

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr.Drs.h.c. (Univ. Istanbul/ Türkei,
UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen (i.R.))

Endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis: Eine retrospektive Analyse von über 1000 Fällen
mit Langzeit-Nachbeobachtung

Shirly Daniel

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D.Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Th.Rösch
2. Univ.-Prof. (Komm. Direktor) Dr.Drs.h.c. (Univ. Istanbul/ Türkei,
UMF Iassy; Univ. Athen) M. Classen (i.R.)

Die Dissertation wurde am 09.01.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.02.2002 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	
1	Anatomie und Physiologie des Pankreas 2
1.1	Embryologie/Anatomie 2
1.2	Physiologie 2
2.	Chronische Pankreatitis 3
2.1	Definition 4
2.2	Epidemiologie 5
2.3	Ätiologie 4
2.4	Pathogenese 9
2.4.1.	Entzündungspathogenese 9
2.4.2.	Lithogenese 10
2.4.3.	Schmerzpathogenese 11
2.5	Klinik 12
2.6	Komplikationen der chronischen Pankreatitis 13
3.	Diagnostik 13
4.	Therapie 15
4.1	konservative Therapieoptionen 16
4.1.1.	konservative Steintherapie 16
4.1.2.	konservative Schmerztherapie 17
4.2.	Endoskopische Therapie 18
4.3.	Chirurgische Behandlungskonzepte 20
5.	Verlauf 22
6.	Prognose 23
PATIENTEN UND METHODEN 24	
1	Beschreibung des Patientenkollektivs 24
2	Ein- und Ausschlusskriterien 24
3	Studienaufbau 25
3.1.	Datenerfassung Zeitpunkt 1 25
3.2.	Datenerfassung Zeitpunkt 2 27
3.3.	Endpunkt der Studie 28
3.4.	Statistische Analyse 28
TABELLEN I-X	
ERGEBNISSE 29	
1.	Patienten und Follow-Up 29
2.	Initiale Befunde und Ergebnisse 30
3.	Pankreassteine und ESWL 30
4.	Langzeitergebnisse: Übersicht 31
5.	Langzeitergebnisse: Korrelationen 33
6.	Langzeitergebnisse: Zusammenfassung der Endpunkte 34
DISKUSSION 34	
LITERATURHINWEISE 39	

Einleitung

1. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES PANKREAS

1.1. Embryologie / Anatomie

Das Pankreas entwickelt sich beim Menschen aus einer größeren dorsalen und einer kleineren ventralen Anlage, die sich durch Drehung der ventralen Anlage vereinigen. Der Ausführungsgang der dorsalen Anlage vereinigt sich mit dem Gang der ventralen Anlage und bildet den Ductus pancreaticus major oder Ductus Wirsungianus. Der Hauptgang des Pankreas drainiert vom Schwanzbereich bis zum Kopf des Pankreas das Sekret der Drüse. Der Ductus Wirsungianus und der D. choledochus münden gemeinsam an der Papilla major in den Dünndarm. Aus dem Gang der ventralen Anlage entsteht der Ductus pancreaticus minor oder Ductus Santorini der an der Papilla minor in den Dünndarm mündet.

Aus der Entwicklungsgeschichte des Organs wird verständlich, dass eine erhebliche Variationsbreite bei den Mündungsverhältnissen des Pankreas- und Gallengangsystems der Drüse bestehen kann. Auch sind die am Pankreas selten auftretenden Fehlbildungen in Form des Pankreas divisum (5-10%) aus der zunächst getrennten ventralen oder dorsalen Anlage zu erklären. Es kommt beim Pankreas divisum während der embryonalen Entwicklung nicht zu einer Vereinigung der beiden Ganganlagen, es sind demnach der Ductus pancreaticus major und minor getrennt und münden an den verschiedenen Papillen ins Duodenum. Der akzessorische Teil des Pankreasganges mündet an der Papilla minor; beim Pankreas divisum drainiert dieser Gang den Hauptanteil der Drüse.

1.2. Physiologie

Die Pankreasfunktion lässt sich in einen endokrinen und einen exokrinen Anteil unterteilen. Das exokrine Pankreas sezerniert täglich etwa 1,5-2l eines proteinreichen, leicht alkalischen Safts in dem 5-20g Enzyme gelöst sind. Die Enzyme werden in den Azinuszellen produziert, das wässrige Sekret kommt aus den Gangzellen.

Die Regulation erfolgt humoral über Hormone aus Duodenalzellen, welche nach Übertritt des Nahrungsbreis in das Duodenum freigesetzt, über den Blutweg die Enzymproduktion anregen:

- Sekretin als Stimulus für Wasser- und Elektrolytsekretion
- Pankreozymin für die Enzymsekretion in den Azinuszellen.

Die Konzentrationen des Wassers, der Enzyme und Elektrolyte sind unabhängig von der Stimulation des Pankreas, der des Blutplasmas vergleichbar.

Folgende Enzyme für die exokrine Pankreasfunktion sind u.a. Bestandteile des Pankreassaftes:

- zur Fettverdauung Pankreaslipase, Phospholipase A und Lecithinase,
- zur Kohlenhydratverdauung alpha-Amylase und
- zur Eiweißverdauung als Proenzyme (Zymogene) vorliegend Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxylpeptidase A und B sowie Elastase.

Der Chloridionen- und Bikarbonatanteil des Saftes verändert sich mit steigender Pankreassekretionsrate: Der Chloridanteil sinkt während der Bikarbonatanteil ansteigt.

Calcium spielt eine wichtige Rolle als Kofaktor der Lipase und Amylase, sowie bei der Zymogenaktivierung.

Die endokrine Funktion des Pankreas reguliert den Zuckerhaushalt. Die Zahl der so genannten Langerhans-Inseln ist in den Schwanzabschnitten der Bauchspeicheldrüse am größten: es handelt sich um rundliche Epithelkomplexe, die sich histologisch sehr deutlich vom Pankreasgewebe unterscheiden. Diese Komplexe enthalten verschiedene hormonproduzierende Zellen, darunter zu 80% B-Zellen, die Insulin sezernieren, der Rest setzt sich zusammen aus A-Zellen die Glukagon, D-Zellen die Somatostatin und PP-Zellen die pankreatischen Polypeptide produzieren (80).

Während Insulin und Glukagon den Glukosestoffwechsel regulieren, hemmt Somatostatin die Sekretion von Bikarbonat und Enzymen (80). Die Zellen des endokrinen Systems gehören dem "APUD"-System an (amine precursor uptake and decarboxylation), da sie Amine und deren Vorstufen aufnehmen und dekarboxylieren können (80).

2. CHRONISCHE PANKREATITIS

Die erste zusammenfassende Beschreibung über die chronische Pankreatitis wurde im Jahre 1946 von Comfort et al in der Mayo-Clinic veröffentlicht (18). Schon früh wurde ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einem langjährigen Alkoholabusus vermutet.

2.1 Definition:

Die chronische Pankreatitis ist eine meist schmerzhaft und protrahiert verlaufende Entzündung der Bauchspeicheldrüse, der unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen können. Unterschieden werden grundsätzlich bei der Pankreatitis eine akute und eine chronische Verlaufsform. Eine akute Form kann bei Fortbestehen einer schädigenden Noxe in eine chronische Form übergehen und in Schüben oder kontinuierlich fortschreiten.

Nach Beseitigung einer der häufigsten Ursachen, des Alkoholismus, kann die Entzündung jedoch persistieren.

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch fokale Nekrosen des Pankreas mit segmentaler oder diffuser Parenchymfibrose. Ein früher Hinweis sind entzündliche Veränderungen in den Pankreasgangseitenästen. Weiterhin kann es zu Gangunregelmäßigkeiten des Ductus Wirsungianus mit Stenosen und Dilatationen bis hin zu einem perlkettenartigen Aspekt, in extremen Fällen zu einem Verschluss durch Stein oder Strikturen kommen. Häufig entstehen Pankreasgangsteine, entzündliche Zellinfiltrationen, Verkalkungen des Parenchyms und Pseudozysten (75).

Zu den möglichen Ausfällen der Drüsenfunktion, meistens im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, gehören eine zunehmende Einschränkung der exo- und endokrinen Leistung des Pankreas, d.h. eine verminderte Pankreasenzym- und Insulinproduktion.

Klinisch äußern sich diese Funktionseinbußen durch eine Maldigestion von Fettsäuren, d.h. Steatorrhoe und/oder einer pathologischen Glukosetoleranz oder manifester ein Diabetes mellitus. Diese Prozesse sind nur eingeschränkt reversibel und, einmal in Gang gesetzt, auch bei Beseitigung der auslösenden Ursache nur schwer aufzuhalten.

Es besteht keine oder nur eine schwache Korrelation zwischen klinischen, morphologischen und funktionellen Parametern in der Frühphase der Erkrankung. Das bedeutet, dass die durch bildgebende Verfahren diagnostizierten strukturellen Veränderungen des Parenchyms und des Pankreasganges zwar Rückschlüsse auf den Schweregrad der histologischen Entzündung, nicht jedoch unbedingt auf den Schweregrad der Klinik in punkto Pankreasfunktionsausfällen zulassen.

Im weiteren Entzündungsverlauf kommt es in vielen Fällen zu einer Pankreasgangobstruktion, bei der Pankreasgangsteine und / oder Pankreasgangstrikturen ein Abflusshindernis darstellen und somit einen Aufstau des Pankreassekretes mit resultierendem Pankreasganghochdruck bewirken. In Folge kommt es zu einem Übertritt des Sekretes in das Parenchym. Die Entzündung des Pankreas ist also durch die Selbstandauung der von der Drüse selbst produzierten Enzyme gekennzeichnet.

Das bei 85% der Patienten im Vordergrund stehende Leitsymptom der chronischen Pankreatitis ist der intensive dumpfe Bauchschmerz. Zumeist wird der Schmerz im Epigastrium mit einer gürtelförmigen Ausstrahlung in den Rücken lokalisiert.

Fettstühle sind bei etwa 15 % bis 20 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis als Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums mit ausgeprägter Malassimilation festzustellen, ein Diabetes mellitus bei ca. 15% der Patienten (63). Mit dem Auftreten einer pankreatogenen Steatorrhoe ist nach 2-20 Jahren nach der Manifestation eines Diabetes mellitus zu rechnen, der seinerseits 5-10 Jahre nach den ersten Schmerzattacken folgt (63).

2.2. Epidemiologie:

Die chronische Pankreatitis tritt besonders häufig in den westlichen Industrienationen auf, wo sie überwiegend durch gesteigerten Alkoholkonsum verursacht wird (euro-amerikanische Form). In Ländern der Dritten Welt ist die chronische Pankreatitis mit einer Malnutrition assoziiert (afro-asiatische Form).

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis nimmt zu: Wurde für das Jahr 1960 noch eine Inzidenz von einem Patienten / 100.000 Einwohner geschätzt, so waren es in den achtziger Jahren bereits zehn / 100.000 Einwohner. Ein zentraler Aspekt für diese Entwicklung stellt sicherlich der zunehmende Alkoholkonsum dar. Allein der Bierkonsum der deutschen Bevölkerung liegt pro Kopf bei über 150 l/Jahr.

Schätzungen zufolge sind weltweit ca. 40 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen. Dabei handelt es sich überwiegend um Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt in der 4.-5. Lebensdekade. Im Vergleich zur Restbevölkerung ist die Mortalität der chronischen Pankreatitis nach 10-jährigem Verlauf um den Faktor 6,3 erhöht, d.h. die 10-Jahres-Überlebensdauer beträgt beim durchschnittlich 46 Jahre alten Patienten 79%, die 20-Jahres-Überlebensrate nur 45% (60).

2.3. Ätiologie:

1.) Alkohol:

In den Industrienationen sind über 80% der chronischen Pankreatitiden auf einen chronischen Alkoholabusus zurückzuführen. Die alkoholische Pankreatitis manifestiert sich gewöhnlich gegen Ende der 4. Dekade. Wahrscheinlich aufgrund der veränderten Trinkgewohnheiten in der Bevölkerung kommt es zunehmend früher zu ersten klinischen Symptomen und zur Diagnosestellung. Das Intervall zwischen Beginn des Alkoholkonsums und der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung beträgt im Mittel 17-18 Jahre bei Männern und 10-12 Jahre bei Frauen. Die konsumierte Alkoholmenge beträgt regelmäßig

über 80g / Tag, in den meisten Fällen mehr als 150 g / Tag. Bei Frauen, die ca. 15-20% der Patienten ausmachen, führt eine niedrigere Menge von Alkohol bereits nach kürzerer Zeit zur Erkrankung (28).

Bei der Entwicklung der chronischen Pankreatitis ist offensichtlich nur die Alkoholmenge, nicht aber die Art des Alkohols (Schnaps, Wein oder Bier) oder die Tatsache, ob regelmäßig oder periodisch getrunken wurde, relevant (28). Trotz Alkoholkarenz kann die chronische Pankreatitis weiter fortschreiten. Bei 45% der Autopsien asymptomatischer Alkoholiker können Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis gefunden werden, dies ist eine 40-50 mal höhere Rate als bei Nichttrinkern. In diesen Zusammenhang fügt sich die Beobachtung ein, dass bis zu 54% der asymptomatischen Alkoholiker einen pathologischen exokrinen Funktionstest aufweisen.

Das Risiko eine chronische Pankreatitis zu entwickeln steigt mit der Dauer und Menge des Alkoholabusus (35). Gleichwohl entwickeln nur etwa 10-15% der "harten" Alkoholiker (150-200 ml/Tag 40%iger Alkohol) eine chronische Pankreatitis (35). Die genetische Prädisposition sowie die Rolle der Ernährung sind dabei weitgehend unbekannt.

Vier Gründe sprechen für eine genetische Prädisposition:

- Etwa 90% der Alkoholiker entwickeln keine chronischen Pankreatitis, unabhängig vom Trinkrhythmus und der Art des Alkohols (89).
- selbst bei Alkoholikern mit übermäßigem Alkoholkonsum ist die Kombination einer Leberzirrhose mit der chronischen Pankreatitis sehr rar (90).
- Auch entwickeln nicht alle Patienten mit rezidivierender alkoholbedingter Pankreatitis das Vollbild einer chronischen Pankreatitis (3).
- Statistisch kann zudem keine "Alkoholschwelle" für das Risiko, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln, eingegrenzt werden. Dies wird auf eine unterschiedliche, genetisch determinierte individuelle Empfindlichkeit jedes Einzelnen gegenüber Alkohol zurückgeführt (28).

Bei chronischer Pankreatitis toxischer Genese wird die exokrine Insuffizienz nach 5-6-jähriger Krankheitsdauer manifest, bei nicht-toxischer Genese hingegen nach 8-10 Jahren.

In der Literatur umstritten ist nach wie vor die Frage, inwieweit eine Fehlernährung (zu viel Protein oder Kalorien) für die chronische Pankreatitis prädisponieren soll (34).

Insgesamt wird den Wirkungen von Alkohol, Eiweiß und Fett eine additive Wirkung in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis zugesprochen (32). Verschiedene Autoren fanden allerdings keinen statistischen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum einerseits und einer eiweiß- und fettreichen Ernährung andererseits (62,71).

