples Testen. n= Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten	68
Tabelle 24: Einfluss der Inflammationsmarker in Gruppen nach "niedrig" und "hoch" auf die Skalen der Lebensqualität und Adjustierung für Alkohol- und Nikotinkonsum. Es werden nur die Skalen dargestellt, die zunächst ein $p < 0,05$ aufweisen. Schranke entspricht Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg.	69

III. LITERATURVERZEICHNIS

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. d., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
- Adamek, H. E., Albert, J., Breer, H., Weitz, M., Schilling, D., & Riemann, J. F. (2000). Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *The Lancet*, *356*(9225), 190-193. doi:10.1016/S0140-6736(00)02479-X
- Adrych, K., Smoczynski, M., Stojek, M., Sledzinski, T., Korczynska, J., Goyke, E., & Swierczynski, J. (2011). Coordinated Increase in Serum Platelet-Derived Growth Factor-BB and Transforming Growth Factor- β 1 in Patients with Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*, *11*(4), 434-440. doi:10.1159/000330294
- Amann, S. T., Bishop, M., Curington, C., & Toskes, P. P. (1996). Fecal Pancreatic Elastase 1 Is Inaccurate in the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, *13*(3), 226-230. doi:10.1097/00006676-199610000-00002
- Amann, S. T., Yadav, D., Barmada, M. M., O'Connell, M., Kennard, E. D., Anderson, M., Baillie, J., Sherman, S., Romagnuolo, J., Hawes, R. H., AlKaade, S., Brand, R. E., Lewis, M. D., Gardner, T. B., Gelrud, A., Money, M. E., Banks, P. A., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2013). Physical and Mental Quality of Life (QOL) in Chronic Pancreatitis(CP): A Case-Control Study from the NAPS2 cohort. *Pancreas*, *42*(2), 293-300. doi:10.1097/MPA.0b013e31826532e7
- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, *36*(Supplement 1), S67-S74. doi:10.2337/dc13-S067
- Ammann, R. W. (1997). A Clinically Based Classification System for Alcoholic Chronic Pancreatitis: Summary of an International Workshop on Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, *14*(3), 215-221. doi:10.1097/00006676-199704000-00001
- Ammann, R. W. (2006). Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly*, *136*(11-12), 166-174. doi:2006/11/smw-11182
- Ammann, R. W., Akovbiantz, A., Largiader, F., & Schueler, G. (1984). Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*, *86*(5 Pt 1), 820-828.
- Ammann, R. W., & Müllhaupt, B. (1999). The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, *116*(5), 1132-1140. doi:10.1016/S0016-5085(99)70016-8
- Andoh, A., Takaya, H., Saotome, T., Shimada, M., Hata, K., Araki, Y., Nakamura, F., Shintani, Y., Fujiyama, Y., & Bamba, T. (2000). Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology*, *119*(1), 211-219. doi:10.1053/gast.2000.8538
- Angiolillo, A. L., Sgadari, C., Taub, D. D., Liao, F., Farber, J. M., Maheshwari, S., Kleinman, H. K., Reaman, G. H., & Tosato, G. (1995). Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*, *182*(1), 155-162.
- Anisman, H., & Merali, Z. (2003). Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med*, *35*(1), 2-11. doi:10.1080/07853890310004075
- Apte, M. V., Haber, P. S., Darby, S. J., Rodgers, S. C., McCaughan, G. W., Korsten, M. A., Pirola, R. C., & Wilson, J. S. (1999). Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*, *44*(4), 534-541. doi:10.1136/gut.44.4.534
- Apte, M. V., Wilson, J. S., McCaughan, G. W., Korsten, M. A., Haber, P. S., Norton, I. D., & Pirola, R. C. (1995). Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate

- with glandular content of pancreatic enzymes. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 125(5), 634-640.
- Baggiolini, M., Walz, A., & Kunkel, S. L. (1989). Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*, 84(4), 1045-1049. doi:10.1172/JCI114265
- Bagul, A., & Siriwardena, A. K. (2006). Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *Jop*, 7(4), 390-396.
- Bai, H. X., Giefer, M., Patel, M., Orabi, A. I., & Husain, S. Z. (2012). The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(8), 656-661. doi:10.1097/MCG.0b013e31825c446c
- Bamba, T., Yoshioka, U., Inoue, H., Iwasaki, Y., & Hosoda, S. (1994). Serum levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in patients with chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, 29(3), 314-319. doi:10.1007/bf02358371
- Bansal, P., & Sonnenberg, A. (1995). Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 109(1), 247-251. doi:10.1016/0016-5085(95)90291-0
- Barman, K., Premalatha, G., & Mohan, V. (2003). Tropical chronic pancreatitis. *Postgraduate Medical Journal*, 79(937), 606-615. doi:10.1136/pmj.79.937.606
- Basso, D., Panozzo, M. P., Fabris, C., del Favero, G., Meggiato, T., Fogar, P., Meani, A., Faggian, D., Plebani, M., & Burlina, A. (1990). Oxygen derived free radicals in patients with chronic pancreatic and other digestive diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 43(5), 403-405. doi:10.1136/jcp.43.5.403
- Baumert, J.-T., Sparmann, G., Emmrich, J., Liebe, S., & Jaster, R. (2006). Inhibitory effects of interferons on pancreatic stellate cell activation. *World Journal of Gastroenterology*, 12(6), 896-901. doi:10.3748/wjg.v12.i6.896
- Bernades, P., Baetz, A., Lévy, P., Belghiti, J., Menu, Y., & Fékété, F. (1992). Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 37(3), 340-346. doi:10.1007/bf01307725
- Bess, M. A., Edis, A. J., & van Heerden, J. A. (1980). Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or a causal association? *JAMA*, 243(3), 246-247. doi:10.1001/jama.1980.03300290028015
- Bhatia, M., Brady, M., Shokuhi, S., Christmas, S., Neoptolemos, J. P., & Slavin, J. (2000). Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*, 190(2), 117-125. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K
- Bhatia, M., Ramnath, R. D., Chevali, L., & Guglielmotti, A. (2005). Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 288(6), G1259-G1265. doi:10.1152/ajpgi.00435.2004
- Bilbao, M. K., Dotter, C. T., Lee, T. G., & Katon, R. M. (1976). Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology*, 70(3), 314-320.
- Bourliere, M., Barthet, M., Berthezene, P., Durbec, J. P., & Sarles, H. (1991). Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut*, 32(11), 1392-1395. doi:10.1136/gut.32.11.1392
- Bourliere, M., & Sarles, H. (1989). Pancreatic cysts and pseudocysts associated with acute and chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 34(3), 343-348. doi:10.1007/bf01536253
- Bradley, E. L. (1991). Chronic Obstructive Pancreatitis as a Delayed Complication of Pancreatic Trauma. *HPB Surgery*, 5(1), 49-60. doi:10.1155/1991/73834
- Bradley, E. L., Clements, J. L., & Gonzalez, A. C. (1979). The natural history of pancreatic pseudocysts: A unified concept of management. *The American Journal of Surgery*, 137(1), 135-141. doi:10.1016/0002-9610(79)90024-2
- Buscail, L., Escourrou, J., Moreau, J., Delvaux, M., Louvel, D., Lapeyre, F., Tregant, P., & Frexinos, J. (1995). Endoscopic Ultrasonography in Chronic Pancreatitis: A Comparative Prospective Study with Conventional Ultrasonography, Computed Tomography, and ERCP. *Pancreas*, 10(3), 251-257. doi:10.1097/00006676-199504000-00006