2.) Idiopathisch:

Bei etwa 30% der Patienten mit chronischer Pankreatitis ist kein Grund für die Krankheitsentstehung ersichtlich. Diese Form der Pankreatitis unterscheidet sich sowohl im Verlauf als auch epidemiologisch von der äthyltoxischen Pankreatitis, so dass es sich um unterschiedliche Entitäten handeln dürfte (31). Es wird von einigen Autoren angenommen, dass bei diesen Patienten wohl geringe Mengen an Alkohol in Kombination mit einer Hypersensitivität Alkohol gegenüber eine Rolle spielen.

Die Patienten mit idiopathischer Pankreatitis sind häufig junge Patienten. Die Altersverteilung ist zweigipflig: Der erste Gipfel liegt zwischen 15-30 Jahre, der zweite zwischen 60-70 Jahren.

Unter diesen Patienten sind Männer und Frauen gleichmäßig betroffen. Die Erkrankung setzt also häufig im früheren Lebensalter ein, in ihrem weiteren Verlauf wird jedoch die endokrine und exokrine Insuffizienz später als in den anderen Patientengruppen klinisch manifest (89).

3.) Familiär:

Die chronische Pankreatitis wird durch einen autosomal-dominanten Erbgang mit einer Penetranz von 80% vererbt. 80% der Betroffenen entwickeln die ersten Symptome schon vor dem 20. Lebensjahr. Als pathogenetischer Mechanismus wird ein Defekt des Trypsin-Inaktivations-Systems angenommen. Dadurch kommt es zur Autodigestion des Pankreas durch Trypsin (61B).

4.) Tropisch:

In Indien, Indonesien und verschiedenen zentral- und südafrikanischen Ländern ist die chronische Pankreatitis eine Krankheit der jungen Menschen. Wie bei der idiopathischen Pankreatitis sind Frauen und Männer ebenfalls gleich häufig betroffen. Es gibt keinen Zusammenhang mit einem Alkoholabusus. Diese Form der chronischen Pankreatitis ist trotzdem durch ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen wie bei der alkoholischen Pankreatitis gekennzeichnet. Ein wesentlicher Aspekt ist sicherlich eine Mangelernährung sowie Toxine aus tropischen Früchten (z.B.: Cassava). Schon im Kindesalter kommt es bei diesen Patienten zu einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz des Pankreas. Das sonst klassische Leitsymptom des Oberbauchschmerzes steht dabei im Hintergrund. Obwohl auch andere Regionen mit ähnlicher Kalorien- und Proteinaufnahme existieren, ist die Prävalenz der chronischen Pankreatitis regional sehr unterschiedlich (34).

5.) Hyperparathyreoidismus:

10-15% der Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf eine akute Pankreatitis. Aufgrund der guten Kontrollmöglichkeiten des Serumkalziumspiegels und der im allgemeinen frühen Erstellung der Diagnose nimmt die Pankreatitis sehr selten einen chronischen Verlauf. (61B).

6.) Trauma:

Ein stumpfes oder spitzes Trauma kann zu einer Verletzung des Pankreas mit entzündlicher Komponente führen. Sehr selten kommt es zu einer chronischen Verlaufsform der Pankreatitis.

7.) Pankreas divisum:

7-8% der europäischen Bevölkerung haben ein Pankreas divisum. Da nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit Pankreas divisum eine chronische Pankreatitis entwickeln, ist das Pankreas divisum als Ursache für die chronische Pankreatitis umstritten (10,16).

Argumente für das Pankreas divisum als mögliche Ätiologie sind:

- In histologischen Studien beschränkte sich eine chronische Entzündung des Pankreas auf den dorsalen Teil der Drüse
- Einige Studien haben ferner gezeigt, dass die Symptomatik sich nach endoskopischer oder chirurgischer Dekompression des dorsalen Ganges verbessern (53).

Als Ursache für eine chronische Entzündung komme also ein erhöhter Druck des dorsalen Pankreasganges durch die relativ zu enge Papilla minor in Frage, da sich bei Pankreas divisum der Großteil des Pankreassekretes über die Papilla minor entleert.

Etwa ein Drittel der Patienten mit Schmerzen bei Pankreas divisum und Pankreatitis profitieren von der endoskopischen Therapie (z.B.: EPT der Papilla minor).

Dagegen führt eine endoskopische Behandlung bei Patienten mit Schmerzen jedoch ohne morphologische Entzündungszeichen nicht oder nur selten zu einer Schmerzreduktion (35).

8.) Biliär:

Im Gegensatz zur alkoholischen Pankreatitis zeigt die biliäre Pankreatitis infolge guter therapeutischer Interventionsmaßnahmen keinen Progress zur chronischen Verlaufsform. Die meisten Studien zeigen, dass Gallensteine bei Pankreatitispatienten im Vergleich zu gesunden Personen gleichen Alters und Geschlechtes in gleicher Prävalenz auftreten.

9.) Seltene Formen:

Als sehr seltene Ursachen der chronischen Pankreatitis sind ein primärer Karzinoidtumor des Pankreas, eine Wegener-Granulomatose und eine Mukoviszidose beschrieben worden (48). Dabei handelt es sich um obstruktive Pankreatitiden.

2.4. Pathogenese:

2.4.1 Entzündungspatogenese

Die chronischen Pankreatitiden unterschiedlichster Ätiologie haben die narbige Schrumpfung und Obstruktion des Ductus Wirsungianus gemeinsam, in manchen Fällen mit einer nachgeschalteten Gangdilatation. Die Obstruktion wird - unabhängig von der Ätiologie - durch entzündlich-narbige Strikturen, durch Pankreasgangsteine, durch eine Kombination aus beidem oder durch einen Pankreastumor verursacht. Der durch die Obstruktion entstandene erhöhte Druck im Pankreasgang wird als eine der Hauptursachen für die Schmerzentstehung bei chronischer Pankreatitis verantwortlich gemacht.

Eine seit langem bekannte, immer noch aktuelle Theorie der Marseille-Schule, die sogenannte "small-duct-Theorie" aus den siebziger Jahren der Arbeitsgruppe um Sarles beschreibt folgende Reihenfolge bezüglich der Pathogenese der chronischen Pankreatitis:

- Intraduktale Präzipitate - in den kleinen Nebengängen beginnend- sind Ausdruck einer entzündlichen Primärreaktion und somit als Verursacher der Pankreasgangobstruktion anzusehen.
- Die entstandene Obstruktion selbst sei die Ursache für die progrediente Organschädigung (74,75).

Die anfängliche Entstehung von Präzipitaten verursache Epithelverletzungen und sekundär periduktale Entzündungen, die zu Fibrose und zu Stenosen führen. Diese Hypothese wird durch die Entdeckung gestärkt, dass verletzte Gangzellen das "transforming growth factor- β ", ein Zytokin für die Fibroseentstehung produzieren.

Ob jedoch die Pankreasgangsteine die Entzündung über einen Sekretstau verursachen, oder sie sich im Verlauf der Entzündung erst bilden ist heute noch Gegenstand der Diskussion. Fest steht jedenfalls, dass bei Belassen von Pankreasgangsteinen die Steine die Schmerzen und vermutlich auch die entzündliche Aktivität unterhalten. Pankreasgangsteine sind also einerseits Folge einer chronischen Pankreatitis, können andererseits aber auch eine Pankreatitis verursachen, v.a. wenn die Steine sich vor oder hinter entzündlichen Stenosen befinden.

Normalerweise kann der durch Steine und/oder Strikturen entstehende "Ganghochdruck" in gesundem Gewebe durch die Compliance des Parenchyms kompensiert werden. Bei der chronischen Pankreatitis allerdings geht die Compliance früh durch die zunehmende Fibrosierung verloren. Allerdings gibt es nur wenige und widersprüchliche Daten zur intraduktalen Druckerhöhung bei der chronischen Pankreatitis. Die auf das Parenchym übertragene ductale Hypertension bewirkt, insbesondere während der Sekretion, einen verminderten Blutfluss und damit eine Ischämie, sicherlich einer der Faktoren für die Schmerzentstehung.

Rezidivierende Ischämien haben zusätzlich negative Auswirkungen auf die endo- und exokrine Funktion. Für eine frühzeitige therapeutische Druckentlastung durch Stenting und/oder Steinentfernung zur Drucksenkung spräche also nicht nur die Schmerzerleichterung, sondern auch die mögliche Konservierung der Funktion. Manche Autoren sind der Meinung, dass frühes Stenting die exokrine Funktion verbessert (69,84); dies ist jedoch nicht durchgehend belegt.

Die histologischen Veränderungen der chronischen Entzündung (periductale und perilobuläre Fibrose mit Monozyten-Infiltration und diffuse Atrophie des azinären Parenchyms) können auch nach Behebung der Obstruktion fortschreiten (35).

2.4.2 Lithogenese

Der Mechanismus der pankreatischen Lithogenese ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Sicher kann jedoch festgestellt werden, dass bei alkoholischen Pankreatitispatienten die Proteinquantität und -zusammensetzung des Pankreassaftes im Gegensatz zu Gesunden differiert.

Intravenös verabreichter Alkohol führt beim Menschen zu einer Hemmung der Bikarbonat- und Proteinsekretion des Pankreas. Bei einem chronischen Alkoholismus ändert sich jedoch die Reaktionsweise des Pankreas auf den Alkohol: Aus der initialen Hemmung wird eine erhöhte basale Enzymsekretion und eine damit verbundene Erniedrigung der Volumen- und Bikarbonatsekretion des Pankreas. Die aufgrund des chronischen Alkoholkonsums aufgetretenen Veränderungen der Pankreassaftzusammensetzung führen zu einer Zunahme der Sekretviskosität. Durch die Übersättigung des Sekretes mit Proteinen bilden sich bereits im Frühstadium der Erkrankung nur mikroskopisch nachweisbare fibrilläre Präzipitate, kleine Proteinkomplexe. Sie stellen die Matrix für die bei der Anlagerung von Kalziumkarbonat entstehenden Konkrementen dar (41). Diese Eiweißpräzipitate entstehen überwiegend in den kleinen Gängen und bewirken eine fokale Gangobstruktion mit Atrophie der vorgeschalteten Azini. Die absterbenden Azinuszellen selbst induzieren die entzündliche Reaktion. Das untergehende Parenchym wird durch Bindegewebe ersetzt.

Folgende Komponenten sind bei der Analyse des Pankreassekretes bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zu beobachten:

- ein erhöhter Trypsinogenspiegel mit dadurch verändertem Trypsinogen-Trypsin-Verhältnis,
- ein erniedrigter Zitrat Spiegel bei Alkoholikern mit und ohne chronische Pankreatitis:
Zitrat ist ein Kalziumchelator, bei erniedrigtem Zitratgehalt wird somit weniger Kalzium gebunden.
- eine erhöhte azinäre Sekretion von ionisiertem Kalzium
- eine erniedrigte Lithostatin-Produktion.

Lithostatin hält das Pankreassekret in Lösung. Calciumcarbonat, welches zu 95% die Bestandteile der Pankreasgangsteine darstellt (die restlichen Bestandteile sind Proteine und Polysaccharide), wird durch das in den Azinuszellen gebildete Lithostatin S, einem Kalziumstabilisator, im Ausfällen verhindert. Damit wird der Entstehung von unlöslichen Kalziumsalzen aus Kalziumkarbonat vorgebeugt.

- erhöhtes Vorkommen von Lithostaninen , ein Glykoprotein, welches in Pankreasgangsteinen und auch in Nierensteinen vorgefunden wird (89).

Das Lithostatin H2 entsteht nach Hydrolyse neben Lithostatin H1 aus Lithostatin S.

Bei Alkoholabusus herrscht eine erhöhte Trypsinaktivierung, dadurch durch eine zusätzlich erhöhte Hydrolyse des Lithostatins S durch Trypsin ein erniedrigtes Lithostatin-Vorkommen.

Neben der Präzipitation aufgrund eines erhöhten Proteinanteils im Pankreassaft von Alkoholikern, ist für den Mechanismus der Steinentstehung zudem eine erhöhte Viskosität des Pankreassaftes aufgrund von frühzeitigen Enzymaktivierungen mit daraus durch übermäßiger Hydrolyse resultierendem erniedrigten Lithostatin. bei gesichert verändertem Trypsinogen-Trypsin-Verhältnis vorstellbar.

2.4.3 Schmerzpathogenese

Schmerzen sind ein wichtiges Kennzeichen der chronischen Pankreatitis, insbesondere während eines akuten Schubes. Zwischen den Schüben kann ein Patient schmerzfrei sein. Beobachtet wird aber auch eine andauernde Schmerzsymptomatik ohne erkennbare Entzündungsaktivität.

Der Druck im Pankreasgang ist unabhängig von der Ätiologie der Entzündung und unabhängig von einer eventuell vorliegenden Pankreasgangerweiterung meistens erhöht. Intraoperative Messungen im Pankreasgang haben eine enge Beziehung zwischen Pankreasgangdruck und Schmerzpegel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis gezeigt. Endoskopische Messungen haben dagegen zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt.

Der mit dem erhöhten Gang- und Parenchymdruck einhergehende reduzierte Blutfluss, mit resultierender Ischämie, spielt eine pathogenetische Rolle bei der Schmerzentstehung (53).

Eine Schmerzerleichterung nach Druckentlastung stellt auch den zentralen Aspekt für die endoskopische Therapie, durch Senkung des Druckes im Ductus Wirsungianus dar.

Die Pathophysiologie der Schmerzentstehung ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Entzündungsmediatoren spielen wohl in der Frühphase der Erkrankung eine Rolle: Schmerzmediatoren wie Substanz P oder Calzitonin-Gen-assoziiertes Peptid wurden identifiziert (35).

Histologische Untersuchungen zeigen außerdem Pankreatitis-assoziierte Neuritiden mit proliferierten unmyelinisierten Nervenfasern und Monozyteninfiltrate, die die Nervenfasern umgeben. Eine interessante Beobachtung ist die Korrelation des Schmerzpegels mit der perineuralen eosinophilen Infiltration des

Pankreasgewebes, eine Erhöhung der Anzahl und Größe der Pankreasnerven, sowie eine Unterbrechung der Nervenscheiden, die die Nervenfasern für schädigende, irritierende Noxen zugänglich macht (34).

2.5. Klinik:

Das klinische Erscheinungsbild der chronischen Pankreatitis ist relativ einheitlich und variiert nur geringfügig, je nach Krankheitsschwere und Ätiologie. Das bei 80-90% der Patienten auftretende Leitsymptom ist der Oberbauchschmerz, der bei idiopathischer Pankreatitis nur in etwa der Hälfte der Fälle auftritt (4,52). Bei diesen Patienten können Fettstühle, eine Gewichtsabnahme oder ein Diabetes mellitus als Folge der Parenchymdestruktion im Vordergrund stehen (89).