Literaturverzeichnis

- Cahen , D. L., Gouma , D. J., Nio , Y., Rauws , E. A. J., Boermeester , M. A., Busch , O. R., Stoker , J., Laméris , J. S., Dijkgraaf , M. G. W., Huibregtse , K., & Bruno , M. J. (2007). Endoscopic versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 356(7), 676-684. doi:10.1056/NEJMoa060610
- Calvo, M. M., Bujanda, L., Calderon, A., Heras, I., Cabriada, J. L., Bernal, A., Orive, V., & Astigarraga, E. (2002). Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct. *Am J Gastroenterol*, 97(2), 347-353.
- Carr, M. W., Roth, S. J., Luther, E., Rose, S. S., & Springer, T. A. (1994). Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(9), 3652-3656.
- Catalano, M. F., Sahai, A., Levy, M., Romagnuolo, J., Wiersema, M., Brugge, W., Freeman, M., Yamao, K., Canto, M., & Hernandez, L. V. (2009). EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(7), 1251-1261. doi:10.1016/j.gie.2008.07.043
- Cavallini, G., Bovo, P., Zamboni, M., Bosello, O., Filippini, M., Riela, A., Brocco, G., Rossi, L., Pelle, C., Chiavenato, A., & Scuro, L. A. (1992). Exocrine and endocrine functional reserve in the course of chronic pancreatitis as studied by maximal stimulation tests. *Digestive Diseases and Sciences*, 37(1), 93-96. doi:10.1007/bf01308348
- Cavestro, G. M., Zupparado, R. A., Bertolini, S., Sereni, G., Frulloni, L., Okolicsanyi, S., Calzolari, C., Singh, S. K., Sianesi, M., Del Rio, P., Leandro, G., Franze, A., & Di Mario, F. (2009). Connections Between Genetics and Clinical Data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the Setting of Acute, Acute Recurrent, and Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 105(1), 199-206. doi:10.1038/ajg.2009.611
- Chari, S. T., Mohan, V., Pitchumoni, C. S., Viswanathan, M., Madanagopalan, N., & Lowenfels, A. B. (1994a). Risk of Pancreatic Carcinoma in Tropical Calcifying Pancreatitis: An Epidemiologic Study. *Pancreas*, 9(1), 62-66. doi:10.1097/00006676-199401000-00009
- Chari, S. T., & Singer, M. V. (1994b). The Problem of Classification and Staging of Chronic Pancreatitis: Proposals Based on Current Knowledge of Its Natural History. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 29(10), 949-960. doi:10.3109/00365529409094869
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Charrier, A., Chen, R., Kemper, S., & Brigstock, D. R. (2014). Regulation of pancreatic inflammation by connective tissue growth factor (CTGF/CCN2). *Immunology*, 141(4), 564-576. doi:10.1111/imm.12215
- Chowdhury, R. S., & Forsmark, C. E. (2003). Pancreatic function testing. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17(6), 733-750. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x
- Chung, H. W., Jang, S., & Lim, J.-B. (2013). Clinical implications and diagnostic usefulness of correlation between soluble major histocompatibility complex class I chain-related molecule a and protumorigenic cytokines in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*, 119(1), 233-244. doi:10.1002/cncr.27669
- Cohn , J. A., Friedman , K. J., Noone , P. G., Knowles , M. R., Silverman , L. M., & Jowell , P. S. (1998). Relation between Mutations of the Cystic Fibrosis Gene and Idiopathic Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 653-658. doi:doi:10.1056/NEJM199809033391002
- Cook, D., Beck, M., Coffman, T., Kirby, S., Sheridan, J., Pragnell, I., & Smithies, O. (1995). Requirement of MIP-1 alpha for an inflammatory response to viral infection. *Science*, 269(5230), 1583-1585. doi:10.1126/science.7667639
- Coté, G. A., Yadav, D., Slivka, A., Hawes, R. H., Anderson, M. A., Burton, F. R., Brand, R. E., Banks, P. A., Lewis, M. D., Disario, J. A., Gardner, T. B., Gelrud, A., Amann, S. T., Baillie, J., Money, M. E., O'Connell, M., Whitcomb, D. C., & Sherman, S. (2011).

Literaturverzeichnis

- Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(3), 266-273. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.015
- Cotton, P. B. (1980). Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut*, 21(2), 105-114. doi:10.1136/gut.21.2.105
- Criddle, D. N., Murphy, J., Fistetto, G., Barrow, S., Tepikin, A. V., Neoptolemos, J. P., Sutton, R., & Petersen, O. H. (2006). Fatty Acid Ethyl Esters Cause Pancreatic Calcium Toxicity via Inositol Trisphosphate Receptors and Loss of ATP Synthesis. *Gastroenterology*, 130(3), 781-793. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.031
- De Rango, P., Parlani, G., & Silvestri, V. (2012). Pseudoaneurysm in chronic pancreatitis. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 184(4), 433-433. doi:10.1503/cmaj.111417
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 29(6), 313-326. doi:10.1089/jir.2008.0027
- Devrière, J., Bell, R. H., Beger, H. G., & Traverso, L. W. (2008). Treatment of Chronic Pancreatitis with Endotherapy or Surgery: Critical Review of Randomized Control Trials. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 12(4), 640-644. doi:10.1007/s11605-007-0448-9
- DiMagno, E. P. (2001). Gene mutations and idiopathic chronic pancreatitis: Clinical implications and testing. *Gastroenterology*, 121(6), 1508-1512. doi:10.1053/gast.2001.29980
- DiMagno, E. P., Go, V. L. W., & Summerskill, W. H. J. (1973). Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 288(16), 813-815. doi:10.1056/NEJM197304192881603
- DiMagno, E. P., Layer, P., & Clain, J. E. (1993). Chronic pancreatitis. In V. L. W. Go, E. P. DiMagno, J. D. Gardner, E. Lebenthal, H. A. Reber & G. A. Scheele (Eds.), *The pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease* (Second Edition ed., pp. 665 -706). New York: Raven Press.
- DiMagno, E. P., Malagelada, J. R., Vay, L. W. G., & Moertel, C. G. (1977). Fate of Orally Ingested Enzymes in Pancreatic Insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 296(23), 1318-1322. doi:10.1056/NEJM197706092962304
- Dinarelli, C. A., Marnoy, S. O., & Rosenwasser, L. J. (1983). Role of arachidonate metabolism in the immunoregulatory function of human leukocytic pyrogen/lymphocyte-activating factor/interleukin 1. *The Journal of Immunology*, 130(2), 890.
- Dite, P., Stary, K., Novotny, I., Precechtelova, M., Dolina, J., Lata, J., & Zboril, V. (2001). Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(6), 749-750. doi:10.1097/00042737-200106000-00024
- Domínguez-Muñoz, J. E. (2011). Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, 12-16. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x
- Domínguez-Muñoz, J. E., Iglesias-Garcia, J., Iglesias-Rey, M., Figueiras, A., & Vilarino-Insua, M. (2005). Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*, 21(8), 993-1000. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x
- Dufour, J. H., Dziejman, M., Liu, M. T., Leung, J. H., Lane, T. E., & Luster, A. D. (2002). IFN- γ -Inducible Protein 10 (IP-10; CXCL10)-Deficient Mice Reveal a Role for IP-10 in Effector T Cell Generation and Trafficking. *The Journal of Immunology*, 168(7), 3195-3204. doi:10.4049/jimmunol.168.7.3195
- Dufour, M., & Adamson, M. (2003). The Epidemiology of Alcohol-Induced Pancreatitis. *Pancreas*, 27(4), 286-290. doi:10.1097/00006676-200311000-00002

Literaturverzeichnis

- Duggan, S., Purcell, C., Kilbane, M., O'Keane, M., McKenna, M., Gaffney, P., F Ridgway, P., Boran, G., & Conlon, K. (2015). *An Association Between Abnormal Bone Turnover, Systemic Inflammation, and Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Case-Matched Study* (Vol. 110).
- Duggan, S. N. (2017). Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1-11. doi:10.1017/S0029665117001045
- Dumonceau, J. M., Costamagna, G., Tringali, A., Vahedi, K., Delhaye, M., Hittelet, A., Spera, G., Giostra, E., Mutignani, M., De Maertelaer, V., & Devière, J. (2007). Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut*, 56(4), 545-552. doi:10.1136/gut.2006.096883
- Ekbom, A., McLaughlin, J. K., Karlsson, B.-M., Nyrén, O., Gridley, G., Adami, H.-O., & Fraumeni, J. J. F. (1994). Pancreatitis and Pancreatic Cancer: a Population-Based Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 86(8), 625-627. doi:10.1093/jnci/86.8.625
- Elmas, N. (2001). The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *European Journal of Radiology*, 38(2), 120-132. doi:10.1016/S0720-048X(01)00297-2
- Etemad, B., & Whitcomb, D. C. (2001). Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 120(3), 682-707. doi:10.1053/gast.2001.22586
- Ewald, N., & Hardt, P. D. (2013). Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(42), 7276-7281. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7276
- Falasca, K., Mancino, P., Ucciferri, C., Dalessandro, M., Manzoli, L., Pizzigallo, E., Conti, C. M., & Vecchiet, J. (2009). Quality of life, depression, and cytokine patterns in patients with chronic hepatitis C treated with antiviral therapy. 2009, 7.
- Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A., & Group, o. b. o. t. E. Q. o. L. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brüssel.
- Felderbauer, P., Hoffmann, P., Einwächter, H., Bulut, K., Ansorge, N., Schmitz, F., & Schmidt, W. E. (2003). A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterology*, 3(1), 34. doi:10.1186/1471-230x-3-34
- Felderbauer, P., Klein, W., Bulut, K., Ansorge, N., Dekomien, G., Werner, I., Epplen, J. T., Schmitz, F., & Schmidt, W. E. (2006). Mutations in the calcium-sensing receptor: A new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(3), 343-348. doi:10.1080/00365520510024214
- Fernandez, E., La Vecchia, C., Porta, M., Negri, E., d'Avanzo, B., & Boyle, P. (1995). Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 11(2), 185-189. doi:10.1097/00006676-199508000-00012
- Ferrara, N., Gerber, H.-P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9(6), 669-676.
- Fitzpatrick, R., Fletcher, A., Gore, S., Jones, D., Spiegelhalter, D., & Cox, D. (1992). Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *British Medical Journal*, 305(6861), 1074-1077. doi:10.1136/bmj.305.6861.1074
- Fitzsimmons, D., Kahl, S., Butturini, G., van Wyk, M., Bornman, P., Bassi, C., Malfertheiner, P., George, S. L., & Johnson, C. D. (2005). Symptoms and Quality of Life in Chronic Pancreatitis Assessed by Structured Interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *Am J Gastroenterol*, 100(4), 918-926. doi:doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40859.x
- Frulloni, L., Lunardi, C., Simone, R., Dolcino, M., Scattolini, C., Falconi, M., Benini, L., Vantini, I., Corrocher, R., & Puccetti, A. (2009). Identification of a Novel Antibody Associated with Autoimmune Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 361(22), 2135-2142. doi:doi:10.1056/NEJMoa0903068

- Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., & Baumann, H. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *84*(20), 7251-7255.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2015, 12.11.2015). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Retrieved 08.11.2016 from http://www.gbe-bund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=54422426&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=31564517.
- Ghassem-Zadeh, S., Gaida, M. M., Szanyi, S., Acha-Orbea, H., Frossard, J. L., Hinz, U., Hackert, T., Strobel, O., & Felix, K. (2017). Distinct pathophysiological cytokine profiles for discrimination between autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Transl Med*, *15*(1), 126. doi:10.1186/s12967-017-1227-3
- Glasbrenner, B., & Adler, G. (1997). Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*, *22*(3), 163-170. doi:10.1007/bf02788380
- Godiska, R., Chantry, D., Raport, C. J., Sozzani, S., Allavena, P., Leviten, D., Mantovani, A., & Gray, P. W. (1997). Human Macrophage-derived Chemokine (MDC), a Novel Chemoattractant for Monocytes, Monocyte-derived Dendritic Cells, and Natural Killer Cells. *The Journal of Experimental Medicine*, *185*(9), 1595-1604. doi:10.1084/jem.185.9.1595
- Gorry, M. C., Gabbaizedeh, D., Furey, W., Gates, L. K., Preston, R. A., Aston, C. E., Zhang, Y., Ulrich, C., Ehrlich, G. D., & Whitcomb, D. C. (1997). Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, *113*(4), 1063-1068. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9322498
- Gyr, K., Agrawal, N. M., Felsenfeld, O., & Font, R. G. (1975). Comparative study of secretin and Lundh tests. *The American Journal of Digestive Diseases*, *20*(6), 506-512. doi:10.1007/bf01074934
- Haber, P. S., Wilson, J. S., Apte, M. V., Korsten, M. A., & Pirola, R. C. (1994). Chronic ethanol consumption increases the fragility of rat pancreatic zymogen granules. *Gut*, *35*(10), 1474-1478.
- Hack, C. E., Hart, M., van Schijndel, R. J., Eerenberg, A. J., Nuijens, J. H., Thijs, L. G., & Aarden, L. A. (1992). Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infection and Immunity*, *60*(7), 2835-2842.
- Hacken, J. B., & Moccia, R. M. (1979). Calcific pancreatitis in a patient with type 5 hyperlipoproteinemia. *Gastrointestinal Radiology*, *4*(1), 143-146. doi:10.1007/bf01887513
- Halgreen, H., Pedersen, N. T., & Worning, H. (1986). Symptomatic Effect of Pancreatic Enzyme Therapy in Patients with Chronic Pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *21*(1), 104-108. doi:10.3109/00365528609034631
- Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, *56*(5), 559-564.
- Hardt, P. D., Brendel, M. D., Kloer, H. U., & Bretzel, R. G. (2008). Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care*, *31*(Supplement 2), S165-S169. doi:10.2337/dc08-s244
- Hart, P. A., Kamisawa, T., Brugge, W. R., Chung, J. B., Culver, E. L., Czako, L., Frulloni, L., Go, V. L. W., Gress, T. M., Kim, M.-H., Kawa, S., Lee, K. T., Lerch, M. M., Liao, W.-C., Löhr, M., Okazaki, K., Ryu, J. K., Schleinitz, N., Shimizu, K., Shimosegawa, T., Soetikno, R., Webster, G., Yadav, D., Zen, Y., & Chari, S. T. (2013). Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*, *62*(12), 1771-1776. doi:10.1136/gutjnl-2012-303617
- Hart, P. A., Zen, Y., & Chari, S. T. (2015). Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*, *149*(1), 39-51. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.010

Literaturverzeichnis

- Heinrich, P. C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., & Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal*, *374*(1), 1-20. doi:10.1042/bj20030407
- Hirota, M., Shimosegawa, T., Masamune, A., Kikuta, K., Kume, K., Hamada, S., Kihara, Y., Satoh, A., Kimura, K., Tsuji, I., & Kuriyama, S. (2012). The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*, *12*(2), 79-84. doi:10.1016/j.pan.2012.02.005
- Hoffmeister, A., Mayerle, J., Beglinger, C., Büchler, M. W., Bufler, P., Dathe, K., Fölsch, U. R., Friess, H., Izbicki, J., Kahl, S., Klar, E., Keller, J., Knoefel, W. T., Layer, P., Loehr, M., Meier, R., Riemann, J. F., Rünzi, M., Schmid, R. M., Schreyer, A., Tribl, B., Werner, J., Witt, H., Mössner, J., & Lerch, M. M. (2012). S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). [S3-Consensus Guidelines on Definition, Etiology, Diagnosis and Medical, Endoscopic and Surgical Management of Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol*, *50*(11), 1176-1224. doi:10.1055/s-0032-1325479
- Homma, T., Harada, H., & Koizumi, M. (1997). Diagnostic Criteria for Chronic Pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas*, *15*(1), 14-15. doi:10.1097/00006676-199707000-00002
- Howard, T. J., Swofford, J. B., Wagner, D. L., Sherman, S., & Lehman, G. A. (2002). Quality of Life After Bilateral Thoracoscopic Splanchnicectomy: Long-Term Evaluation in Patients With Chronic Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *6*(6), 845-854. doi:10.1016/S1091-255X(02)00123-3
- Inagaki, M., Akechi, T., Okuyama, T., Sugawara, Y., Kinoshita, H., Shima, Y., Terao, K., Mitsunaga, S., Ochiai, A., & Uchitomi, Y. (2013). Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *21*(8), 2097-2106. doi:10.1007/s00520-013-1767-x
- Kahl, S., Glasbrenner, B., Leodolter, A., Pross, M., Schulz, H.-U., & Malfertheiner, P. (2002). EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: A prospective follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopy*, *55*(4), 507-511. doi:10.1067/mge.2002.122610
- Kalvaria, I., Labadarios, D., Shephard, G. S., Visser, L., & Marks, I. N. (1986). Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*, *1*(2), 119-128. doi:10.1007/bf02788444
- Kamisawa, T., Chari, S. T., Lerch, M. M., Kim, M.-H., Gress, T. M., & Shimosegawa, T. (2013). Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*, *62*(9), 1373-1380. doi:10.1136/gutjnl-2012-304224
- Kamisawa, T., & Okamoto, A. (2006). Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of Gastroenterology*, *41*(7), 613-625. doi:10.1007/s00535-006-1862-6
- Kaufman, M. M. D., Singh, G. M. D., Das, S. P., Concha-Parra, R. M. D., Erber, J. M. D., Micames, C. M. D., & Gress, F. M. D. (2010). Efficacy of Endoscopic Ultrasound-guided Celiac Plexus Block and Celiac Plexus Neurolysis for Managing Abdominal Pain Associated With Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *44*(2), 127-134. doi:10.1097/MCG.0b013e3181bb854d
- Kirk, G. R., White, J. S., McKie, L., Stevenson, M., Young, I., Barry Clements, W. D., & Rowlands, B. J. (2006). Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *10*(4), 499-503. doi:10.1016/j.gassur.2005.08.035
- Kishimoto, T., Akira, S., Narazaki, M., & Taga, T. (1995). Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*, *86*(4), 1243-1254.
- Klöppel, G., Bommer, G., Commandeur, G., & Heitz, P. (1978). The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. *Virchows Archiv A*, *377*(2), 157-174. doi:10.1007/bf00427003

Literaturverzeichnis

- Klöppel, G., Detlefsen, S., & Feyerabend, B. (2004). Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Archiv*, *445*(1), 1-8. doi:10.1007/s00428-004-1021-5
- Klöppel, G., & Maillet, B. (1991). Pseudocysts in Chronic Pancreatitis: A Morphological Analysis of 57 Resection Specimens and 9 Autopsy Pancreata. *Pancreas*, *6*(3), 266-274. doi:10.1097/00006676-199105000-00003
- Klöppel, G., & Maillet, B. (1993). Pathology of Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, *8*(6), 659-670. doi:10.1097/00006676-199311000-00001
- Krauss, R. M., & Levy, A. G. (1977). Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *The American Journal of Medicine*, *62*(1), 144-149. doi:10.1016/0002-9343(77)90361-8
- Lankisch, M. R., Imoto, M., Layer, P., & DiMagno, E. P. (2001). The Effect of Small Amounts of Alcohol on the Clinical Course of Chronic Pancreatitis. *Mayo Clinic Proceedings*, *76*(3), 242-251. doi:10.4065/76.3.242
- Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2002a). Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. *Pancreatology*, *2*(5), 469-477. doi:10.1159/000064713
- Lankisch, P. G., & Lowenfels, A. B. (2016). Natural Course of Chronic Pancreatitis. Retrieved from Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base website: doi:10.3998/panc.2016.11
- Lankisch, P. G., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2002b). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*, *25*(4), 411-412. doi:10.1097/00006676-200211000-00015
- Lankisch, P. G., & Nauck, M. (2000). Diabetes und chronische Pankreatitis: Wann, wie oft und wie zu therapieren? *Dtsch Arztebl International*, *97*(27), 1894-.
- Lankisch, P. G., & Schmidt, I. (1999). Pankreasfunktionstests: Ist der Beste gerade gut genug? *Deutsches Ärzteblatt*, *96*(6), A-344-346.
- Lankisch, P. G., Schmidt, I., König, H., Lehnick, D., Knollmann, R., Lohr, M., & Liebe, S. (1998). Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*, *42*(4), 551-554. doi:10.1136/gut.42.4.551
- Layer, P., & DiMagno, E. P. (1999). Early and late onset in idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis: Different Clinical Courses. *Surgical Clinics of North America*, *79*(4), 847-860. doi:10.1016/S0039-6109(05)70047-5
- Layer, P., & Holtmann, G. (1994a). Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*, *15*(1), 1-11. doi:10.1007/bf02924382
- Layer, P., Yamamoto, H., Kalthoff, L., Clain, J. E., Bakken, L. J., & DiMagno, E. P. (1994b). The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, *107*(5), 1481-1487. doi:10.1016/0016-5085(94)90553-3
- Lee, A. T. K., Xu, Z., Pothula, S. P., Patel, M. B., Pirola, R. C., Wilson, J. S., & Apte, M. V. (2015). Alcohol and Cigarette Smoke Components Activate Human Pancreatic Stellate Cells: Implications for the Progression of Chronic Pancreatitis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *39*(11), 2123-2133. doi:10.1111/acer.12882
- Lembcke, B., Braden, B., & Caspary, W. F. (1996). Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ¹³C-Hiolein breath test. *Gut*, *39*(5), 668-674. doi:10.1136/gut.39.5.668
- Lerch, M. M., Stier, A., Wahnschaffe, U., & Mayerle, J. (2009). Pancreatic Pseudocysts: Observation, Endoscopic Drainage, or Resection? *Deutsches Ärzteblatt International*, *106*(38), 614-621. doi:10.3238/arztebl.2009.0614
- Lévy, P., Barthet, M., Mollard, B. R., Amouretti, M., Marion-Audibert, A.-M., & Dyard, F. (2006). Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *30*(6), 838-844. doi:10.1016/S0399-8320(06)73330-9
- Lévy, P., Mathurin, P., Roqueplo, A., Rueff, B., & Bernades, P. (1995). A Multidimensional Case-Control Study of Dietary, Alcohol, and Tobacco Habits in Alcoholic Men with