Patienten mit chronischer Pankreatitis können die gleiche Klinik wie bei einer akuten Pankreatitis bieten. Die Schmerzen können dabei ein chronisches oder intermittierend-rezidivierendes Auftreten haben. Sie fehlen nur in seltenen Fällen. Obwohl es sich nach der klassischen Beschreibung der Schmerzlokalisierung um einen gürtelförmigen Oberbauchschmerz handelt, ist das Schmerzmuster oft atypisch; das Schmerzmaximum kann sowohl im rechten oder linken oberen Quadranten, als auch diffus über den gesamten Oberbauch verteilt sein; er kann sich sogar gelegentlich in Brust oder Flanken projizieren. Charakteristischerweise handelt es sich um einen tiefen, persistierenden oder intermittierenden Schmerz. Er ist meist nahrungsabhängig (nach Pankreasstimulation) und erfährt eine Verschlimmerung nach Alkoholkonsum. Der Schmerz ist oft so intensiv, dass Analgetika (auch Morphinderivate) benötigt werden (91).

Häufig kann es zu einem Gewichtsverlust bei nahrungsabhängigen Schmerzen und eine dadurch bewirkte Nahrungsverweigerung des Patienten kommen. Eine durch die exokrine Pankreasinsuffizienz verursachte Reduktion des duodenalen Lipaseoutputs auf etwa 10% der Norm, bewirkt eine Maldigestion von Fettsäuren aus der Nahrung. Klinisch äußert sich dies durch Fettstühle (Steatorrhoe) und weitere Gewichtsabnahme. Trotz der Maldigestion kommt es überraschend selten zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Die exokrine Insuffizienz ist bei 40% der Patienten innerhalb der ersten 4 Jahre, bei 60% innerhalb von 6 Jahren und bei 90% innerhalb von 10 Jahren nach Krankheitsbeginn nachweisbar.

Ein Diabetes mellitus manifestiert sich deutlich verzögert im Vergleich zur exokrinen Pankreas-Insuffizienz. Durch die Einschränkung der endokrinen Pankreasfunktion entwickelt sich eine pathologische Glukosetoleranz. Gerade in Bezug auf die Diabetes mellitus-Inzidenz belegen Studien wie die von Amman, dass mit fortschreitender Erkrankungsdauer der Anteil der Patienten mit Glukosestoffwechselstörungen steigt: Die Prävalenz einer Glukosestoffwechselstörung betrug 75% bei 145 Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 5,7 Jahren unter rein

konservativer Therapie (5). Eine schlechte Diabeteseinstellung kann überdies die Gewichtsabnahme noch verstärken.

Eine entzündungsbedingte Pankreaskopfschwellung mit Kompression des distalen Ductus choledochus, welche im Rahmen eines akuten Schubes der chronischen Pankreatitis oder einer chronisch-inflammatorischen Reaktion des intrapankreatischen Gallenganges selbst, seltener durch eine Pankreaskopfzyste auftreten kann, führt zu einer Cholestase bis hin zum Ikterus.

Im Gegensatz zur rezidivierenden akuten Pankreatitis sind die Serumlipase- und Amylasewerte bei der chronischen Pankreatitis nicht erhöht.

2.6. Komplikationen der chronischen Pankreatitis:

Für den Verlauf der chronischen Pankreatitis ist neben der Schmerzsymptomatik vor allem auch das Auftreten von Komplikationen von entscheidender Bedeutung. Die häufigsten Komplikationen sind Pankreaspseudozysten. Sie bilden sich deutlich seltener als bei der akuten Pankreatitis spontan zurück.

Viele Komplikationen erfordern interventionelle Maßnahmen, so zum Beispiel eine durch einen entzündlichen Pankreaskopftumor verursachte Duodenalstenose wie auch eine Kompression der V. portae oder V. lienalis mit konsekutiver portaler Hypertension bis hin zur Varizenblutung

Für die Betreuung der Patienten mit chronischer Pankreatitis ist außerdem die erhöhte Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf ein Pankreaskarzinom zu entwickeln wichtig. Auch muss das Risiko einer Medikamentenabhängigkeit durch regelmäßige Analgetikaeinnahme bedacht werden.

3 DIAGNOSTIK:

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis erfordert den Einsatz mehrerer klinischer, funktioneller und morphologischer Untersuchungsmethoden. Nahezu alle bildgebenden Verfahren sind eher treffsicher in der Diagnostik der mittelschweren bis schwergradigen Form der Erkrankung. Probleme kann die Frühdiagnostik der chronischen Pankreatitis bereiten.

Das Hauptaugenmerk bei der Diagnostik während eines akuten Schubes der chronischen Pankreatitis liegt vor allem anfangs auf der Unterscheidung zwischen einer akut-ödematösen und einer

nekrotisierenden Pankreatitis, da die nekrotisierende Form i.a. klinisch schwerer bis hin zur Intensivpflicht verläuft.

Bei der chronischen Verlaufsform kann die Unterscheidung einer fokalen Entzündung und eines Pankreaskarzinoms erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Pankreaskarzinome können anfangs symptomarm verlaufen, später jedoch die Klinik einer chronischen (möglicherweise auch akuten) Pankreatitis bieten.

- Labor: Die Bestimmung der Lipase ist zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis nicht verwertbar, da die Werte im allgemeinen nur bei akuten Exazerbationen erhöht sind. Im fortgeschrittenen Stadium kann die Lipase trotz vorhandener Symptomatik im Normbereich bleiben ("ausgebranntes Pankreas").

- Die Oberbauchsonographie als einer der ersten apparativ-diagnostischen Schritte bei Oberbauchbeschwerden ist aufgrund der oft schlechten Darstellbarkeit des gesamten Pankreas nur begrenzt anwendbar. Ein dilatierter Pankreasgang, Pankreasgangsteine, Parenchymverkalkungen, Veränderungen der Organgröße, Änderungen der Binnenechostruktur, Erweiterungen der Gallen- bzw. des Pankreasganges oder Pseudozysten können bei guten Sichtverhältnissen sonographisch diagnostiziert werden.

- Die Computertomographie liefert wertvolle Informationen über die Form und Struktur des Pankreas; moderne Techniken wie Spiral- oder Doppelspiral-CT erhöhen die Treffsicherheit. Zur Unterscheidung einer ödematösen von einer nekrotisierenden Pankreatitis oder Erkennung von Pseudozysten und deren topographischer Zuordnung ist nach wie vor die Computertomographie das diagnostische Mittel der Wahl. Weniger eindeutig erweist sich die Computertomographie allerdings bei der Unterscheidung einer chronischen Entzündung mit z.B. aufgetriebenem Pankreaskopf ohne klar abgrenzbaren Organkonturen von einem Pankreaskarzinom.

- Als Goldstandard in der morphologischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis hat sich die ERCP erwiesen. Der Wert der ERCP besteht allerdings neben der zur Diagnoseerstellung, v.a. in der Möglichkeit, interventionell-therapeutisch tätig zu werden (89). Sie kann in Zukunft wohl durch die Magnetresonanz-Chol-Pankreatographie (MRCP) ersetzt werden (80). Anfängliche Hoffnungen, dass mit der ERCP auch ein Pankreaskarzinom sehr früh diagnostiziert werden kann, haben sich nicht erfüllt. Wenngleich die ERCP die besten Hinweise zur Differentialdiagnose chronische Pankreatitis-Pankreas-Ca liefert, gibt es auch hier Überlappungen. Leider können in solchen Fällen durch endoskopisch durchgeführte zytologische Materialuntersuchungen aus dem Pankreasgang bei Malignitätsnachweis nur dann verlässliche Angaben über die Dignität der Veränderung gemacht werden, wenn das Ergebnis positiv ausfällt. Die meisten Patienten, bei denen dann auf endoskopischem Wege ein Pankreas-Ca festgestellt wird, sind zu diesem Zeitpunkt schon inoperabel.

Eine chronische Pankreatitis führt zu eindeutigen morphologischen Veränderungen des Pankreasganges in der ERCP und in der MRCP. Die Erfassung sekundärer Veränderungen am Gangsystem liefert indirekt Informationen über entzündliche Parenchymveränderungen. Früh können bereits erste Veränderungen an den Seitenästen festgestellt werden. Dabei korrelieren die radiologischen Veränderungen nicht mit einer eventuellen klinischen Funktionseinschränkung (10-15% der Patienten mit unauffälligen ERCP-Befunden haben ein-geschränkte Funktionstests, 25% der Patienten mit Gangveränderungen haben keine Funktionseinschränkungen). Die ERCP erfasst charakteristisch-entzündliche Gangveränderungen mit 90%iger Sensitivität und Spezifität.

Kennzeichen der chronischen Pankreatitis in der ERCP sind:

- Kaliberschwankungen des D. Wirsungianus
- Stenosen, Gangdilataationen und -verplumpung
- Pankreasgangsteine
- Strukturveränderungen an den Nebengängen
- Parenchymkalzifizierungen in der Leeraufnahme
- Pseudozysten

Die ERCP gibt darüber hinaus wichtige Hinweise zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einem Pankreaskarzinom. Als Hinweis auf ein Pankreaskarzinom muss z.B. immer ein Pankreasgangabbruch angesehen werden. Neben der Darstellung des Bauchspeicheldrüsenganges ermöglicht die ERCP des weiteren eine Inspektion des Duodenums und der Papillenregion sowie die Darstellung des Ductus choledochus.

4 THERAPIE

Eine kausale und damit kurative Therapie der chronischen Pankreatitis ist bisher nicht bekannt. Die Entzündung ist trotz Beendigung des Alkoholmissbrauchs in den vielen Fällen progredient. Die Therapieziele bei der chronischen Pankreatitis umfassen die Ausschaltung von exogenen Noxen, (also Alkoholkarenz), Schmerzbehandlung, die Substitution von Enzymen bei exokriner und Insulin bei endokriner Pankreasinsuffizienz, die Behebung von Abflussstörungen bei obstruktiven Formen (endoskopisch oder operativ) und die Behandlung von Komplikationen wie beispielsweise Pseudozysten oder Duodenalstenosen.

Man kann die Behandlungsmethoden bei der chronischen Pankreatitis folgenderweise grob einteilen:

- * symptomatisch-orientierte primär konservative Therapie, d.h. Behandlung der Schmerzen, des Diabetes mellitus und der Steatorrhoe
- * endoskopisch-interventionelle Therapie zur Behebung einer Abflussstörung - sofern vorhanden-d.h. Steinentfernung und/oder Überbrückung einer Stenose
- * chirurgische Therapie nach Versagen der ersten beiden Möglichkeiten und bei Auftreten von Organkomplikationen, wobei zwischen Resektions- und Drainageverfahren unterschieden werden muss.

Die endoskopische Therapie steht nicht erst nach Versagen der konservativen Therapie an, da durch die endoskopische Therapie ein unmittelbares Abflusshindernis im Ductus pancreaticus behoben werden kann. Jeder Patient mit dem Verdacht auf eine obstruktive chronische Pankreatitis sollte zur Sicherung der Diagnose und auch zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms eine ERCP mit der Möglichkeit der gleichzeitigen endoskopischen Intervention bekommen.

Die Möglichkeiten der Bauchchirurgie sind aufgrund neuer Entwicklungen im Bereich der Endoskopie mit immer besseren Ergebnissen für die obstruktive Form der chronischen Pankreatitis in den letzten Jahren zurückgegangen. Dies gilt selbstverständlich nicht bei dringendem Malignomverdacht oder bei Vorliegen einer Duodenalstenose. Auch sind die langfristigen Ergebnisse der Stenttherapie der Pankreatitis-bedingten Gallengangsstenose nicht gut, so dass hier die biliodigestive Anastomose in Erwägung gezogen werden soll. Insgesamt stehen also bei obstruktionsbedingten Schmerzen die endoskopische oder chirurgische Drainage zur Verfügung. Besteht der Verdacht, dass die Schmerzen auch oder ausschließlich durch eine entzündliche Organschwellung bedingt sind, ist ein operatives Vorgehen im Sinne einer Resektion (Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion oder Pankreasschwanzresektion) zu wählen.

4.1. Konservative Therapieoptionen

4.1.1. Konservative Steintherapie

In der Vergangenheit wurden analog zur medikamentösen Gallensteintherapie auch Pankreassteine versuchsweise medikamentös therapiert. Dazu wurde den Patienten Zitrat und Trimethadion verabreicht. Zitrat, als potenter Kalziumcheatbildner aus der Urologie bekannt, wurde zur Verhinderung einer Kalziumkarbonat-Präzipitation versuchsweise eingesetzt. So erprobten Sahel und Sarles oral verabreichtes Zitrat an 18 Patienten und konnten nach 21 Monaten eine Größenreduktion der Steine um 21% beobachten (76).

Das Antikonvulsivum Trimethadion erhöht die Kalziumlöslichkeit. Über 32 Monate wurde es an eine andere Gruppe von 30 Patienten verabreicht: 21 Patienten (70%) hatten eine Verkleinerung oder sogar Verschwinden der Steine und eine deutliche Schmerzerleichterung. Die häufigste Nebenwirkung war

Photophobie (68B). Diese Ansätze haben sich jedoch aufgrund der eingeschränkten klinischen Relevanz und der Überlegenheit der endoskopischen Ergebnisse nicht durchsetzen können.

4.1.2. Konservative Schmerztherapie

Intermittierender oder rezidivierender Oberbauchschmerz stellt das Leitsymptom der chronischen Pankreatitis dar. Primäres Ziel der symptomatischen Therapie ist somit die Beschwerdefreiheit. In früheren Jahren war es Teil des Therapiekonzeptes, schmerzreiche Stadien der Erkrankung mit konservativen therapeutischen Methoden zu überbrücken, bis das schmerzarme Stadium (burn out) der chronischen Pankreatitis erreicht war. Neuere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass nicht alle Patienten dieses Stadium erreichen; ob der Verlust der Pankreasfunktion durch die richtige Therapie teilweise verzögert werden kann, ist umstritten.

Wegen der nutritiv-toxischen Ätiologie bei den meisten Patienten mit einer chronischen Pankreatitis liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Alkoholkarenz den Entzündungsvorgang eindämmen und zu einer Schmerzerleichterung führen wird. Dies wird in der Fachliteratur jedoch sehr unterschiedlich diskutiert. So zeigen Beobachtungen von Lankisch et al, dass von abstinenten Patienten mit äthyltoxischer Pankreatitis nach endoskopischer Therapie 52% schmerzfrei werden, während ebenfalls 37% vergleichbarer Patienten trotz fortgesetztem Alkoholkonsum Schmerzfreiheit erlangten (49). Alkoholabstinenz führt dieser Studie zufolge nur bei jedem zweiten Patienten zu einer Schmerzlinderung. In vielen anderen Studien wird die gegenteilige Meinung vertreten, wonach kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schmerzentwicklung mit oder ohne Alkoholkarenz nach endoskopischer Behandlung besteht (11,19,45,84).

Auf pharmakologischer Ebene bieten sich verschiedene Möglichkeiten der Therapie an:

* Substitution von Pankreasfermenten:

Blockierung der Pankreassaftproduktion durch eine exogene Pankreasenzymsubstitution. Bei exokriner Insuffizienz des Pankreas entsteht eine erhöhte cholezystokinin-vermittelte Pankreasstimulation, welche durch Pankreasenzymsubstitutionen durchbrochen werden kann (89).

Es hat sich gezeigt, dass am ehesten junge weibliche Patienten mit einer idiopathischen chronischen Pankreatitis von dieser Behandlung profitieren (89).

Dies gilt indes nicht für Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreatitis und klinisch manifester Steatorrhoe. Bei diesen Patienten ist keine Verbesserung durch exogene Enzyme zu erzielen (89).