Literaturverzeichnis

- Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 10(3), 231-238. doi:10.1097/00006676-199504000-00003
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y., & Research Committee on Intractable Pancreatic, D. (2000). Cigarette Smoking as a Risk Factor for Chronic Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas*, 21(2), 109-114. doi:10.1097/00006676-200008000-00001
- Liu, Q.-c., Dong, F., Pan, J.-f., Zhuang, Z.-h., Gao, F., Liu, G.-z., Chen, Q.-q., Chen, S., Weng, S.-h., Lin, L.-q., Chen, J.-t., Chen, M., Wang, C.-d., & Lin, X.-h. (2016). Antibodies to Type IV Collagen Induce Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Inflammation*, 39(2), 592-600. doi:10.1007/s10753-015-0284-0
- Löhr, J. M., Faissner, R., Koczan, D., Bewerunge, P., Bassi, C., Brors, B., Eils, R., Frulloni, L., Funk, A., Halangk, W., Jesenofsky, R., Kaderali, L., Kleeff, J., Krüger, B., Lerch, M. M., Lösel, R., Magnani, M., Neumaier, M., Nittka, S., Sahin-Tóth, M., Sängler, J., Serafini, S., Schnölzer, M., Thierse, H.-J., Wandschneider, S., Zamboni, G., & Klöppel, G. (2010). Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *The American journal of gastroenterology*, 105(9), 2060-2071. doi:10.1038/ajg.2010.141
- Loos, M., Lauffer, F., Schlitter, A. M., Kleeff, J., Friess, H., Klöppel, G., & Esposito, I. (2015). Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of type 2 autoimmune pancreatitis. *Virchows Archiv*, 467(6), 641-648. doi:10.1007/s00428-015-1850-4
- Löser, C., Möllgaard, A., & Fölsch, U. R. (1996). Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*, 39(4), 580-586. doi:10.1136/gut.39.4.580
- Lotz, M. (1993). Interleukin-6. *Cancer Investigation*, 11(6), 732-742. doi: DOI: 10.3109/07357909309046948
- Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2011). Defining the Role of Smoking in Chronic Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(3), 196-197. doi:10.1016/j.cgh.2010.11.036
- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., Ammann, R. W., Lankisch, P. G., Andersen, J. R., DiMagno, E. P., Andren-Sandberg, A., Domellof, L., & Di Francesco, V. (1994). Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol*, 89(9), 1467-1471.
- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., Ammann, R. W., Lankisch, P. G., Andersen, J. R., DiMagno, E. P., Andren-Sandberg, A., Domellof, L., & Group, t. I. P. S. (1993). Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, 328(20), 1433-1437. doi:doi:10.1056/NEJM199305203282001
- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., DiMagno, E. P., Elitsur, Y., Gates, J. L. K., Perrault, J., & Whitcomb, D. C. (1997). Hereditary Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 89(6), 442-446. doi:10.1093/jnci/89.6.442
- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D. C., Lerch, M. M., & DiMagno, E. P. (2001). Cigarette Smoking as a Risk Factor for Pancreatic Cancer in Patients With Hereditary Pancreatitis. *JAMA*, 286(2), 169-170. doi:10.1001/jama.286.2.169
- Lowe, J. R., Rode, J., Lees, W. R., Russell, R. C. G., & Cotton, P. B. (1988). Obstructive pancreatitis: Unusual causes of chronic pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 75(11), 1129-1133. doi:10.1002/bjs.1800751125
- Lüth, S., Teyssen, S., Forssmann, K., Kölbl, C., Krummenauer, F., & Singer, M. V. (2001). Fecal Elastase-1 Determination: Gold Standard of Indirect Pancreatic Function Tests? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36(10), 1092-1099. doi:10.1080/003655201750422729
- Machicado, J. D., Amann, S. T., Anderson, M. A., Abberbock, J., Sherman, S., Conwell, D. L., Cote, G. A., Singh, V. K., Lewis, M. D., Alkaade, S., Sandhu, B. S., Guda, N. M., Muniraj, T., Tang, G., Baillie, J., Brand, R. E., Gardner, T. B., Gelrud, A., Forsmark, C. E., Banks, P. A., Slivka, A., Wilcox, C. M., Whitcomb, D. C., & Yadav, D. (2017). Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain,

- Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol*, 112(4), 633-642. doi:10.1038/ajg.2017.42
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Müllhaupt, B., Cavallini, G., Lankisch, P. G., Andersen, J. R., DiMagno, E. P., Andrén-Sandberg, Å., Domellöf, L., Frulloni, L., & Ammann, R. W. (2005). Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 54(4), 510-514. doi:10.1136/gut.2004.039263
- Majumder, S., & Chari, S. T. (2016). Chronic pancreatitis. *The Lancet*, 387(10031), 1957-1966. doi:10.1016/S0140-6736(16)00097-0
- Malfertheiner, P., Mayer, D., Büchler, M., Domínguez-Muñoz, J. E., Schiefer, B., & Ditschuneit, H. (1995). Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut*, 36(3), 450-454. doi:10.1136/gut.36.3.450
- Malleo, G., Mazzon, E., Siriwardena, A. K., & Cuzzocrea, S. (2007). TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis--lessons from experimental models. *ScientificWorldJournal*, 7, 431-448. doi:10.1100/tsw.2007.98
- Manjari, K. S., Jyothy, A., Vidyasagar, A., Prabhakar, B., Nallari, P., & Venkateshwari, A. (2013). Matrix metalloproteinase-9, transforming growth factor-β1, and tumor necrosis factor-α plasma levels in chronic pancreatitis. *Indian Journal of Gastroenterology*, 32(2), 103-107. doi:10.1007/s12664-012-0299-5
- Maringhini, A., Uomo, G., Patti, R., Rabitti, P., Termini, A., Cavallera, A., Dardanoni, G., Manes, G., Ciambra, M., Laccetti, M., Biffarella, P., & Pagliaro, L. (1999). Pseudocysts in Acute Nonalcoholic Pancreatitis (Incidence and Natural History). *Digestive Diseases and Sciences*, 44(8), 1669-1673. doi:10.1023/a:1026691700511
- Marino, C. R., Matovcik, L. M., Gorelick, F. S., & Cohn, J. A. (1991). Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreas. *Journal of Clinical Investigation*, 88(2), 712-716.
- Marotta, F., Labadarios, D., Frazer, L., Girdwood, A., & Marks, I. N. (1994). Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(5), 993-998. doi:10.1007/bf02087550
- Martínez-Moneo, E., Stigliano, S., Hedström, A., Kaczka, A., Malvik, M., Waldthaler, A., Maisonneuve, P., Simon, P., & Capurso, G. (2016). Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 16(6), 988-994. doi:10.1016/j.pan.2016.09.008
- Masamune, A., Satoh, M., Kikuta, K., Suzuki, N., Satoh, K., & Shimosegawa, T. (2005). Endothelin-1 stimulates contraction and migration of rat pancreatic stellate cells. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 11(39), 6144-6151. doi:10.3748/wjg.v11.i39.6144
- Masson, E., Chen, J.-M., Scotet, V., Le Maréchal, C., & Férec, C. (2008). Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Human Genetics*, 123(1), 83-91. doi:10.1007/s00439-007-0459-3
- Matsushima, K., Bano, M., Kidwell, W. R., & Oppenheim, J. J. (1985). Interleukin 1 increases collagen type IV production by murine mammary epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 134(2), 904.
- Maule, W. F., & Reber, H. A. (1993). Diagnosis and Management of Pancreatic Pseudocysts, Pancreatic Ascites, And Pancreatic Fistulas. In V. L. W. Go , E. P. DiMagno , J. D. Gardner, E. Lebenthal, H. A. Reber & G. A. Scheele (Eds.), *The Pancreas - Biology, Pathobiology, and Disease* (Vol. Second, pp. 741 - 750). New York: Raven Press.
- McConnell, D. B., Gregory, J. R., Sasaki, T. M., & Vetto, R. M. (1982). Pancreatic pseudocyst. *The American Journal of Surgery*, 143(5), 599-601. doi:10.1016/0002-9610(82)90172-6
- McLoughlin, M. T., & Mitchell, R. M. S. (2007). Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 13(47), 6333-6343. doi:10.3748/wjg.v13.i47.6333
- Meier, R., Ockenga, J., Pertkiewicz, M., Pap, A., Milinic, N., MacFie, J., Löser, C., & Keim, V. (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clinical Nutrition*, 25(2), 275-284. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.019