* Herkömmliche Analgetika zur Schmerzbekämpfung

Die Unterscheidung zwischen peripher-wirksamen Medikamenten, wie z.B. NSAR und zentralwirksamen Morphinderivaten sowie regelmäßige oder intermittierende Einnahme können nur groben Aufschluss über die Schmerzintensität geben.

4.2. Endoskopische Therapie:

Die Anfänge der endoskopischen Therapie bei Gallen- und Pankreaserkrankungen reichen zurück bis in die siebziger Jahre. 1973 wurde die endoskopische Papillotomie der Papilla Vateri durch Demling und Classen für die Therapie der chronischen Pankreatitis eingeführt (22). Ende der Siebziger Jahre benützten erstmals Cremer et al die extrakorporale Lithotripsie, vorher nur bekannt aus der Urologie zur Fragmentierung von Nierensteinen, auch zur Behandlung von Gallen- und Pankreasgangsteinen.

Die Bedeutung der Obstruktion bei der chronischen Pankreatitis hat in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Abflussstörungen unterschiedlichster Genese, z.B. narbige Stenosen oder eingeklemmte Konkrementen im Ductus pancreaticus, führen zu akuten Attacken mit Schmerzen und Enzymentgleisungen, bis hin zu einem chronischen Krankheitsverlauf.

Durch Aufhebung der Stauung im Pankreasgang nach Beseitigung der Gangabflussstörungen können Schmerzen in vielen Fällen beseitigt und weitere Entzündungsschübe verhindert werden. Technisches Ziel der Endotherapie ist demnach eine Drucksenkung im Pankreasgang, die Überbrückung von Gangstrikturen, die Entfernung von Pankreasgangsteinen, die Entlastung von Pseudozysten sowie die Behebung einer eventuellen Cholestase bei Einengung des Gallenganges.

In erster Linie liegt das klinische Ziel der Endotherapie in der Schmerzbekämpfung und die Verhinderung weiterer akuter Schübe. Die Behebung funktioneller Einschränkungen, also der Steatorrhoe durch die Wiederherstellung eines verbesserten Sekretabflusses und des Diabetes mellitus durch Eindämmung der chronischen Entzündung ist dagegen nicht gesichert.

Zur praktischen Durchführung einer ERCP wird ein Duodenoskop mit Seitblickoptik bis in das Duodenum descendum auf die Höhe der Papilla Vateri vorgeschoben. Diese wird kanüliert und der Gallengang und/oder Pankreasgang (bei gemeinsamer Einmündung) wird mit Kontrastmittel angespritzt und dadurch unter dem Röntgenschirm sichtbar gemacht.

An interventionellen endoskopischen Eingriffen für das Pankreas stehen zur Verfügung:

- * die endoskopische Sphinkterotomie (EPT) des Gallen- und/oder Pankreasganges,
- * die Pankreassteinextraktion mittels Dormiakörbchen oder Ballon mit oder ohne
- * extrakorporale Stoßwellenlithotripsie zur Pankreassteinfragmentation (ESWL),
- * die Bougierung oder Ballondilatation von Stenosen
- * die Stenteinlage in den Ductus Wirsungianus.

Die EPT des Sphinkters Oddi wird im allgemeinen nicht nur als Voraussetzung für die Stentimplantation und Steinextraktion, sondern bei papillennahen Stenosen immer auch als therapeutischer Eingriff angesehen und wird heute in vielen Zentren routinemäßig durchgeführt. So kann offenbar die alleinige

EPT mit Aufhebung des Druckgradienten zwischen Pankreasgang und Duodenum selbst bei vorhandenen Gangstrikturen und verbliebenen Steinen zu einer klinischen Besserung führen (29,39,85,94).

Bei papillären Stenosen des Gallen- u./o. des Pankreasganges ist sie die alleinige Therapie. Technisch wird die EPT nach Kanülierung der Papille mittels kurzer Diathermiestromstößen durch eine durch das Endoskop eingeführtem Stromdraht (Papillotom) durchgeführt. Komplikationen in Form von Blutungen, Perforation, Pankreatitis oder Cholangitis treten nach EPT bei 5-8% der Patienten mit einer resultierenden Mortalität von 0,5-1% auf. Bemerkenswert ist, dass die Pankreatitisrate, die sonst bei 5-10% liegt (in einzelnen Risikogruppen wie der Sphinkter Oddi-Dyskinesie bis 25% betragen kann) bei der Endotherapie der chronischen Pankreatitis deutlich unter 5% liegt (i.d.R. 0,5-1,5%). Nach einer neueren Studie reicht die EPT des Pankreassphinkters aus; eine zusätzliche EPT des Gallengangsphinkters ist nur bei Patienten mit Pankreatitis-bedingtem Verschlussikterus nötig (68B).

Stenosen des Pankreashauptganges mit prästenotischer Dilatation, welche überwiegend im Kopfbereich gelegen sind, eignen sich gut zur interventionellen Therapie. Die Pankreasgangdrainage erfolgt in der Regel nach dem Prinzip der Seldinger-Technik auf endoskopischem Wege. Es wird ein Führungsdraht in den D. Wirsungianus vorgeschoben und über diesen die Bougierung von Stenosen mit einem Bougie oder einem Ballon nach Möglichkeit bis auf 4 oder 6 mm vorgenommen, um bei Bedarf für die Langzeitdrainage eine Plastik-Endoprothesen als Platzhalter einführen zu können. Je weitlumiger und kürzer die Stents sind, desto länger bleibt der Stent durchgängig. Beim Pankreas divisum erfolgt die Stenteinlage über die Papilla minor. Die Stentplatzierung gelingt in 90% der Fälle. Die Komplikationsrate liegt bei 7-15%, in den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Pankreatitis, Stentdislokation, oder -okklusion.

Kleine Steine können auf endoskopischem Wege mittels Ballon oder Dormiakörbchen (nach Papillotomie) entfernt werden. Bei größeren und/oder adhärenierenden Steinen muss zuvor die ESWL genutzt werden. Mit Hilfe extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie versucht man, analog zu Gallengangssteinen, eine Desintegration von Pankreasgangkonkrementen zu erreichen, um hinterher die kleineren Fragmente endoskopisch zu entfernen. In der Literatur wird in größeren Studien von einer Desintegrationsrate von nahezu 100% berichtet mit einer sofortigen klinischen Besserung bei über 60% der Patienten (19). Einige Autoren sind der Ansicht, die Behandlung von Pankreassteinen mittels ESWL sei an bestimmte morphologische Indikationen gebunden. Die besten Indikationen haben die fortgeschrittenen chronischen Pankreatitiden mit obstruktiven oder flottierenden Gangsteinen und ohne Strikturen (23).

Die Beurteilung des endoskopischen Erfolges nach endoskopischer Therapie muss unter technischen und klinischen Aspekten beurteilt werden, d.h. sofortige postinterventionelle Schmerzerleichterung und technischer Erfolg (erfolgreiche Stentplatzierung und/oder vollständige Steinentfernung). Symptomerleichterung nach Stenting ist ein Hinweis auf eine ductale Hypertension als ätiologischer

Faktor für die Schmerzen. Anhaltende Symptomerleichterung nach Stentextraktion weist auf eine effektive Drainage des Pankreasganges hin (26).

4.3. Chirurgische Behandlungskonzepte

In der Behandlung der chronischen Pankreatitis ist eine gute Kooperation zwischen Gastroenterologen und Bauchchirurgen entscheidend. In den letzten Jahren wurde die Indikation zur Drainage-Operation durch vergleichbare klinische Ergebnisse durch die Endoskopie mit eindeutig niedrigerer Mortalität-Morbidität zurückhaltender gestellt.

Die chronische Pankreatitis entwickelt sich dennoch zu einem chirurgischen Krankheitsbild, wenn neben den medikamentös schwer beherrschbaren, langfristigen Schmerzen (bis zur Medikamenten-Abhängigkeit) durch die chronische Pankreatitis Organkomplikationen entstanden sind. Ziele der operativen Therapie sind: Andauernde Schmerzfreiheit, Verminderung oder Verhinderung von Pankreatitisschüben, Beseitigung von Organkomplikationen bei weitgehender Erhaltung der endokrinen und exokrinen Funktion (77).

Im nächsten Absatz folgt eine Auflistung der Organkomplikationen dar, aufgeteilt in absolute und relative OP-Indikationen dar (8). Bei etwa 10% der Patienten mit entzündlichen Pankreastumoren ergibt sich eine Operationsindikation aufgrund der unklaren Dignität der in den bildgebenden Verfahren sichtbar gewordenen Veränderungen.

-Relative OP-Indikationen

- Schmerzen (nach Versagen der medikamentösen u./ endoskopischen Therapie)
- Pankreasgangsteine (nach Versagen der endoskopischen Therapie)
- Zysten/Pseudozysten
- Pankreasparenchymnekrosen

-Absolute OP- Indikationen

- Pseudozysten (>5 cm, wachsend, infiziert, konservativ erfolglos therapiert)
- Papillennahe Pankreasgangstenosen/Gangabbruch
- Milzkomplikationen
- Choledochusstenose (endoskopisch nicht therapierbar)
- Duodenalstenose
- Portale Hypertension, Kompression der Portalvene (wenn reversibel)
- Infizierte Pankreasnekrosen
- Verdacht auf Pankreaskarzinom (resektable Raumforderung)

Umstritten ist die relative Indikation bei chronischen Schmerzen. Therapieresistente Schmerzen sind laut Morgenroth et al dann anzunehmen, wenn morphologische Veränderungen wie Zysten oder Karzinome nicht nachgewiesen werden und fortgesetzter Alkohol- und Opiatabusus ausgeschlossen werden kann (63).

Zwei Behandlungsprinzipien stehen im Vordergrund:

- Entfernung des Entzündungsbezirkes durch Pankreaskopf- oder Linksresektion, eventuell mit gleichzeitiger Korrektur von Stenosen an Gallen- und Pankreasgang sowie am Duodenum
- Entlastung des gestauten, unter Druck stehenden Pankreasganges durch Drainageverfahren

Bei der chirurgischen Therapie haben die drainierenden Verfahren in den letzten Jahren wegen ihrer besseren Spätergebnisse in Bezug auf die Schmerzfreiheit zunehmend die radikal resizierenden Methoden verdrängt. In der resektiven Therapie nehmen dagegen Techniken mit weniger radikalem Ausmaß als die traditionelle Whipple-Operation, einen zunehmend großen Raum ein.

Es haben sich demzufolge in der operativen Therapie entsprechend den pathophysiologischen Vorstellungen drei chirurgische Verfahrensprinzipien durchgesetzt.

1.) Gangdrainierende Verfahren:

Partington-Rochelle, Pankreatikojejunostomie, Frey, OP Longitudinale Pankreatikojejunostomie-modifizierte Puestow-OP. Kandidaten dafür sind vornehmlich Patienten mit Schmerzen, ohne Pankreaskopftumor mit erweitertem Pankreasgang mit einem Durchmesser größer als 8mm. Der Gang wird in Längsrichtung eröffnet und eventuelle Steine werden extrahiert. Eine stillgelegte Jejunumschlinge wird seit-zu-seit angenäht (34). Die Mortalitätsrate ist kleiner als 4%. Über 80% der Patienten haben eine Schmerzerleichterung nach 6 Monaten, nach 5 Jahren sind es noch zwei Drittel. Chirurgische Drainageoperationen sind weniger invasiv und haben eine niedrigere Mortalität als Pankreasresektionen, zudem weisen sie eine niedrigere Insuffizienzrate auf. Das heute am meisten angewendete Verfahren ist die Seit-zu-Seit Pankreatikojejunostomie (34).

2.) Resektionen:

Lokale Resektionen bestehen in der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion oder einer in milzerhaltenden Linksresektion. Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion ist indiziert bei starken Oberbauchschmerzen und einem vergrößertem Pankreaskopf. 40-70% der Patienten haben zusätzlich lokale Komplikationen, welche die OP indizieren. Die Operation führt zu einer Resektion von 20-30% des Pankreas und vermeidet die Entfernung von Duodenum, der extrahepatischen Gallenwege und eine Teilgastrektomie. Von 448 Patienten aus einer großen Studie verstarben 4 Patienten frühpostoperativ, und 6 Patienten mussten reoperiert werden, zumeist aufgrund von Anastomoseninsuffizienzen (77).

Die segmentale Pankreatitis im Bereich des Corpus oder des Schwanzes wird heute mit einer milzerhaltenden Pankreaslinksresektion chirurgisch saniert. Im Vergleich zu Kopfresektionen kommt es bei Linksresektionen häufiger zu einer Verschlechterung der endokrinen Funktion, da der wesentliche Teil des Inselzellapparates im rezidierten Pankreaskorpus lokalisiert ist. Bezüglich der Spätletalität liegt die duodenumerhaltende Resektion mit 5% deutlich unter der Operation nach Whipple mit 24%, sowie den 29% nach einem Drainageverfahren.

3.) Die Umgehungsoperation zur Ausschaltung der Stenose von Duodenum und distalem Gallengang: Durch Anlage einer Gastroenterostomie sowie Cholezysto-Jejuno- bzw. Choledocho-Jejunostomie wird so die Stenose umgangen.

Die meisten bisherigen Publikationen über postoperative Ergebnisse zeigen, dass unabhängig von der Operationstechnik Schmerzfreiheit in bis zu 90% der Fälle über einen mehrjährigen Zeitraum erreicht werden kann.

5 VERLAUF

Die Schmerzentwicklung der Erkrankung ist nicht vorhersehbar und nur bedingt durch konservative Maßnahmen behandelbar. Die Hoffnung, dass die Schmerzsymptomatik mit dem progredienten Parenchymverlust im Verlauf der Erkrankung abnimmt (burn out) scheint sich nur für einen Teil der Patienten zu erfüllen. Im Verlauf der Erkrankung nimmt zwar die Schmerzsymptomatik ab, aber auch nach einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren hat noch mehr als die Hälfte der Patienten mit chronischer Pankreatitis unter Schmerzattacken zu leiden. Auch führt die Zunahme der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz im Verlauf der Erkrankung nicht zur Schmerzfreiheit: In einer Studie von Lankisch et al waren nach einem Langzeitfollow-up über zehn Jahren 57% der Patienten mit schwerer enzymsubstitutionsbedürftiger exokriner Pankreasinsuffizienz und 59% mit insulinbedürftigem Diabetes mellitus, entgegen früherer Behauptungen vieler Autoren, nicht schmerzfrei (49).

Amman et al beobachteten, dass bei 11% der Patienten mit chronischer Pankreatitis sich im Verlauf der Erkrankung Karzinome an anderen Organen bildeten, vor allem Mundhöhle, Lunge und Larynx, klassische Karzinome bei Alkoholpatienten (4,52). Eine weitere Beobachtung dieser Forschergruppe nach einer Langzeitstudie an 87 Patienten war, dass nur 3,8% der Patienten in unmittelbarem Bezug zur Erkrankung verstarben. Die Mehrheit der Patienten starb an Zweiterkrankungen, die nicht mit der Pankreatitis in Zusammenhang standen. In einer Studie von Schönberg et al waren 22% der Patienten mit chronischer

Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren verstorben. Die durch die Pankreatitis induzierten Komplikationen waren laut dieser Studie nur für 13% der Todesursachen verantwortlich (82).

Die häufigsten Todesursachen aufgrund der chronischen Pankreatitis selbst sind Zysten/ Abszesse, Pankreasoperationen oder diabetische Komplikationen. Unter den häufigsten Todesgründen ohne unmittelbaren Bezug zur Erkrankung finden sich Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere Infektionen oder eine Leberzirrhose.

Bei den primär schmerzlosen Formen der chronischen Pankreatitis fielen die langsamere Progredienz von exokriner und endokriner Insuffizienz in Abhängigkeit zur Krankheitsdauer auf (4,52). Nach einer Studie von Lowenfels et al fand sich innerhalb eines Patientenkollektives, von denen 46% operiert worden waren, dass das Risiko an einem Pankreaskarzinom auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis zu erkranken bei einer 10-Jahresüberlebensrate um das 1,8-fache und bei einer 20-Jahresüberlebensrate um das vierfache erhöht war (59,60).

6 PROGNOSE

Die Prognose der chronischen Pankreatitis ist unabhängig davon, ob die Behandlung konservativ oder operativ durchgeführt wird. Eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Multicenterstudie aus 6 Ländern über 2015 Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigt, dass die Letalität bei diesen Patienten um das 3,6-fache gegenüber gesunden Menschen erhöht war. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 70%, die 20-JÜR bei 45%, im Vergleich zu 93% und 65% bei Patienten mit anderen Diagnosen (59,60).

Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert:

- mittleres höheres Alter bei Erstdiagnose
- fortbestehender Alkoholkonsum: Letalitätsrisiko um das 1,6-fache erhöht
- Rauchen: Letalitätsrisiko um das 1,4-fache erhöht
- Leberzirrhose: Letalitätsrisiko um das 2,5-fach erhöht

Das Geschlecht der Patienten hat dieser Studie zufolge ebenso wenig einen Einfluss auf die Prognose wie die Unterscheidung nach Patienten mit operativer oder konservativer Behandlung. Die Komplexität der chronischen Pankreatitis mit der komplizierten Pankreasganganatomie und der multifaktoriellen Pathogenese des Schmerzes erklärt die 20%ige Versagerquote der chirurgischen und endoskopischen Therapie (78).

1. BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Wir führten eine retrospektive Studie durch, die alle Patienten einschloss, die während verschiedener Studienzeiträume in 8 an der Studie teilnehmenden Zentren eingeschlossen wurden. Die Details der Patienten in jedem Zentrum sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die gesamten Daten wurden von einem Untersucher (S.D.) erhoben, z.T. mit Hilfe von einzelnen Kollegen in den beteiligten Zentren. Die verschiedenen Zeitspannen der Untersuchung spiegeln vor allem den verschiedenen Zeitpunkt wieder, an dem die teilnehmenden Zentren regelmäßig mit der pankreatischen Endotherapie begonnen haben. Der Endpunkt des Patienten-Einschlusses war Ende 1995; 2 Ausnahmen (Zentrum B und F in Tabelle 1) begannen prospektive Studien bereits Anfang 1995 und schlossen ihre Patientenrekrutierung für die vorliegende Studie somit Ende 1994 ab.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 49 Jahre, (3-82 Jahre). Der Anteil der männlichen Patienten war 71% (658 Pat.), der weiblichen 27% (247 Pat). In fast allen Zentren überwogen deutlich die männlichen Patienten (außer in Toronto mit 55% weiblichen Patienten).

2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Das Haupteinschlusskriterium war das Vorhandensein einer schmerzhaften, chronisch-obstruktiven Pankreatitis. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit hochgradigem Verdacht oder damals schon bekanntem Pankreaskarzinom als Ursache der Pankreaspathologie. Auch Patienten mit Pankreastumoren anderer Histologien (z.B. endokrine Tumore) wurden nicht berücksichtigt. Ebenso erfolgte der Ausschluss der Patienten, wenn innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Therapie ein Pankreaskarzinom entdeckt wurde. Da festgelegt wurde, dass der minimale Nachbeobachtungszeitraum 2 Jahre betragen soll, wurden Patienten, die (aus anderen Gründen als der der chronischen Pankreatitis) weniger als 2 Jahre nach Beginn der Therapie verstarben, ausgeschlossen. An Pankreas voroperierte Patienten, sowie solche mit Mukoviszidose, anderen Tumoren und Schwangere wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Alle ERCP-Berichte der verschiedenen Studienzeiträume wurden nach chronischer Pankreatitis und endoskopischer Therapie durchgesehen. Hierbei wurden Daten zur Therapie begleitender Gallengangsstrikturen (n = 230, 23%) oder Pankreaszysten (n = 174, 17%) nicht für die vorliegende Studie berücksichtigt. 142 Patienten (14%) hatten ein Pankreas divisum und wurden via Minorpapille therapiert.

Bei den Patienten, die weniger als ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Follow-ups verstorben waren, wurde versucht, klinische Follow-up-Ergebnisse zu erhalten und diese Ergebnisse wurden in die vorliegende Analyse mit eingeschlossen. Bei allen Patienten, die verstorben waren, wurde die Todesursache und ein möglicher Bezug zur chronischen Pankreatitis oder deren Therapie herausgearbeitet.

3. STUDIENAUFBAU

Alle Patienten wurden aufgrund einer chronisch-obstruktiven Pankreatitis in einem der an der Studie teilnehmenden Zentren zur endoskopischen Diagnostik und Therapie stationär aufgenommen. Alle Patienten hatten abdominelle Schmerzen, konstant oder intermittierend, mit oder ohne Lipaseerhöhung.

Es wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten eine "klinische Bestandsaufnahme" der Patienten vorgenommen:

- * Zeitpunkt 1: klinische Ausgangssituation, initiale Art und Erfolg der endoskopischen Therapie
- * Zeitpunkt 2: klinische Situation zum Zeitpunkt des Follow-up's, nach mindestens 2 Jahren

Die Datenanalyse über den klinischen Ausgangspunkt vor der ersten endoskopischen Therapie (Zeitpunkt 1) beinhaltete auch Daten über die initiale endoskopische Therapie mit Erfolg und Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage. Retrospektiv wurden weiterhin anhand klinischer Angaben aus den Patientenakten und endoskopisch nachgewiesener morphologischen Gangveränderungen sowie aller ERCP-Befunde mit den endoskopischen Therapien dokumentiert.

Die Nachuntersuchung (Zeitpunkt 2) erfolgte nach 2-12 Jahren nach der Ersttherapie entweder durch ein Telephoninterview mit den Patienten direkt oder mit deren behandelnden Hausärzten. Es wurden neben der klinischen Situation zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der weitere Krankheitsverlauf (eventuelle Pankreasoperation, Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte in Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis) aufgenommen.

3.1 Datenerfassung Zeitpunkt 1:

Erfasste klinische Ausgangsdaten vor Ersttherapie

- Schmerzintensität (stark-mittel-schwach)
- Schmerzcharakter (konstant oder intermittierend)
- Art und Einnahmerhythmus von Analgetika (peripher -z.B.: NSAR-oder zentralwirkende- Medikamente- Morphinderivate-; konstante oder intermittierende Einnahme)

- Gewichtsverlust
- Diabetes mellitus und Therapie (Diät - orale Antidiabetika - Insulin)
- Diarrhö
- Ikterus/Cholestase
- Arbeitsunfähigkeit in Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis

Einteilung in vier ERCP-Gruppen

Für die Beurteilung des Pankreasgangbildes galten folgende Parameter:

- Vorhandensein und Anzahl der Pankreasgangstenosen (singuläre oder multiple Stenosen)
- Vorhandensein von Konkrementen

Es wurden folgende morphologischen Nebenbefunde dokumentiert:

- Pseudozysten
- Röhrenstenose des Ductus choledochus
- Pankreas divisum
- Pankreasgangabbruch

Auf der Basis der morphologischen Kriterien wurden vier ERCP-Gruppen festgelegt (Tabelle 2). Diese Gruppen wurden gesondert ausgewertet und untereinander verglichen.

Endoskopische Therapie:

Zur Durchführung interventioneller Maßnahmen wurde bei den meisten Patienten eine endoskopische Papillotomie durchgeführt. Beim Vorliegen von abflusswirksamen Stenosen oder Strikturen wurden Kunststoffendoprothesen transpapillär implantiert, nachdem die Engstellen bei einem Teil der Patienten dilatiert oder bougiert wurde.

Es wurden somit folgende Maßnahmen des initialen Eingriffes dokumentiert:

- EPT
- Stenteinlage
- Dilatation mit Ballon/Bougie
- Steinextraktion mit Ballon/Dormiakorb
- Einsatz von ESWL
- Anzahl der benötigten Endoskopien
- Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes

Folgende Komplikationen, die während der ersten 30 Tage nach Ersttherapie auftraten, wurden dokumentiert:

- Blutung nach EPT
- Pankreatitis oder subklinische Lipaseerhöhung
- Fieber
- Sepsis
- Pseudozystenblutung/-ruptur/-infektion
- Cholestase
- Stentdislokation oder -verstopfung

Einteilung des initialen endoskopischen Erfolges in Erfolgskategorien:

Wir definierten den initialen Therapieerfolg aus dem technischen Erfolg in Kombination mit einer klinischen Besserung.

Der initiale endoskopische Erfolg wurde in drei Kategorien eingeteilt:

* Vollständiger Erfolg = Kategorie 1

Erfolgreiche Dilatation (Strikturtaille aufgehoben), und/oder erfolgreiche Stentplatzierung und/oder komplette Steinentfernung, komplette KM-Drainage aus dem Pankreasgang

* Teilerfolg = Kategorie 2

Zwischen Kategorie 1 (s.o.) und 2 (s.u.)

* Kein Erfolg = Kategorie 3

Kein Effekt der Dilatation auf die Strikturen/Dilatation nicht möglich, und/oder keine Stentplatzierung möglich, und/oder keine Steindesintegration/Steinentfernung möglich, keine nennenswerte KM-Drainage aus dem Gang

3.2 Datenerfassung Zeitpunkt 2:

Follow-up

Zwischen 1997 und 2000 erfolgte eine erneute klinische Bestandsaufnahme, wobei der Verlauf der zu Studienbeginn schon vorhandenen Symptome bis zum Zeitpunkt des Follow-up's beurteilt wurde.

.

Folgende Parameter wurden erfragt:

- * gegenwärtige Schmerzsituation, (inkl. Schmerzcharakter, konstant/intermittierend)
- * Analgetikaeinnahme, (Art der Analgetika: zentral/peripher wirksam; Art der Einnahme: konstant/intermittierend)
- * Gewichtsverlauf
- * neu aufgetretener Diabetes mellitus oder Verlauf bei schon bekanntem Diabetes
- * neu aufgetretene Diarrhö oder weitere(s) Fortschreiten/Besserung bei schon bekannter Diarrhö

- * gegenwärtige Arbeitsfähigkeit
- * Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis
- * Anzahl der durchgeführten ERCP's in der Zwischenzeit
- * Operationen in der Zwischenzeit.

3.3. Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war Schmerzfreiheit oder eine signifikante Schmerzverbesserung (nur schwach ausgeprägter Schmerz) zum Zeitpunkt des Follow-ups. Dies wurde als klinischer Erfolg definiert. Was die endoskopische Therapie betraf, wurden zwei Kategorien festgelegt: 1. klinischer Erfolg bei abgeschlossener endoskopischer Therapie, und 2. klinischer Erfolg bei andauernder endoskopischer Therapie (zum Zeitpunkt des Follow-up). Patienten, die im Verlauf operiert wurden, wurden als Versager gezählt. Sekundäre Endpunkte waren: Gewichtsverbesserung, Erhaltung oder Wiedergewinnung der Arbeitsfähigkeit, Vermeidung einer Operation.

3.4. Statistische Analyse

Die Daten wurden analysiert als Mittelwerte mit Standardabweichungen oder als Mediane mit Bereichen für kontinuierliche Variable, und als relative Häufigkeiten für kategorischen Variable. Der Chi-squared Test wurde benutzt, um relative Häufigkeiten miteinander zu vergleichen. Wenn einer oder mehrere zu erwartende Cell counts unter 5 lagen, wurde der Fisher's Exact Test anstelle des Chi-squared Tests verwendet. Es wurde keine Anpassung für multiples Testing vorgenommen. Alle P-Werte, die berechnet wurden, müssen deswegen in bestätigender Art und Weise interpretiert werden. Für die statistischen Auswertungen wurde das SAS Programm, Version 6.12 (SAS Institute, Inc., North Carolina, U.S.A.) verwendet.

TABELLEN

Tabelle 1:

Details der in die retrospektive Studie eingeschlossenen Patienten aus den verschiedenen Zentren; mit zwei Ausnahmen von Zentren, die ab Anfang eine prospektive Studie begannen (B, F); endete die Patientenrekrutierung Ende 1995

Zentrum	Beginn der Pat.- Rekrutierung	Zeitraum der Studie (Einschluss)	Behandelte Patienten	Patienten mit follow-up	Alter (mittl./range)	Geschlecht männl./weibl.
A	1/86	120 Monate	320	288 (90 %)	50 (14-80)	69% - 31%
B	11/82	145 Monate	190	152 (80 %)	54 (12-82)	63% - 37%
C	2/88	94 Monate	147	111 (76 %)	50 (26-72)	83% - 17%
D	10/87	98 Monate	130	104 (80 %)	47 (14-77)	56% - 44%
E	11/89	87 Monate	101	89 (87 %)	51 (18-85)	71% - 29%
F	3/86	99 Monate	98	88 (86 %)	50 (16-78)	81% - 19%
G	11/86	109 Monate	97	83 (81 %)	48 (17-78)	76% - 24%
H	2/88	94 Monate	128	103 (75 %)	50 (22-84)	66% - 34%
Alle Zentren -	-	-	1211	1018 (84 %)	50 (12-85)	71% - 29%

Tabelle 2: Details der Einteilung in die vier ERCP-Gruppen

ERCP-Gruppen	Initialer ERCP-Befund (zur Zeit der Ersttherapie)	N (%)
G1	Dominante Gangstriktur im Kopf/Kopf-Corpus-Übergang mit prästenotischer Gangdilata-tion	398 (43,2%)
G2	Gangsteine im Kopf mit Gangdilata-tion im nachgeschalteten Pankreasgang	191 (20,7%)
G3	Kombination von G1 und G2	301 (32,7%)
G4	Komplexe Pathologie, z.B. multiple Strikturen und Steine im gesamten Gang (nicht zu 1-3 passend)	31 (3,4%)

Tabelle 3:

Datenvollständigkeit bei den Studienpatienten (n=1018=100%)

Parameter	Vollständigkeit der initialen Daten	Vollständigkeit der follow-up Daten	Patienten mit initialen <u>und</u> follow-up Daten
Schmerzen	100 %	100 %	100 %
Schmerzmedikation	85 %	85 %	76 %
Gewichtsverlust	78 %	70 %	62 %
Diabetes	85 %	85 %	85 %
Durchfälle	85 %	81 %	80 %
Arbeitsfähigkeit	75 %	86 %	74 %
OP-Rate	-	100 %	-
Krankenhausaufenthalte seit der initialen endoskopischen Therapie	-	84 %	-
Andauernde endoskopische Therapy beim follow-up	-	98 %	98 %

Tabelle 4:

Initial klinische Daten und initiale ERCP-Befunde.