Literaturverzeichnis

- Menten, P., Wuyts, A., & Van Damme, J. (2002). Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13(6), 455-481. doi:10.1016/S1359-6101(02)00045-X
- Mews, P., Phillips, P., Fahmy, R., Korsten, M., Pirola, R., Wilson, J., & Apte, M. (2002). Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*, 50(4), 535-541.
- Meyer, T., Stanske, B., Kochen, M. M., Cordes, A., Yuksel, I., Wachter, R., Luers, C., Scherer, M., Binder, L., Pieske, B., & Herrmann-Lingen, C. (2011). Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in relation to depression scores in patients with cardiovascular risk factors. *Behav Med*, 37(3), 105-112. doi:10.1080/08964289.2011.609192
- Miron, N., Miron, M.-M., Ghizela Iolana Milea, V., & Cristea, V. (2010). *Proinflammatory cytokines: an insight into pancreatic oncogenesis* (Vol. 69).
- Mixer, C. G. J., Keynes, W. M., & Cope, O. (1962). Further Experience with Pancreatitis as a Diagnostic Clue to Hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 266(6), 265-272. doi:doi:10.1056/NEJM196202082660601
- Mokrowiecka, A., Pinkowski, D., Malecka-Panas, E., & Johnson, C. D. (2010). Clinical, Emotional and Social Factors Associated with Quality of Life in Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*, 10(1), 39-46. doi:10.1159/000225920
- Muddana, V., Lamb, J., Greer, J. B., Elinoff, B., Hawes, R. H., Cotton, P. B., Anderson, M. A., Brand, R. E., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2008). Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: Role of serine protease inhibitor Kazal 1type and alcohol. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 14(28), 4486-4491. doi:10.3748/wjg.14.4486
- Müllhaupt, B., Truninger, K., & Ammann, R. (2005). Impact of Etiology on the Painful Early Stage of Chronic Pancreatitis: A Long-Term Prospective Study. [Einfluss der Ätiologie auf die schmerzhafteste Frühphase der chronischen Pankreatitis: eine prospektive Langzeitstudie]. *Z Gastroenterol*, 43(12), 1293-1301. doi:10.1055/s-2005-858733
- Nakamura, T., Takebe, K., Imamura, K., Tando, Y., Yamada, N., Arai, Y., Terada, A., Ishii, M., Kikuchi, H., & Suda, T. (1996). Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta gastro-enterologica Belgica*, 59(1), 10-14.
- Nemeth, B. C., & Sahin-Toth, M. (2014). Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 306(6), G466-473. doi:10.1152/ajpgi.00419.2013
- Nguyen-Tang, T., & Dumonceau, J.-M. (2010). Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(3), 281-298. doi:10.1016/j.bpg.2010.03.002
- Notohara, K. M. D. P. D., Burgart, L. J. M. D., Yadav, D. M. D., Chari, S. M. D., & Smyrk, T. C. M. D. (2003). Idiopathic Chronic Pancreatitis With Periductal Lymphoplasmacytic Infiltration: Clinicopathologic Features of 35 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 27(8), 1119-1127. doi:10.1097/00000478-200308000-00009
- O'Keefe, S. J. D. M. D. M. S. F. R. C. P., Cariem, A. K. M. B. C., & Levy, M. B. S. (2001). The Exacerbation of Pancreatic Endocrine Dysfunction by Potent Pancreatic Exocrine Supplements in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 32(4), 319-323. doi:10.1097/00004836-200104000-00008
- Omary, M. B., Lugea, A., Lowe, A. W., & Pandol, S. J. (2007). The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 50-59. doi:10.1172/JCI30082
- Pedersen, N., Larsen, S., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2004). Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 39(3), 277-282.
- Pezzilli, R. (2009). Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade? *World Journal of Gastroenterology*, 15(38), 4737. doi:10.3748/wjg.15.4737
- Pezzilli, R., Morselli-Labate, A. M., Fantini, L., Campana, D., & Corinaldesi, R. (2007). Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC Qlq-

Literaturverzeichnis

- C30 questionnaires. *Digestive and Liver Disease*, 39(12), 1077-1086. doi:10.1016/j.dld.2007.06.014
- Pezzilli, R., Morselli Labate, A. M., Ceciliato, R., Frulloni, L., Cavestro, G. M., Comparato, G., Ferri, B., Corinaldesi, R., & Gullo, L. (2005). Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Digestive and Liver Disease*, 37(3), 181-189. doi:10.1016/j.dld.2004.10.007
- Pfützer, R. H., Barmada, M. M., Brunskill, A. P. J., Finch, R., Hart, P. S., Neoptolemos, J., Furey, W. F., & Whitcomb, D. C. (2000). SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 119(3), 615-623. doi:10.1053/gast.2000.18017
- Pungpapong, S. M. D., Wallace, M. B. M. D. M. P. H., Woodward, T. A. M. D., Noh, K. W. M. D., & Raimondo, M. M. D. F. (2007). Accuracy of Endoscopic Ultrasonography and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis: A Prospective Comparison Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(1), 88-93. doi:10.1097/MCG.0b013e31802dfde6
- Raimondi, S., Lowenfels, A. B., Morselli-Labate, A. M., Maisonneuve, P., & Pezzilli, R. (2010). Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(3), 349-358. doi:10.1016/j.bpg.2010.02.007
- Rasch, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Beer, S., Rosendahl, J., Charnley, R. M., & Robinson, S. M. (2016). Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? *Pancreatology*, 16(5), 708-714. doi:10.1016/j.pan.2016.08.004
- Raue, G., & Keim, V. (1999). Sekundärer Diabetes bei chronischer Pankreatitis. *Z Gastroenterol, Suppl 1*, 4-9.
- Rausch, S. M., Clark, M. M., Patten, C., Liu, H., Felten, S., Li, Y., Sloan, J., & Yang, P. (2010). Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. *Cancer*, 116(17), 4103-4113. doi:10.1002/cncr.25255
- Robinson, S. M., Rasch, S., Beer, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Schlaipfer, E., Mann, J., Maisonneuve, P., Charnley, R. M., & Rosendahl, J. (2019). Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Scientific Reports*, 9(1), 7318. doi:10.1038/s41598-019-43846-8
- Rösch, T., Daniel, S., Scholz, M., Huijbregtse, K., Smits, M., Schneider, T., Ell, C., Haber, G., Riemann, J. F., Jakobs, R., Hintze, R., Adler, A., Neuhaus, H., Zavoral, M., Zavada, F., Schusdziarra, V., Soehendra, N., & for the European Society of Gastrointestinal Endoscopy, R. (2002). Endoscopic Treatment of Chronic Pancreatitis: A Multicenter Study of 1000 Patients with Long-Term Follow-Up. *Endoscopy*, 34(10), 765-771. doi:10.1055/s-2002-34256
- Rosendahl, J., Witt, H., Szmola, R., Bhatia, E., Ozsvari, B., Landt, O., Schulz, H.-U., Gress, T. M., Pfützer, R., Lohr, M., Kovacs, P., Bluher, M., Stumvoll, M., Choudhuri, G., Hegyi, P., te Morsche, R. H. M., Drenth, J. P. H., Truninger, K., Macek, M., Puhl, G., Witt, U., Schmidt, H., Buning, C., Ockenga, J., Kage, A., Groneberg, D. A., Nickel, R., Berg, T., Wiedenmann, B., Bodeker, H., Keim, V., Mossner, J., Teich, N., & Sahin-Toth, M. (2008). Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 40(1), 78-82. doi:10.1038/ng.2007.44
- Sahai, A. V., Zimmerman, M., Aabakken, L., Tarnasky, P. R., Cunningham, J. T., van Velse, A., Hawes, R. H., & Hoffman, B. J. (1998). Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy*, 48(1), 18-25. doi:10.1016/S0016-5107(98)70123-3
- Sai, J. K., Suyama, M., Kubokawa, Y., & Watanabe, S. (2008). Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): Comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde

- pancreatography. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 14(8), 1218-1221. doi:10.3748/wjg.14.1218
- Sandström, A., Andersson, R., Segersvärd, R., Löhr, M., Borrebaeck, C. A. K., & Wingren, C. (2012). Serum proteome profiling of pancreatitis using recombinant antibody microarrays reveals disease-associated biomarker signatures. *PROTEOMICS – Clinical Applications*, 6(9-10), 486-496. doi:10.1002/prca.201200051
- Sarles, H. (1965). *Pancreatitis. Symposium of Marseilles 1963*. Basel: Karger.
- Sarles, H. (1991). Definitions and Classifications of Pancreatitis. *Pancreas*, 6(4), 470-474. doi:10.1097/00006676-199107000-00015
- Sarles, H., Adler, G., Dani, R., Frey, C., Gullo, L., Harada, H., & Martin, E. N., M. Scuro, L. A. (1989). The Pancreatitis Classification of Marseilles-Rome 1988. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 24(6), 641-642. doi:10.3109/00365528909093102
- Sarner, M., & Cotton, P. B. (1984). Classification of pancreatitis. *Gut*, 25(7), 756-759. doi:10.1136/gut.25.7.756
- Saurer, L., Reber, P., Schaffner, T., Büchler, M. W., Buri, C., Kappeler, A., Walz, A., Friess, H., & Mueller, C. (2000). Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 118(2), 356-367. doi:10.1016/S0016-5085(00)70218-6
- Schall, T. J., Bacon, K., Camp, R. D. R., Kaspari, J. W., & Goeddel, D. V. (1993). Human macrophage inflammatory protein alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokines attract distinct populations of lymphocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 177(6), 1821-1826.
- Schneider, A., Haas, S.-L., Hildenbrand, R., Siegmund, S., Reinhard, I., Nakovics, H., Singer, M.-V., & Feick, P. (2006). Enhanced expression of interleukin-18 in serum and pancreas of patients with chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 12(40), 6507-6514. doi:10.3748/wjg.v12.i40.6507
- Schneider, A., Löhr, J. M., & Singer, M. V. (2007). The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of Gastroenterology*, 42(2), 101-119. doi:10.1007/s00535-006-1945-4
- Schreyer, A. G., Jung, M., Riemann, J. F., Niessen, C., Pregler, B., Grenacher, L., & Hoffmeister, A. (2014). S3 Guideline for Chronic Pancreatitis – Diagnosis, Classification and Therapy for the Radiologist. [S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Diagnostik, Klassifikation und Therapie für die Radiologie]. *Fortschr Röntgenstr*, 186(11), 1002-1008. doi:10.1055/s-0034-1385005
- Secknus, R., & Mössner, J. (2000). Changes in incidence and prevalence of acute and chronic pancreatitis in Germany. *Der Chirurg*, 71(3), 249-252. doi:10.1007/s001040050042
- Shafiq, N., Rana, S., Bhasin, D., Pandhi, P., Srivastava, P., Sehmbly, S. S., Kumar, R., & Malhotra, S. (2009). Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). doi:10.1002/14651858.CD006302.pub2
- Sharer, N., Schwarz, M., Malone, G., Howarth, A., Painter, J., Super, M., & Braganza, J. (1998). Mutations of the Cystic Fibrosis Gene in Patients with Chronic Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 645-652. doi:10.1056/NEJM199809033391001
- Shen, Y., Liu, M., Chen, M., Li, Y., Lu, Y., & Zou, X. (2014). Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*, 14(2), 87-90. doi:10.1016/j.pan.2013.12.005
- Shimosegawa, T. M. D., Chari, S. T. M. D., Frulloni, L. M. D., Kamisawa, T. M. D., Kawa, S. M. D., Mino-Kenudson, M. M. D., Kim, M.-H. M. D., Klöppel, G. M. D., Lerch, M. M. M. D., Lohr, M. M. D., Notohara, K. M. D., Okazaki, K. M. D., Schneider, A. M. D., & Zhang, L. M. D. (2011). International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. [Article]. 40(3), 352-358. doi:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2

- Sikkens, E. C. M., Cahen, D. L., Koch, A. D., Braat, H., Poley, J.-W., Kuipers, E. J., & Bruno, M. J. (2013). The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, *13*(3), 238-242. doi:10.1016/j.pan.2013.02.008
- Simon, P., Weiss, F. U., Sahin-Tóth, M., Parry, M., Nayler, O., Lenfers, B., Schnekenburger, J., Mayerle, J., Domschke, W., & Lerch, M. M. (2002). Hereditary Pancreatitis Caused by a Novel PRSS1 Mutation (Arg-122 → Cys) That Alters Autoactivation and Autodegradation of Cationic Trypsinogen. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(7), 5404-5410. doi:10.1074/jbc.M108073200
- Singer, M. V., Gyr, K., & Sarles, H. (1985). Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology*, *89*(3), 683-685. doi:10.5555/uri:pii:0016508585904688
- Singh, L., Bakshi, D. K., Majumdar, S., Vasishta, R. K., Arora, S. K., & Wig, J. D. (2007). Expression of interferon-gamma-inducible protein-10 and its receptor CXCR3 in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, *7*(5-6), 479-490. doi:10.1159/000108965
- Sliwińska-Mossoń, M., Milnerowicz, S., Nabzdyk, S., Kokot, I., Nowak, M., & Milnerowicz, H. (2015). The Effect of Smoking on Endothelin-1 in Patients With Chronic Pancreatitis. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, *23*(4), 288-296. doi:10.1097/pai.0000000000000077
- Sliwińska-Mossoń, M., Sciskalska, M., Karczewska-Górska, P., & Milnerowicz, H. (2013). The effect of endothelin-1 on pancreatic diseases in patients who smoke. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, *22*(5), 745-752.
- Sofia, V. M., Da Sacco, L., Surace, C., Tomaiuolo, A. C., Genovese, S., Grotta, S., Gnazzo, M., Petrocchi, S., Ciocca, L., Alghisi, F., Montemitro, E., Martemucci, L., Elce, A., Lucidi, V., Castaldo, G., & Angioni, A. (2016). Extensive Molecular Analysis Suggested the Strong Genetic Heterogeneity of Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Molecular Medicine*, *22*, 300-309. doi:10.2119/molmed.2016.00010
- Sri Manjari, K., Nallari, P., Vidyasagar, A., Jyothy, A., & Venkateshwari, A. (2012). Plasma TGF-β1, MMP-1 and MMP-3 Levels in Chronic Pancreatitis. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, *27*(2), 152-156. doi:10.1007/s12291-011-0167-6
- Strate, T., Yekebas, E., Knoefel, W. T., Bloechle, C., & Izbicki, J. R. (2002). Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *14*(9), 929-934.
- Szmola, R., & Sahin-Toth, M. (2007). Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: Identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(27), 11227-11232. doi:10.1073/pnas.0703714104
- Takakuwa, T., Endo, S., Nakae, H., Kikichi, M., Suzuki, T., Inada, K., & Yoshida, M. (1994). Plasma levels of TNF-alpha, endothelin-1 and thrombomodulin in patients with sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, *84*(3), 261-269.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Frulloni, L., Di Francesco, V., Vaona, B., Bovo, P., Rigo, L., Castagnini, A., Angelini, G., Vantini, I., Pederzoli, P., & Cavallini, G. (1996). Cigarette Smoking: An Independent Risk Factor in Alcoholic Pancreatitis. *Pancreas*, *12*(2), 131-137. doi:10.1097/00006676-199603000-00004
- Talar-Wojnarowska, R., Gasiorowska, A., Olakowski, M., Lekstan, A., Lampe, P., Smolarz, B., Romanowicz-Makowska, H., Kulig, A., & Malecka-Panas, E. (2010). Vascular endothelial growth factor (VEGF) genotype and serum concentration in patients with pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, *61*(6), 711.
- Talar-Wojnarowska, R., Gasiorowska, A., Smolarz, B., Romanowicz-Makowska, H., Kulig, A., & Malecka-Panas, E. (2009). Clinical Significance of Interleukin-6 (Il-6) Gene Polymorphism and Il-6 Serum Level in Pancreatic Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *54*(3), 683-689. doi:10.1007/s10620-008-0390-z