Symptome	
Schmerzcharakter: konstant – intermittierend	26.7% – 73.3%
Schmerzintensität: stark – mittel – schwach	70.7% - 24.0% - 5.3%
Schmerzmedikation: dauernd – intermittierend –keine	24.1% - 47.3% - 28.6%
Schmerzmedikation	
• NSAR	39,8 %
• Narkotika	24,9 %
• Keine	25,8 %
• Nicht bekannt	9,3 %
Gewichtsverlust > 5kg	46,5 %
Durchfall	36,8 %
Gelbsucht	19,2 %
Diabetes	23,1 %
Arbeitsfähigkeit	
• Voll - partiell – nicht *	43,7% - 20.6% - 25.0%
• Pensioniert	10,7 %

Initiale ERCP-Befunde	
• Gruppe 1 (Strikture)	47,0 %
• Gruppe 2 (Stein)	17,9 %
• Gruppe 3 (beides)	31,7 %
• Gruppe 4 (komplexe Pathologie)	3,4 %

* Diese Zahl beinhaltet Patienten mit frühzeitiger Pensionierung aufgrund der Erkrankung. Die Gruppe der pensionierten Patienten (10,7%) beinhaltet nur diejenigen mit regulärer Pensionierung im Alter von 60-65 Jahren.

Tabelle 5:

Endoskopische Therapie bei den 1018 Studienpatienten. Eine Pankreasgangspinkterotomie wurde im allgemeinen durchgeführt.

	n	Dilatation*	PG Stenting	ESWL %	Sitzungen mittl. (range)	Stein- Clearance	Zahl der initialen ERCP-Sitzungen mittl. (range)
Alle Patienten	1018	19%	58%	-	-	-	2,6 (1-13)
Patienten mit Strikturen (Gruppe 1)	478	23%	72%	-	-	-	2,4 (1-13)
Patienten mit Steinen (Gruppe 2)	182	6%	23%	61%	7 (1-39)	47%	2,6 (1-10)
Patienten mit Steinen und Strikturen (Gruppe 3)	323	17%	59%	49%	6 (1-26)	45%	3,0 (1-10)
Patienten mit komplexer Pathologie (Gruppe 4)	35	43%	54%	23%	4 (1-12)	31%	2,8 (1-7)

PG=Pankreasgang * Balloondilatation oder Bougierung

Tabelle 6:

Initiale technische Erfolgsraten der endoskopischen Therapie in den verschiedenen Studiengruppen

	n	Complete Success	Partial Success	Failure	Early complications
All patients	1018	69%	19%	12%	14%
Patienten mit Strikturen (Gruppe 1)	478	72%	16%	12%	21%
Patienten mit Steinen (Gruppe 2)	182	66%	20%	14%	7%
Patienten mit Steinen und Strikturen (Gruppe 3)	323	67%	23%	10%	11%
Patienten mit komplexer Pathologie (Gruppe 4)	35	48%	29%	23%	13%

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 Gruppen in individuellen Vergleichen

Tabelle 7:

Ergebnisse des klinischen Langzeit-follow-up bei den 1018 Studienpatienten; nur die Patienten mit initialen und Follow-up-Daten (siehe Tabelle 3) sind berücksichtigt

	% der Fälle mit Symptom vor Therapie	% der Fälle mit Symptom beim follow-up		% der Fälle mit Besserung	% der Fälle mit Verschlechterung
Schmerz jeder Ausprägung	100 %	34 % (p<0,0001)		total: 93%	gesamt: 2%
• Starker Schmerz	71 %	12%		um 1 Grad: 18%	
• Moderater Schmerz	24%	31 %		um 2 Grade: 32%	
• Schwacher Schmerz	5 %	57 %		um 3 Grade: 44%	
Schmerzmedikation	76 %	23 % (p<0,0001)		73 % *	10 % *
Gewicht (G)		init. G.verlust		G.zunahme	G.verlust / keine
	G.zunahme				
	75 %	-		71 %	29 %
Durchfälle	37 %	28 % (p<0,0001)		51 %	17 %
Diabetes	23 %	37 % (p<0,0001)		8 %	21 %
Arbeitsunfähigkeit	45 %	31 % (p<0,0001)		50 % **	20 % **

* Besserung: Patienten mit initialer Schmerzmedikation, aber ohne Schmerzmedikation beim follow-up. Verschlechterung: Patienten ohne Schmerzmedikation initial, aber Schmerzmedikation beim follow-up

** Besserung: Patienten mit initial voller/partieller Arbeitsunfähigkeit, die beim Follow-up teilweise/voll arbeitsfähig waren. Verschlechterung: vice versa

Tabelle 8:

Klinische Langzeit-follow-up Ergebnisse bei den 1018 Studienpatienten in Korrelation zur Pankreaspathologie und zur weiteren Therapie (bei der andauernden endoskopischen Therapie fehlen Daten von 22 Fällen*). And./Abgeschl. ET=andauernde/abgeschlossene Endotherapie. Weitere Kommentare siehe Tabelle 6.

Schmerz- m. intensität	Alle Fälle Patienten m.	Gruppe 1 Patienten m. n=478	Gruppe 2 n=182	Gruppe 3 n=323	Gruppe 4 n=35	Patienten			
						m. Operation n=238	and. ET n=159	abgeschl. ET n=599	and. + abgeschl. ET n=758
Kein	66 %	63%	73%	66%	66%	55%	60%	72%	69%
Schwach	19 %	21%	12%	21%	26%	24%	25%	16%	18%
Moderat	11 %	11%	10%	11%	8%	15%	12%	9%	10%
Stark	4 %	5%	5%	2%	0	6%	3%	3%	3%

Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurde gefunden zwischen Fällen mit klinischem Erfolg (kein/schwacher Schmerz) zwischen den Gruppen 1-4 ($p=0.677$). Signifikante Unterschiede ergaben sich aber in der klinischen Erfolgsrate zwischen den Gruppen mit Operation, andauernder und abgeschlossener Endotherapie ($p=0.006$), vor allem zwischen Operation und abgeschlossener Endotherapie ($p=0,002$); auf der anderen Seite, waren keine Unterschiede evident zwischen Operation und andauernder Endotherapie ($p=0,187$) und zwischen abgeschlossener und andauernder Endotherapie ($p=0,282$).

Tabelle 9:

Weiterer Verlauf der Studienpatienten in Korrelation zu ihrer weiteren Behandlung; Details siehe Tabelle 8.

	Alle Patienten	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patienten mit abgeschlossener Endotherapie	n=599	57%	76%	57%	46%
Patienten mit andauernder Endotherapie zum Zeitpunkt des follow-up *	n=159	19%	5%	19%	6%
Operierte Patienten	n=238	24%	19%	24%	48%

* inkl. der Patienten mit der letzten ERCP innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Follow-up, denjenigen mit Stents in situ, und denen, bei denen weitere ERCPs geplant waren
Steine waren besser behandelbar (mehr abgeschlossene ET, weniger Ops) $p < 0,0001$, als Strikturen mit/ohne Steine

Tabelle 10:

Vergleich des Case.Mix und des Behandlungserfolgs in den verschiedenen Zentren (siehe auch Tabelle 1)

Zentrum	A	B	C	D	E	F	G	H
Case-Mix								
• Gruppe 1	35%	59%	27%	64%	60%	31%	37%	78%
• Gruppe 2	22%	3%	36%	16%	12%	36%	17%	.
• Gruppe 3	41%	38%	30%	15%	27%	32%	40%	14%
• Gruppe 4	2%	.	7%	5%	1%	1%	6%	8%
Schmerz-Besserung	97%	95%	89%	85%	91%	94%	89%	99%
Zahl der initialen endoskopischen Eingriffe (mittl.)	2,5	3,8	4,7	3,7	4,8	4,2	4,2	2,6
Patienten unter endoskopischer Therapie zum Zeitpunkt Des follow-up *	17%	27%	11%	30%	15%	9%	5%	29%
Operierte Patienten	26%	23 %	21%	21%	24%	9%	27%	31%

* inkl. der Patienten mit der letzten ERCP innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Follow-up, denjenigen mit Stents in situ, und denen, bei denen weitere ERCPs geplant waren etc.

ERGEBNISSE

1. PATIENTEN UND FOLLOW-UP

Während des Studienzeitraums wurden 1252 Patienten endoskopisch wegen einer obstruktiven chronischen Pankreatitis und Schmerzen in den 8 Zentren behandelt (s. Tabelle 1); bei 234 Patienten (19%) konnte kein Follow-up erhoben werden; dies schloss 88 Patienten ein, die mehr als ein Jahr vor Beginn des Follow-up verstorben waren und bei denen keine detaillierten Daten über den Behandlungserfolg der chronischen Pankreatitis mehr erhoben werden konnten, weder von Verwandten noch von zuweisenden Kollegen. Insgesamt waren 124 Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up verstorben, und Nachuntersuchungsergebnisse bezüglich der endoskopischen Behandlung der chronischen Pankreatitis vor ihrem Tod konnten von den restlichen 36 Patienten gewonnen werden; sie wurden in die Analyse eingeschlossen. Die o.g. 88 Patienten wurden bei der weiteren Analyse - wie schon erwähnt - nicht berücksichtigt.

Die Todesursachen waren aber für diese 88 Patienten zu erheben; sie setzen sich wie folgt zusammen: Pankreaskarzinom, das sich mehr als ein halbes Jahr nach der endoskopischen Therapie entwickelte: 24 Fälle, andere Karzinome: 21 Fälle, Leberzirrhose und ihre Komplikationen: 12 Fälle, kardiovaskuläre Ursachen: 7 Fälle, verschiedene Ursachen in den restlichen Fällen. Ein direkter Zusammenhang mit der Pankreatitis und ihren Komplikationen (einschließlich mehr Informationen "akutes Abdomen") war die Todesursache in 5 Fällen. Soweit erhebbar war keiner der Todesfälle direkt auf die endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis zurückzubeziehen.

Follow-up Daten gibt es also von 1018 der 1252 Patienten, die primär eingeschlossen worden waren, was einer Follow-up Rate von 81% entspricht. Der Zeitraum des Follow-up betrug zwischen 2 und 12 Jahren mit einem Mittel von 4,9 Jahren (59 Monaten). Bei diesen Patienten wurden die initialen klinischen Daten, die ERCP Befunde, und die initiale endoskopische Therapie analysiert. Insgesamt handelt es sich um 71% Männer und 29% Frauen mit einem mittleren Alter von 50 Jahren (Range: 18-85 Jahre). Der Schmerzcharakter war intermittierend/episodisch (sog. Typ A nach Ammann) bei 73% der Patienten und chronisch (Typ B nach Ammann) bei 27%. Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis war in 72% alkoholisch; 22% der Gesamtgruppe wurde als ideopathische chronische Pankreatitis eingestuft. Die Details der Einschluss-Zeiträume und der Follow-up-Zeiträume in den einzelnen Zentren sind in Tabelle 1 dargelegt.

Nicht in allen Fällen waren alle Daten vollständig retrospektiv aus den Akten zu erheben. Allerdings bestanden Aufzeichnungen über Schmerzen und die Durchführung einer Operation bei allen Patienten im Verlauf des Follow-up. Die Daten der anderen Parameter sowohl bei der initialen (retrospektiven) Datenerhebung wie auch im Follow-up ist in Tabelle 3 dargelegt.

2. INITIALE BEFUNDE UND ERGEBNISSE

Tabelle 4 zeigt die initialen klinischen Symptome der Patienten und die initialen ERCP Befunde vor Durchführung der endoskopischen Therapie. Fast alle Patienten hatten starke oder mäßiggradige Schmerzen und über 2 Drittel mussten eine Schmerzmedikation einnehmen. Nahezu die Hälfte hatte auch einen Gewichtsverlust zu beklagen. Das Symptom Durchfälle als Indikator für eine exokrine Pankreasinsuffizienz war retrospektiv wie auch im Patienten Follow-up nicht detaillierter zu erheben; es bestand in insgesamt über einem Drittel der Fälle. Es ist aber anzunehmen, dass hier sich nicht nur die exokrine Pankreasinsuffizienz sondern auch Durchfälle anderer Ursachen in dieser Gruppe vermischen. Knapp ein Viertel der Patienten hatte im Übrigen auch einen Diabetes.

Was die initialen ERCP-Befunde, die zur endoskopischen Therapie Anlass gaben, betrifft, so hatten nahezu 90% der Patienten Gangstrikturen und etwa die Hälfte Steine; in einem Drittel der Fälle waren beide Pathologien bei demselben Patienten vereinigt. Die Gruppe 4 (komplexe Pathologie, nicht in die anderen 3 Gruppen einzuordnen) bestand als Indikation zur endoskopischen Therapie nur sehr selten.

Die initiale endoskopische Therapie, bei den 1018 Studien-Patienten bestand i.d.R. aus einer Pankreassphinkterotomie; detaillierte Daten über eine zusätzliche Gallengangssphinkterotomie waren retrospektiv schwer zu erheben. Die Therapieverfahren im einzelnen sind in Tabelle 5 aufgelistet. So wurden 3 Viertel der Strikturen mit Stents behandelt, während die ESWL in 50-60% der Patienten mit Steinen zur Anwendung kam. Im Mittel wurden 2-3 initiale ERCP Sitzungen durchgeführt. Tabelle 6 zeigt den anfänglichen technischen Erfolg der endoskopischen Therapie in den verschiedenen Studiengruppen. Die initiale komplette Erfolgsrate lag bei über 2 Drittel. In weiteren 20% wurde ein Teilerfolg errungen. Ergebnisse waren nicht unterschiedlich zwischen den verschiedenen Gruppierungen, wie aus Tabelle 6 hervorgeht.

Frühkomplikationen ereigneten sich in etwa 10-20%. Sie traten in der Gesamtgruppe in insgesamt 13% auf und bestanden hauptsächlich aus Pankreatitis (4%), Blutungen nach endoskopischer Papillotomie (1%), Perforation (0,5%), signifikanten infektiösen Komplikationen (1%) und anderen, meistens geringfügigeren Komplikationen wie z.B. frühe Dislokation (2%).

3. PANKREASSTEINE UND ESWL

In der Untergruppe mit Pankreassteinen (n = 505), d.h. Gruppe 2 ohne, plus Gruppe mit assoziierten Strikturen, lag der initiale Therapieerfolg (vollständiger Erfolg) bei 67% für die Gesamtgruppe. Die komplette Erfolgsrate betrug bei den Patienten, die ohne ESWL behandelt wurden, 70%, die mit ESWL

und 64% in der Gruppe, die ohne ESWL behandelt wurden. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,239$). Da Steingröße und -zahl in einer substantiellen Anzahl von Fällen retrospektiv aus den Akten nicht dokumentiert werden konnte, kann die mittlere Steingröße zwischen diesen beiden Gruppen (mit/ohne ESWL) nicht verglichen werden. Es kann aber angenommen werden, dass die größeren und schwierigeren Steine mit ESWL behandelt worden sind. Wenn die Unterschiede zwischen ESWL/keine ESWL in Gruppe 2 (Steine) und Gruppe 3 (Steine plus Strikturen) getrennt betrachtet werden, liegen die Unterschiede ähnlich und wiederum nicht signifikant verschieden: In Gruppe 2 lag die Erfolgsrate insgesamt (kompletter und teilweiser Erfolg) bei 87% in der ESWL versus 81% in der nicht ESWL Gruppe ($p = 0,293$). In Gruppe 3 war der Unterschied 90% (ESWL) versus 83% (keine ESWL) ($p = 0,076$).