- Tamura, R., & Ishibashi, T. T., Shoki. (2006). Chronic Pancreatitis: MRCP versus ERCP for Quantitative Caliber Measurement and Qualitative Evaluation. *Radiology*, 238(3), 920-928. doi:10.1148/radiol.2382041527
- Taniguchi, T., Okazaki, K., Okamoto, M., Seko, S., Tanaka, J., Uchida, K., Nagashima, K., Kurose, T., Yamada, Y., Chiba, T., & Seino, Y. (2003). High Prevalence of Autoantibodies Against Carbonic Anhydrase II and Lactoferrin in Type 1 Diabetes: Concept of Autoimmune Exocrinopathy and Endocrinopathy of the Pancreas. *Pancreas*, 27(1), 26-30. doi:10.1097/00006676-200307000-00004
- Threadgold, J., Greenhalf, W., Ellis, I., Howes, N., Lerch, M. M., Simon, P., Jansen, J., Charnley, R., Laugier, R., Frulloni, L., Oláh, A., Delhaye, M., Ihse, I., Schaffalitzky de Muckadell, O. B., Andrén-Sandberg, Å., Imrie, C. W., Martinek, J., Gress, T. M., Mountford, R., Whitcomb, D., & Neoptolemos, J. P. (2002). The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut*, 50(5), 675-681. doi:10.1136/gut.50.5.675
- Tolstrup, J., Kristiansen, L., Becker, U., & Grønbaek, M. (2009). Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: A population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 169(6), 603-609. doi:10.1001/archinternmed.2008.601
- Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
- Uden, S., Bilton, D., Nathan, L., Hunt, L. P., Main, C., & Braganza, J. M. (1990). Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 4(4), 357-371. doi:10.1111/j.1365-2036.1990.tb00482.x
- Verde, F. M. D., Fishman, E. K. M. D., & Johnson, P. T. M. D. (2015). Arterial Pseudoaneurysms Complicating Pancreatitis: Literature Review. *Journal of Computer Assisted Tomography January/February*, 39(1), 7-12. doi:10.1097/RCT.000000000000153
- Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*, 107(4), 50-56. doi:10.3238/arztebl.2010.0050
- Wallace, M. B. (2009). Chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(2, Supplement), S117-S120. doi:10.1016/j.gie.2008.12.015
- Walter, M. R. (2010). Chapter 39 - Structure of IFN γ and its Receptors. In R. A. Bradshaw & E. A. Dennis (Eds.), *Handbook of Cell Signaling (Second Edition)* (pp. 261-263). San Diego: Academic Press.
- Warshaw, A. L., Banks, P. A., & Fernández-del Castillo, C. (1998). AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 115(3), 765-776. doi:10.1016/S0016-5085(98)70157-X
- Wehler, M., Nichterlein, R., Fischer, B., Farnbacher, M., Reulbach, U., Hahn, E. G., & Schneider, T. (2004). Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 99(1), 138-146.
- Wehler, M., Reulbach, U., Nichterlein, R., Lange, K., Fischer, B., Farnbacher, M., Hahn, E. G., & Schneider, T. (2003). Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 38(10), 1083-1089. doi:10.1080/00365520310005956
- Weiss, F. U., Simon, P., Bogdanova, N., Mayerle, J., Dworniczak, B., Horst, J., & Lerch, M. M. (2005). Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut*, 54(10), 1456-1460. doi:10.1136/gut.2005.064808
- Werner, J., Laposata, M., Fernandez-del Castillo, C., Saghir, M., Iozzo, R. V., Lewandrowski, K. B., & Warshaw, A. L. (1997). Pancreatic injury in rats induced by fatty acid ethyl ester, a nonoxidative metabolite of alcohol. *Gastroenterology*, 113(1), 286-294. doi:10.1016/S0016-5085(97)70106-9

Literaturverzeichnis

- Whitcomb, D. C., Frulloni, L., Garg, P., Greer, J. B., Schneider, A., Yadav, D., & Shimosegawa, T. (2016). Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*, *16*(2), 218-224. doi:10.1016/j.pan.2016.02.001
- Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A., Furey, W., Sossenheimer, M. J., Ulrich, C. D., Martin, S. P., Gates, L. K., Jr., Amann, S. T., Toskes, P. P., Liddle, R., McGrath, K., Uomo, G., Post, J. C., & Ehrlich, G. D. (1996). Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*, *14*(2), 141-145. doi:10.1038/ng1096-141
- WHO, Q. o. I. G. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, *41*(10), 1403-1409. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
- Wiersema, M. J., Hawes, R. H., Lehman, G. A., Kochman, M. L., Sherman, S., & Kopecky, K. K. (1993). Prospective Evaluation of Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Chronic Abdominal Pain of Suspected Pancreatic Origin. *Endoscopy*, *25*(09), 555-564. doi:10.1055/s-2007-1010405
- Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., & Wilson, J. S. (2007). Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*, *132*(4), 1557-1573. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.001
- Witt, H., Luck, W., Hennies, H. C., Claszen, M., Kage, A., Lasz, U., Landt, O., & Becker, M. (2000). Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*, *25*(2), 213-216.
- Witt, H., Sahin-Tóth, M., Landt, O., Chen, J.-M., Kähne, T., Drenth, J. P. H., Kukor, Z., Szepessy, E., Halangk, W., Dahm, S., Rohde, K., Schulz, H.-U., Maréchal, C. L., Akar, N., Ammann, R. W., Truninger, K., Bargetzi, M., Bhatia, E., Castellani, C., Cavestro, G. M., Cerny, M., Destro-Bisol, G., Spedini, G., Eiberg, H., Jansen, J. B. M. J., Koudova, M., Rausova, E., Macek, M., Malats, N., Real, F. X., Menzel, H.-J., Moral, P., Galavotti, R., Pignatti, P. F., Rickards, O., Spicak, J., Zarnescu, N. O., Böck, W., Gress, T. M., Friess, H., Ockenga, J., Schmidt, H., Pfützner, R., Löhr, M., Simon, P., Weiss, F. U., Lerch, M. M., Teich, N., Keim, V., Berg, T., Wiedenmann, B., Luck, W., Groneberg, D. A., Becker, M., Keil, T., Kage, A., Bernardova, J., Braun, M., Güldner, C., Halangk, J., Rosendahl, J., Witt, U., Treiber, M., Nickel, R., & Férec, C. (2006). A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*, *38*(6), 668-673. doi:10.1038/ng1797
- Wunsch, E., Koziarska, D., Milkiewicz, M., Naprawa, G., Nowacki, P., Hartleb, M., & Milkiewicz, P. (2013). In patients with liver cirrhosis, proinflammatory interleukins correlate with health-related quality of life irrespective of minimal hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *25*(12), 1402-1407. doi:DOI: 10.1097/MEG.0b013e328365a447
- Yadav, D., Hawes, R. H., Brand, R. E., Anderson, M. A., Money, M. E., Banks, P. A., Bishop, M. D., Baillie, J., Sherman, S., DiSario, J., Burton, F. R., Gardner, T. B., Amann, S. T., Gelrud, A., Lawrence, C., Elinoff, B., Greer, J. B., O'Connell, M., Barmada, M. M., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2009). Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives of Internal Medicine*, *169*(11), 1035-1045. doi:10.1001/archinternmed.2009.125
- Yadav, D., & Lowenfels, A. B. (2013). The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, *144*(6), 1252-1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068
- Yadav, D., & Pitchumoni, C. S. (2003). Issues in Hyperlipidemic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *36*(1), 54-62.
- Yadav, D., Timmons, L., Benson, J. T., Dierkhising, R. A., & Chari, S. T. (2011). Incidence, Prevalence, and Survival of Chronic Pancreatitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*, *106*(12), 2192-2199.
- Ye, X., Lu, G., Huai, J., & Ding, J. (2015). Impact of Smoking on the Risk of Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *10*(4), e0124075. doi:10.1371/journal.pone.0124075

Literaturverzeichnis

Yeo, C. J., Bastidas, J. A., Lynch-Nyhan, A., Fishman, E. K., Zinner, M. J., & Cameron, J. L. (1990). The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet*, 170(5), 411-417.

Anhang

IV. ANHANG

a.	EORTC-QLQ-C30 und PAN28-Fragebogen	102
b.	Patienteninformation.....	106
c.	Anamnese- und Datenerhebungsbogen	108
d.	Einwilligung Datenschutzerklärung	111

a. EORTC-QLQ-C30 und PAN28-Fragebogen

GERMAN

**EORTC QLQ-C30 (Version 3)**

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

**EORTC QLQ – PAN26**

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Beschwerden im Bauch?	1	2	3	4
32. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Rückenschmerzen?	1	2	3	4
34. Verspürten Sie Schmerzen während der Nacht?	1	2	3	4
35. War es Ihnen unangenehm, besondere Positionen einzunehmen (z.B. das Liegen)?	1	2	3	4
36. Gab es Einschränkungen bei den Nahrungsmitteln, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	1	2	3	4
37. Gab es Einschränkungen bei der Menge an Nahrung, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	1	2	3	4
38. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Verdauungsstörungen?	1	2	3	4
40. Haben Sie unter Blähungen gelitten?	1	2	3	4
41. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig ist?	1	2	3	4
42. Hatten Sie ein Gefühl der Schwäche in Armen oder Beinen?	1	2	3	4
43. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Juckreiz?	1	2	3	4
45. In welchem Ausmaß war Ihre Haut gelb?	1	2	3	4
46. Hatten Sie häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie starken Stuhldrang?	1	2	3	4
48. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
49. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
50. In welchem Ausmaß fühlten Sie sich durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung belästigt?	1	2	3	4
51. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
52. Waren Sie im Vorausplanen Ihrer Aktivitäten eingeschränkt (z.B. Freunde zu treffen)?	1	2	3	4
53. Haben Sie ausreichende Unterstützung von dem betreuenden medizinischen Personal erhalten?	1	2	3	4
54. Haben Sie ausreichende Informationen über Ihren körperlichen Zustand und Ihre Behandlung erhalten?	1	2	3	4
55. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
56. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten, auf Alkohol zu verzichten?	1	2	3	4
58. Hatten Sie Schuld- oder Schamgefühle im Hinblick auf ihren Alkoholkonsum?	1	2	3	4

b. Patienteninformation



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
des Klinikums rechts der Isar



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schmid

Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Nephrologie, Toxikologie

Untersuchung der Inflammation bei chronischer Pankreatitis mit Bestimmung der Zytokin- und Endotoxin-Spiegel sowie Auswertung bestehender CT Bildgebung hinsichtlich der Pankreasfunktion und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befinden sich wegen einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, welche in einigen Fällen auch andere Organe betreffen kann (z.B. Leber, Gallenwege, Gallenblase), in medizinischer Betreuung. Die fortdauernde Entzündung der Bauchspeicheldrüse kann die Lebensqualität deutlich einschränken. Deshalb möchten wir mit dieser Studie herausfinden, ob man den Krankheitsverlauf mit Hilfe laborchemischer Parameter oder anhand typischer Veränderungen in der CT

(Computertomographie) Bildgebung genauer beurteilen kann um Patienten damit in Zukunft gezielter zu behandeln.