4. LANGZEITERGEBNISSE: ÜBERSICHT

Wie bereits erwähnt bestand die Studienpopulation aus 1018 Patienten, bei denen ein Follow-up erhoben werden konnte. Das Follow-up wurde per Telefoninterview oder in standardisierten Briefen durchgeführt und zwar mit Patienten oder ihren Angehörigen oder den zuweisenden Kollegen. Das Follow-up erfolgte im Mittel nach 59 Monaten (Range 18-144 Monate) nach Durchführung der endoskopischen Therapie.

Die Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 7 - 9 aufgeschlüsselt. Insgesamt wurde eine Schmerzverbesserung bei 93% der Patienten beobachtet. Nur 34% hatten Schmerzen im Follow-up, meistens in milder Form. Ähnliche Trends wurden für die Schmerzmedikation und den Gewichtsverlust beobachtet. 76% der Patienten hatten eine Schmerzmedikation zu Beginn der Studie, während im Follow-up dies nur noch 23% waren ($T < 0,001$). Auch hier verbesserten sich 73% der Patienten, während sich nur 10% verschlechterten.

Auf der anderen Seite verschlechterte sich die endokrine Insuffizienz der Patienten im Verlauf. Während zu Beginn der Studie 23% einen Diabetes hatten, waren dies im Follow-up 37% ($p < 0,0001$). In nur 8% verbesserte sich der Diabetes, während er sich in 21% der Patienten verschlechterte. Im Gegensatz dazu verbesserte sich die Rate von Durchfällen, was schwer zu interpretieren ist: entweder es handelt sich um einen tatsächlichen Effekt auf die exokrine Insuffizienz oder, wie bereits oben erwähnt, das Symptom Durchfall ist ein schlechter Indikator für die exokrine Insuffizienz, sondern spiegelt andere Ursachen wider. Dies kann aus den vorliegenden Daten nicht entschieden werden.

Auch die Arbeitsfähigkeit verbesserte sich in 50% der Fälle, während sie sich in 20% verschlechterte.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse in den 4 verschiedenen Gruppen aufgelistet. Hier zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen klinischem Langzeiterfolg und der initialen Gangpathologie (Steine und/oder Strikturen). Keine der Gruppen war signifikant verschieden ($p = 0,626$). Insgesamt mussten 61%

der Patienten wieder aufgenommen werden, um sich weiteren endoskopischen Therapien zu unterziehen, wobei hier die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer 28 Tage betrug (Range 1-350).

Tabelle 8 und 9 zeigen den weiteren Verlauf der Patienten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie. Hier lassen sich zunächst 3 Gruppen unterscheiden (Tabelle 8).

1. Patienten, bei denen die endoskopische Therapie zum Zeitpunkt des Follow-up abgeschlossen war (60% aller eingeschlossenen Patienten). Hier hatten 72%, 16%, 9% und 3% dieser Patienten keine Schmerzen, schwache, mittelgradige oder schwere Schmerzen. In dieser Gruppe mussten sich 29% keiner weiteren ERCP unterziehen und bei den restlichen Fällen wurden im Mittel 3 weitere ERCPs nach dem initialen Krankenhausaufenthalt (Range 1-25) durchgeführt bis die endoskopische Therapie abgeschlossen war.

2. Patienten, bei denen die endoskopische Therapie zum Zeitpunkt des Follow-up noch fortgeführt wurde. Die Therapie bestand hauptsächlich aus Stents, die sich noch in situ befanden und gewechselt oder entfernt werden mussten. Diese Gruppe bestand aus nur 59 Patienten (16% der Gesamtgruppe). In dieser Gruppe wurden im Mittel 5 ERCP Sitzungen (Range 1-42) durchgeführt. In dieser Gruppe mit andauernder endoskopischer Therapie, hatten 60% keine Schmerzen, 25% schwache Schmerzen, 12% mittelgradige und 3% starke Schmerzen zum Zeitpunkt des Follow-up.

Wenn man die Patienten mit abgeschlossener und andauernder endoskopischer Therapie zusammenzählt (1 plus 2; 76% der Gesamtgruppe), dann wurden bei 25% dieser Patienten keinen weiteren ERCPs mehr durchgeführt, während die restlichen 75% im Mittel 3 weitere ERCP Sitzungen erhielten (Range 1-42). Alle Angaben der ERCP Sitzungen beziehen sich auf den Zeitpunkt nach dem initialen Krankenhausaufenthalt.

3. Die 3. Patientengruppe besteht aus denjenigen Fällen, die sich verschiedenen Pankreasoperationen unterzogen. Hierbei handelt es sich vorwiegend um die Drainageoperationen. In diese Gruppe fielen 238 Patienten (24% der Gesamtgruppe). Hier wurden Drainageoperationen in 55% durchgeführt, Resektionen in 27% und beide Formen der Operationen in 8%. Andere Operationen, wie z.B. Zystoenterostomien (7%) machten den Rest aus. In dieser Gruppe von operierten Patienten hatten 55% keine Schmerzen, 24%, 15% und 6% schwache, mittelgradige oder schwere Schmerzen zum Zeitpunkt des Follow-up. Zwar sind die Ergebnisse in dieser Gruppe (Tabelle 8) signifikant schlechter als die bei den Patienten mit abgeschlossener endoskopischer Therapie. Es kann aber angenommen werden, dass diese Fälle eine negative Selektion darstellen, da Operationen vermutlich vor allem bei Versagen der endoskopischen Therapie durchgeführt wurden.

In dieser Gruppe hatten 21% der Patienten keine weiteren ERCPs zwischen initialer endoskopischer Behandlung und Operation (im Mittel 4 Sitzungen, Range 1-20). Allerdings muss gesagt werden, dass auch postoperativ 10% der Patienten weiterhin endoskopisch behandelt wurden.

5. LANGZEITERGEBNISSE: KORRELATIONEN

Die weitere Analyse unserer Ergebnisse zeigte folgende Korrelationen:

A) 3/4 der Patienten (73,3%) hatten initial intermittierende Schmerzen, die restlichen Fälle berichteten über chronische Schmerzzustände. Der Behandlungserfolg (komplette/partielle Schmerzfreiheit) lag bei 76% in der Gruppe mit chronischen Schmerzen und bei 88% in der Gruppe mit intermittierenden Schmerzen. Die Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

B) Der initiale technische Erfolg der endoskopischen Therapie ist in Tabelle 6 dargelegt. Wenn man den initialen technischen Erfolg mit dem klinischen Langzeiterfolg korreliert, ergibt sich folgendes Bild: In der Gruppe mit vollständigem technischen Erfolg lag der klinische Erfolg (keiner/schwacher Schmerz) bei 86%, während er bei teilweise oder fehlendem initialen Erfolg bei 85 und 77% lag. Obwohl insgesamt ein Trend für eine niedrigere Erfolgsrate in der Versagergruppe gegenüber den Patienten mit komplettem endoskopischen Erfolg zu finden war, war dieser Unterschied trotzdem statistisch nicht signifikant verschieden ($p = 0,06$).

C) Die Pankreasfunktion verbesserte sich im Gegensatz zu Schmerz- und Gewichtsverlauf nicht; vor allem nicht die endokrine Funktion, wie aus Tabelle 7 zu ersehen. In der Gruppe mit klinischem Langzeiterfolg war die Entwicklung eines Diabetes nur geringfügig geringer (15%) als in der Gruppe ohne klinischen Erfolg (22%); auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,067$).

Die exokrine Funktion (s. Tabelle 6) entwickelte sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen mit und ohne klinischen Erfolg (17% versus 16%, $p = 0,07$). Wie aber oben bereits dargelegt, halten wir das Symptom Durchfall für keinen guten Indikator der exokrinen Pankreasfunktion, da es eher mit dem Schmerzverlauf als mit der endokrinen Insuffizienz korrelierte. Tabelle 9 zeigt den weiteren Therapieverlauf in den verschiedenen Pathologiegruppen (Steine und/oder Strikturen). Insgesamt waren Steine (Gruppe 2) besser behandelbar als Strikturen (Gruppe 1 und 3), da sie einen höheren Prozentsatz von abgeschlossen endoskopischen Therapien und einen niedrigeren Prozentsatz von Operationen hatten ($p < 0,001$). In der kombinierten Gruppe (Steine plus Strikturen) dominierte offenbar die Striktur für die Prognose.

Eine Analyse der Erfolgsraten in den verschiedenen Zentren zeigte keine massive und somit klinisch relevanten Unterschiede. Allerdings waren einige statistisch signifikante Unterschiede zu erheben, die hauptsächlich wohl durch den verschiedenen Casemix zu erklären sind. Insgesamt konnte eine Schmerzverbesserung in 85 - 99% der Patienten im Langzeit Follow-up erreicht werden. Die Operationsraten waren variabler ausgeprägt (5-27%, wobei 5 der 8 Zentren Raten zwischen 15% und 27% hatten und die 3 restlichen Zentren niedriger lagen). Hieraus sind jedoch wenig Schlussfolgerungen zu ziehen.

6. LANGZEITERGEBNISSE: ZUSAMMENFASSUNG DER ENDPUNKTE

Im Langzeit Follow-up konnte das primäre Behandlungsziel in 86% der Gesamtpopulation erreicht werden unabhängig von der weiteren Form der Therapie (chirurgisch, andauernde oder abgeschlossene endoskopische Therapie). Schmerzmedikation und Gewichtszunahme gingen hiermit parallel. Da der Behandlungserfolg aber auf die endoskopische Therapie alleine bezogen war und die Chirurgie als Therapieversagen definiert war, ist diese Erfolgsrate im Rahmen einer Intention-to-treat-Analyse auf 65% zu berechnen. Nähme man nur die abgeschlossene endoskopische Therapie als Erfolg würde sich diese Rate weiter auf 62% reduzieren (d.h. operierte Patienten und solche, bei denen die endoskopische Therapie fortgeführt werden muss, würden hier als Versager definiert). Es ist aber diskutierbar, ob bei einer chronischen Erkrankung wie der chronischen Pankreatitis eine chronische und/oder wiederholte Therapie wirklich als Erst-Therapieversagen definiert werden muss.

Insgesamt war in der Gruppe der operierten Patienten eine niedrigere klinische Erfolgsrate und etwa 10% mussten weiterhin endoskopisch behandelt werden. Es muss allerdings angemerkt werden, dass diese operierten Fälle wohl vorwiegend endoskopische Therapieversager darstellten und deswegen kein direkter Vergleich möglich ist.

Schließlich muss zusammenfassend gesagt werden, dass die endokrine Pankreasfunktion durch die endoskopische Therapie nicht gebessert wurde; die Daten über die exokrine Funktion sind zu unzuverlässig, um hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven multizentrischen Studie zeigen, dass etwa 2/3 der Patienten mit obstruktiver chronischer Pankreatitis durch die endoskopische Therapie von ihren Schmerzen vollständig oder nahezu vollständig geheilt werden können. Dieser Effekt bezieht sich auf die Gesamtgruppe der Patienten, die ausschließlich endoskopisch therapiert werden und auf ein Langzeit Follow-up von im Mittel 5 Jahren. Es sollte aber festgehalten werden, dass grundsätzlich nur eine Untergruppe von Patienten mit chronischer Pankreatitis und Schmerzen für eine endoskopische Therapie in Frage kommt: Notwendige Voraussetzung ist nach allgemeiner Auffassung ein erweiterter Pankreasgang und der Nachweis einer Gangobstruktion durch eine Striktur, einen Stein oder beides; die Aussichten der endoskopischen Therapie scheinen um so besser zu sein, je weiter proximal, d.h. papillennah diese Obstruktion gelegen ist. Multiple Obstruktionen und komplexe Bilder scheinen weniger

gut zu therapieren zu sein; sie machten auch nur einen verschwindend geringen Prozentsatz in unserem Patientenkollektiv aus. In der gegenwärtigen Studie waren multiple Sitzungen der endoskopischen Therapie nötig, um das Behandlungsziel zu erreichen. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit mussten etwa 1/4 der Patienten operiert werden und es kann angenommen werden, dass diese Patienten als endoskopische Therapieversager klassifiziert werden können. Weiterhin ist zu betonen, dass die endoskopische Gangdekompression, ähnlich wie auch bei den entsprechenden chirurgischen Verfahren, lediglich eine palliative Schmerztherapie darstellt, und nicht erwarten lässt, dass der progressive Verlust der Pankreasfunktion durch die chronische Entzündung hierdurch aufgehalten werden kann.

Die gegenwärtige Studie ist eine retrospektive Analyse einer großen Zahl von Patienten, die in 8 verschiedenen Referenzzentren behandelt wurden. Neben der großen Patientenzahl ist die Langzeitnachbeobachtung eine weitere Stärke der Studie. Die grundsätzlichen Nachteile einer retrospektiven Datenanalyse sind ausreichend bekannt. Wir nehmen aber an, dass sie zumindest teilweise durch die große von eingeschlossenen Patienten ausgeglichen werden können. In einer retrospektiven Studie ist die Patientenselektion notwendigerweise vorhanden, da im vorliegenden Fall nur die Patienten nachuntersucht werden konnten, bei denen zuweisende Kollegen und die an der Studie teilnehmenden Endoskopiker eine Indikation zur endoskopischen Therapie feststellten. Es ist außerdem gut bekannt, dass retrospektive Analysen zusätzlich den Therapieerfolg meist überschätzen und auch dazu tendieren, die Komplikationsrate zu unterschätzen. Wünschenswert wären sicherlich direkte prospektive und randomisierte Vergleiche mit anderen Therapieverfahren, beispielsweise ‚Endoskopie versus konservative Therapie‘ auf der einen Seite, oder ‚Endoskopie versus Chirurgie‘ auf der anderen Seite. Solche Studien wurden in der Vergangenheit in Angriff genommen, scheiterten i.d.R. aber an einer sehr niedrigen Patienteneinschlussrate, sowohl was den Vergleich von Endoskopie und konservativer Therapie (C. Ell, persönliche Mitteilung) oder auch, wie vor Jahren versucht, den Vergleich von Endoskopie mit chirurgischer Therapie (M.Cremer, persönliche Mitteilung) betrifft. Es entspricht der allgemeinen Erfahrung, dass Patienten, die speziell zur endoskopischen Therapie zugewiesen werden, zum einen hauptsächlich Versager der konservativen Therapie darstellen, zum anderen aus diesen und anderen Gründen den Einschluss in eine randomisierte Studie verweigern; ähnliches gilt für die Zuweiser solcher Patienten, die ebenfalls den Patienten mit spezifischen Erwartungen in die Klinik schicken.