Im Rahmen dieser Untersuchung werden wir als ersten Schritt in Ihrem Blut, welches wir im Rahmen einer notwendigen Routineuntersuchung abnehmen, Entzündungsmarker (sogenannte Zytokine und Endotoxine) bestimmen. Die Risiken einer Blutentnahme sind gering, können aber beispielsweise Nervenschädigungen, Hämatome oder Infektionen umfassen.

In einem zweiten Schritt werden wir Sie bitten Fragebögen zu Ihrer Erkrankung und Ihrer Lebensqualität auszufüllen oder diese mit Ihnen gemeinsam bearbeiten. Zudem werden wir vorhandene CT Diagnostik der Bauchspeicheldrüse reevaluieren.

Das Ziel der Analysen unserer Untersuchungen ist erstens herauszufinden, ob erhöhte Zytokinspiegel mit einem „schwereren“ Krankheitsverlauf einhergehen und so die

Anhang

Lebensqualität verschlechtern und ob zweitens Endotoxine bei der Entstehung einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung eine Rolle spielen. Zudem möchten wir herausfinden, ob sich aus CT-Befunden Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität ziehen lassen.

Es handelt sich um ein europäisches Gemeinschaftsprojekt mit 6 teilnehmenden Studienzentren. Deshalb werden die Laborproben pseudonymisiert zur zentralen Zytokinbestimmung nach Newcastle versandt. Alle gewonnenen Daten werden pseudonymisiert gespeichert, nicht an Dritte

1

weitergegeben und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Eine Veröffentlichung der Daten in wissenschaftlichen Vorträgen und Dokumenten erfolgt ebenfalls in anonymisierter Form. Anhand der Krankenakten werden wir Ihren bisherigen und zukünftigen Krankheitsverlauf dokumentieren.

Eine erneute Vorstellung nur zum Zwecke der Studie erfolgt nicht. Sollten Sie sich im Verlauf erneut aus klinischer Notwendigkeit vorstellen, werden wir Sie erneut fragen, ob Sie einverstanden sind die notwendigen Information für die Untersuchungen (wie oben aufgeführt) beizusteuern.

Falls Sie hiermit nicht einverstanden sind oder Ihr Einverständnis widerrufen möchten, entstehen Ihnen hierdurch selbstverständlich keine Nachteile.

Falls Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind, bitten wir Sie Ihre Einwilligung auf der beigefügten Einverständniserklärung mit Ihrer Unterschrift zu bestätigen.

Für Rückfragen stehen Ihnen der Studienleiter und Oberarzt PD Dr. med. H. Algül bzw. Herr Dr. med. Rasch gerne zur Verfügung.

c. Anamnese- und Datenerhebungsbogen



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Clinical data collection form

Bitte füllen Sie das folgende Formular aus und geben es beim Studienkoordinator ab. Vielen Dank.

A) Patienten Daten	
Name	
Geburtstag	
PanIQoL Study ID (wird vom Studienleiter eingetragen)	

B) Klinische Daten	
Ursache der Pankreaserkrankung	
<i>Erstdiagnose</i>	
Erste Beschwerden (falls Erstdiagnose später erfolgte als Beschwerdebeginn)	
<i>Aktuelle Symptome</i>	
<i>Alkoholkonsum</i>	Ja/Nein/Früher ja
Wieviele Alkohol Einheiten pro Woche (1 Einheit entspricht 1 Glas Bier (200 ml), 1 Glas Wein 1 Schnaps (2 cl)).	
Seit wann besteht kein Alkoholkonsum mehr	
<i>Nikotinkonsum</i>	Ja/Nein/Früher ja
Aktuell wieviele Zigaretten pro Tag	
Falls Nichtraucher seit wann	
<i>Pankreas Enzym Einnahme</i>	
Nehmen Sie Pankreasenzyme ein	Ja/Nein
Welche Dosis (Hauptmahlzeiten)	
Welche Dosis (Zwischenmahlzeiten)	
<i>Diabetes Mellitus vorhanden</i>	
Diabetes Typ (wird ggf. vom Studienleiter ausgefüllt)	Typ 1 / Typ 2 / Typ 3c
Medikation für den Diabetes mellitus (z.B. Tabletten, Insulin etc.)	
Erstdiagnose des Diabetes mellitus	
Komplikationen des Diabetes (Sehstörung, diabetischer Fuß etc.)	Ja/Nein

Anhang

C) Schmerzmittelgebrauch	
Paracetamol	
NSAID wie Novalgin, Ibuprofen	
Niedrig potente Opiate (z.B. Tramal)	
Stark potente Opiate (z.B. Fentanyl)	

D) Weitere Erkrankungen (alle die zutreffen, ankreuzen)	
Herzinfarkt	
Herzinsuffizienz	
Periphere Gefäßkrankheit (inklusive Aortenaneurysma, wenn >6cm)	
Schlaganfall	
Neurologische Ausfallserscheinungen (Lähmungen etc.)	
Chronische Lungenkrankheit (z.B. COPD, Asthma)	
Rheumatische Erkrankung	
Ulkus-Krankheit (Magen oder Duodenum)	
Lebererkrankung (ohne portale Hypertension)	
Lebererkrankung (mit portaler Hypertension)	

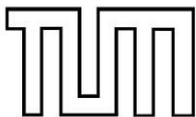
E) Aktuelle Medikation (bitte auflisten)

Vorhergehende Interventionen		
	Durchgeführt (Ankreuzen)	Datum
Cholecystektomie		
Endoskopische Pseudozysten Drainage		
Chirurgische Zysten Drainage		
Endoskopische Sphinkterotomie		
Chirurgische Sphinkterotomie		
Chirurgische Intervention am Pankreasgang		
Chirurgische Pankreasteilresektion		
Pankreasresektion (z.B. Whipple Operation)		
Biliodigestive Anastomose		
Gastroenterostomie		

Anhang

Weitere Interventionen:

d. Einwilligung Datenschutzerklärung



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München des
Klinikums rechts der Isar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schmid
Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Nephrologie, Toxikologie



Untersuchung der Inflammation bei chronischer Pankreatitis mit Bestimmung der Zytokin- und Endotoxin-Spiegel sowie Auswertung bestehender CT Bildgebung hinsichtlich der Pankreasfunktion und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität

Schriftliche Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung:

Ich, (Name der/s Patientin/en)

wurde von (Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und insbesondere eingehend aufgeklärt. Die Patienteninformation zur Studie habe ich erhalten, gelesen und erkläre mich damit einverstanden. Ich hatte genügend Zeit alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen, zu stellen.

Ich wurde darüber informiert und bin damit einverstanden, dass meine erhobenen Daten aufgezeichnet werden. Es ist mir bewusst, dass Zugang zu meinen persönlichen Daten nur Personen gestattet ist, welche der Schweigepflicht und der Beachtung des Datenschutzes verpflichtet sind. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Einwilligung freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass für mich Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung entstehen.

München, den

.....

Unterschrift der/s Patientin/en

.....

Unterschrift der/s aufklärenden Ärztin/Arztes

V. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hana Algül und Herrn PD Dr. med. Sebastian Rasch für die Überlassung dieses spannenden Themas und die Möglichkeit in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar zu promovieren.

Ein großer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Sebastian Rasch für die ausgezeichnete Betreuung und fortwährende Unterstützung bei der Durchführung dieser gesamten Arbeit.

Danke an meine liebe Mitdotorandin Tabea Dobler für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und Auswertung.

Ein weiteres Dankeschön geht an alle Studienteilnehmer und Mitarbeiter der II. medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar, die uns die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht haben.

Insbesondere meinen Eltern, Irmgard und Peter Schlaipfer, aber auch meinen Geschwistern Christine und Michael sowie meinem Ehemann Christian möchte ich für die Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums, als auch darüber hinaus, danken. Ohne euch wäre ich nicht ans Ziel gekommen.

Publikationen

VI. PUBLIKATIONEN

Robinson, S. M., Rasch, S., Beer, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., **Schlaipfer, E.**, Mann, J., Maisonneuve, P., Charnley, R. M., & Rosendahl, J. (2019). Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Scientific Reports*, *9*(1), 7318. doi:10.1038/s41598-019-43846-8

Zwischenauswertung der PANIQOL-Studie – Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Symptomatik und Lebensqualität bei chronischer Pankreatitis. **E. Schlaipfer** (München), S. Rasch, T. Dobler, H. Algül. Poster 36. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclub e.V 18. – 20. Februar 2016.

VII. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Elisabeth Dettendorfer, geb. Schlaipfer, erkläre an Eides statt, dass ich die zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „Einfluss proinflammatorischer Marker auf den Verlauf der chronischen Pankreatitis, die Symptome und die Lebensqualität“ in der Fakultät für Medizin, II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Lehrstuhl für Innere Medizin II, am Klinikum Rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch PD Dr. med. Sebastian Rasch und Prof. Dr. med. Hana Algül selbstständig und ohne fremde Hilfe nach den Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis verfasst habe. Es wurden nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, insbesondere wurden alle wörtlichen und inhaltlichen Zitate aus anderen Werken als solche gekennzeichnet.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen oder Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistung für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keiner anderen Prüfung als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in der Universitätsbibliothek der Technischen Universität München veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung Fakultät für Medizin hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Bad Endorf, den 21.07.2020

Ort, Datum

Elisabeth Dettendorfer