Beim Vergleich mit der Literatur über die endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis muss zunächst gesagt werden, dass einige der beteiligten Zentren ihre Kurzeiterfahrung bereits veröffentlicht haben. Die gesamte Literatur zu diesem Thema besteht mit einer Ausnahme (72) aus retrospektiven Studien (1,12,19-21,26,27,35,36,38,45,46,51,57,58,61,69,78,81,84,85,87,88,92,95). Hierbei ist die Vergleichbarkeit jedoch beschränkt, da in den verschiedenen Studien verschiedene Endpunkte benützt werden; auch sind Methodik des Follow-up und Datenvollständigkeit ebenso verschieden. Langzeitergebnisse (d.h. mit einem mittleren Follow-up von 3 Jahren) und Patientenzahlen über 50 finden sich nur in 3 der 26 als Originalarbeiten veröffentlichten Studien (1,12,20).

Unsere Studie erreichte im Vergleich zur restlichen Literatur eine gute Datenvollständigkeit; eine Follow-up Information war bei 80% der behandelten Patienten zu erreichen. In den meisten Studien über die pankreatische Endotherapie ist die Vollständigkeit der erhobenen Daten entweder im Bereich von etwa 70% (19-21,72,68) oder sie wird gar nicht erst erwähnt (1,12,26,35,36,38,45,46,51,57,58,61,69,78,84,85,87,88,81,92,95). Nur wenige Studien erwähnen überhaupt, dass Patienten für die Nachbeobachtung verloren gingen (1,19,26,27,38,85).

In unserer Studie war die Beurteilung des initialen klinischen Erfolgs (initiale Schmerzverbesserung) nicht der Hauptparameter, da diese Daten weder vollständig, noch zuverlässig retrospektiv aus den Akten erhoben werden konnten. Zusätzlich, wie bereits erwähnt, waren initiale Erfolgsraten in der Größenordnung zwischen 70% und 93% bereits von einigen der teilnehmenden Krankenhäuser veröffentlicht worden (12,20,21,27,35,58,81,87,88). Weiterhin muss gesagt werden, dass die endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis, vor allem, wenn es sich um Strikturen handelt, oft ein endoskopisches Stenting über zumindest mehrere Monate oder sogar Jahre erfordert und deswegen ist der genaue Zeitverlauf der Endotherapie schwierig zu analysieren (1,16,19,36,38,45,46,57,61,69,72,78,84,95).

Fasst man die Daten aller bislang publizierten Studien zusammen, so ergibt sich eine Übersicht über etwa 1079 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 27,3 Monaten (1,12,19,20,21,26,27,31,35,36,38,45,46,51,57,61,69,70,72,78,81,84,87,88,92,95). Insgesamt lag die Rate des technischen Erfolgs im Mittel bei 94% (Range 72%-100%) in der Therapie der Pankreasgangstrikturen (12,20,35,36,38,45,51,61,72,87). In der Therapie der Pankreasgangsteine lag der technische Erfolg, d.h. die vollkommene Steinfreiheit deutlich niedriger, nämlich bei 59% (Range 50%-75%) (1,19,21,27,46,57,69,78,81,84,85,88,92,95). Allerdings muss gesagt werden, dass ein technischer Erfolg nicht gleich mit klinischem Erfolg (Schmerzreduktion oder Schmerzfreiheit) ist. In den erwähnten Studien sind klinische Erfolgsraten nur in einigen Papers enthalten (6,21,26,27,35,81,85,87,88,92); sie lagen bei etwa 70% und waren in etwa gleich für Strikturen und Steine. In längeren Nachbeobachtungszeiträumen lag die klinische Erfolgsrate im Mittel bei 64% (Range 34-100%) (35,12,20,27,81,58,1,85,26,51,72,92,19,38,45,46,84,95,78,57,61,36,69). Hierbei waren etwas bessere Ergebnisse bei Strikturen (70%, Range 37-100%) (35,12,20,26,51,72,38,45,61,36) als für Steine (61%, Range 34-79%) (28,87,88,81,1,85,92,19,46,84,95,78,57,69). Im Durchschnitt mussten 13% in den verschiedenen Studien (Range 0-40%) operiert werden (35,12,20,21,87,88,81,58,1,51,72,92,19,38,45,46,69); dennoch wurden in der Mehrzahl dieser Arbeiten operierte Patienten nicht als Therapieversager in einer Intention-to-treat-Analyse gewertet.

Die Ergebnisse der endoskopischen Therapie sind nur schwer mit denen der chirurgischen Behandlung in der Literatur zu vergleichen; vor allem, da die entsprechenden chirurgischen Arbeiten eine Vielzahl von Operationen vorwiegend aber sowohl resektive als auch Drainageverfahren beinhalten. Ein adäquater Vergleich mit der endoskopischen Therapie, die aus einer Gangdekompression besteht, ist allerdings nur mit chirurgischen Gangdrainageverfahren zu ziehen. Im Fall dieser chirurgischen Drainageoperationen sind in mittelfristigen und Langzeitbeobachtungen Erfolgsraten in der Größenordnung zwischen 65% und 85% berichtet worden (73,74). Eine Studie berichtete komplette Schmerzfreiheit oder substantielle Schmerzverbesserung nach Drainageoperationen bei 91 Patienten mit einer mittleren Follow-up Zeit von 8 Jahren; nur 6 Patienten gingen der Nachbeobachtung verloren (33). In einer anderen Studie hatten nach über 5 Jahren nach Drainageoperationen 88% von 42 Patienten gute oder mäßig gute Ergebnisse (15). Andere Studien erwecken allerdings den Eindruck, dass der klinische Effekt über die Zeit substantiell nachlässt, da initiale Erfolgsraten von über 80% nach 5 Jahren auf 53% abgesunken waren (91). Eine andere Studie behauptete, die initiale Erfolgsrate von 80% auch nach 5 Jahren beizubehalten, allerdings waren Nachbeobachtungen zu diesem Zeitpunkt bei weniger als 50% der Patienten durchgeführt worden (77). Zusätzlich muss gesagt werden, dass Studie aus gastroenterologischen Zentren zeigen, dass in der Langzeitnachbeobachtung Schmerzen nach Operationen zwischen 56% und 65% der Fälle wieder auftreten (6,49). Aufgrund dieser variablen Ergebnisse der Drainageoperationen wird von manchen Chirurgen eine resektives Verfahren als primäre Schmerzbehandlung bei der chronischen Pankreatitis vorgezogen, beispielsweise die Duodenum erhaltende Pankreaskopf-Resektion (9). Es kann daher als ausgemacht gelten, dass, wenn endoskopische oder chirurgische Drainageverfahren fehlschlagen, operative Resektionen in Erwägung gezogen müssen.

Schließlich muss jede Form von interventioneller Therapie zum spontanen Verlauf der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis in Bezug gesetzt werden. In diesem Bereich gibt es immer noch kontroverse Meinungen in der Literatur bezüglich der Tatsache, ob der Schmerz im Verlauf der Erkrankung verschwindet (sog. "Burning out" der chronischen Pankreatitis, und zwar nach 10 - 15 Jahren (6) oder ob der Schmerz auch langfristig ein signifikantes klinisches Problem darstellt: In anderen Studien berichteten zwischen 25% (52,64) bis 65% (49) der Patienten immer noch über substantielle Schmerzen (13). Die vorliegende Untersuchung konnte den klinischen Verlauf nach endoskopischer Therapie nicht mit dem spontanen Verlauf der Erkrankung vergleichen. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Langzeitergebnisse bezüglich Schmerzfreiheit nicht signifikant unterschiedlich waren zwischen Patienten, die initial erfolgreich endoskopisch behandelt wurden und solchen, bei denen die endoskopische Behandlung technisch nicht erfolgreich verlief. Lediglich ein (statistisch nicht signifikanter) Trend zugunsten der erfolgreichen Endotherapie konnte festgestellt werden. Diese Ergebnisse könnten zu der Spekulation verleiten, dass Manipulationen am Pankreassphinkter oder Pankreasgang generell (vor allem wohl die Pankreassphinkterotomie) bereits zu einer gewissen duktalem Dekompression beitragen, auch wenn das letztendliche Behandlungsergebnis (vollständige duktalem Dekompression) nicht erreicht wird.

In zahlreichen Kurzzeitstudien ist bereits festgestellt worden, dass die klinischen Erfolgsraten konstant höher waren als die technischen Erfolgsraten der Pankreas Endotherapie, vor allem bei Gangsteinen (s.o.). Die andere, für die Endotherapie weniger schmeichelhafte Interpretation dieser Ergebnisse besteht allerdings darin, dass langfristig diese Therapie dem spontanen Verlauf nicht überlegen ist. Hiergegen kann jedoch eingewandt werden, dass eine Schmerzfremheit früher als die spontan auftretende erzielt werden kann. Direkt gezeigt worden ist dies allerdings noch nicht, auch in unserer Untersuchung konnte der genaue Zeitverlauf der klinischen Besserung nicht eindeutig zurückverfolgt werden.

Schmerzfremheit wurde in einigen Studien auch zur Alkoholabstinenz bei der chronischen Pankreatitis in Beziehung gesetzt. Leider konnten wir, wie die meisten anderen Studien, keine zuverlässigen Daten über fortgesetzten Alkoholabusus bei unseren Patienten herausfinden, obwohl dies Teil des ursprünglichen Studienprotokolls war. In der Literatur wird immer wieder behauptet, dass die Alkoholabstinenz signifikant zum Erfolg der endoskopischen Therapie beiträgt. Speziell untersucht wurde dies allerdings nur in 2 Studien, in denen die Alkoholabstinenz allerdings keinen Faktor darstellte, der die klinischen Erfolgsquoten beeinflusste. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich aus Langzeitbeobachtungen von Patienten mit chronischer Pankreatitis. In einer japanischen Studie wurden 60% der abstinenten Patienten schmerzfrem im Gegensatz zu 26% in der Gruppe, die weiterhin tranken (64). Im Gegensatz dazu wurde in einer deutschen Studie zwar ein Trend aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in puncto Schmerzfremheit gefunden (52% versus 37%) (49). Unabhängig von dieser schwachen Evidenz des Einflusses von Alkohol auf den Schmerzverlauf muss aber festgehalten werden, dass viele Patienten zu einer Alkoholabstinenz bei der chronischen Pankreatitis nicht in der Lage sind und dass diese Realität für jede Form der Therapie der chronischen Pankreatitis in Betracht gezogen werden muss.

Aus unserer Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass die endoskopische Therapie als sinnvolle Alternative zur Chirurgie denjenigen Patienten angeboten werden kann, die Schmerzen und eine Gangobstruktion aufweisen. Zusätzlich erschwert die Endotherapie nachfolgende Operationen nicht, die danach offensichtlich ähnliche Erfolgsraten wie bei der operativen Primärtherapie erreichen (14). Wenn man einen differentialtherapeutischen Ansatz versucht, so können Patienten mit obstruktiver chronischer Pankreatitis primär einem endoskopischen Behandlungsversuch unterzogen werden; versagt dieser technisch oder klinisch, kommen chirurgische Verfahren in Betracht. Vor allem bei den Patienten, die entzündliche Raumforderungen im Pankreas aufweisen, müssen allerdings resektive Verfahren diskutiert werden. Insgesamt ist eine individuelle und abgewogene Patientenselektion mit sorgfältiger Analyse der Bildgebung (Ultraschall, CT, evtl. MRCP) unerlässlich, um eine individuell angepasste Therapieentscheidung zu ermöglichen. Bei rezidierten Symptomen nach Endotherapie spielen technische Faktoren und Patientenpräferenzen eine ähnlich große Rolle zu entscheiden, ob die Endotherapie wiederholt, oder ob dann operiert werden soll.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beinhaltet eine retrospektive und internationale multizentrische Studie über die klinischen Langzeitergebnisse nach endoskopischer Therapie (endoskopische Steinextraktion, Stenting, Ballondilatation, ESWL) der chronisch-obstruktiven Pankreatitis. Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Langzeitschmerzverlauf. Die Studie umfasste jeweils alle Patienten (insgesamt 1018) in 8 Zentren, die innerhalb der Einschlussperiode die endoskopische Therapie begannen. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste 4,9 Jahre und konnte mit einer Follow up rate von 81% abgeschlossen werden.

Zwingende Einschlusskriterien waren sowohl das Vorhandensein epigastrischer Schmerzen als auch endoskopisch dargestellte chronisch-entzündlicher Ganveränderungen (90%) und/oder Pankreasgangsteine (50%). Primäre Endpunkte der Studie beinhalteten Schmerzfreiheit oder signifikante Schmerzverbesserung und Vermeidung einer Operation. Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit und/oder Gewichtsverbesserung galten als sekundäre Endpunkte.

Fast alle Strikturen wurden mit Stents behandelt, die ESWL kam bei 50-60% aller Patienten mit Steinen zur Anwendung (technische Erfolgsrate mit ESWL 70%, ohne ESWL 64%)

Das primäre Behandlungsziel konnte in 86% der Fälle erreicht werden (Schmerzverbesserung 85-99%), unabhängig von weiterer Form der Therapie (chirurgisch, andauernde oder abgeschlossene Therapie). Analgetikakonsum und Gewichtszunahme gingen hiermit parallel. Nur der Diabetes schien trotz klinischer Besserung progredient zu sein.

93% aller befragten Patienten hatten eine Schmerzverbesserung zum Nachbeobachtungszeitpunkt, nur 34% hatten noch Schmerzen.

Patienten mit zum Beobachtungszeitpunkt abgeschlossener Endotherapie (60% aller Pat.) waren mit 72% häufiger schmerzfrei als die 16% Patienten, die sich noch in Behandlung befanden (60% Schmerzfreiheit). Zwischen Patienten, die initial erfolgreich endoskopisch behandelt wurden und solchen bei denen die endoskopische Behandlung technisch nicht erfolgreich lief konnten keine signifikant unterschiedlichen Langzeitergebnisse beobachtet werden.

Patienten mit initial intermittierenden Schmerzen konnten endoskopisch erfolgreicher therapiert werden als Patienten mit chronischen Schmerzen (76 vs 88% Schmerzfreiheit)

Zwischenzeitlich operierte Patienten (vorwiegend Drainageoperationen) hatten mit 55% Schmerzfreiheit eine niedrigere klinische Erfolgsrate und darunter mussten 10% weiterhin endoskopisch behandelt werden. Die Operationsrate bewegte sich je nach Zentrum zwischen 5-27%. Insgesamt mussten 61% der Patienten wieder aufgenommen werden um sich einer weiteren endoskopischen Therapie zu unterziehen.

Die Ergebnisse zeigen, dass 2/3 der Patienten durch die endoskopische Therapie vollständig oder nahezu geheilt werden können.

Die endoskopische Gangdekompression stellt jedoch lediglich eine palliative Schmerztherapie dar und lässt nicht erwarten, dass der progressive Verlust der Pankreasfunktion durch die chronische Entzündung hierdurch aufgehalten werden kann.

Durch Endotherapie kann FRÜHER eine Schmerzerleichterung herbeigeführt werden als der Spontanverlauf verspricht.

Schlussfolgernd kann bemerkt werden, dass die endoskopische Therapie als sinnvolle weniger invasive Alternative zur Chirurgie denjenigen Patienten angeboten werden kann, die Schmerzen und eine Gangobstruktion aufweisen. Eine eventuell notwendige Nachfolgeoperation ist durch endoskopische Therapie nicht erschwert und hat danach offensichtlich ähnliche Erfolgsraten wie bei der operativen Primärtherapie.

Literaturhinweise

1 Adamek HE, Schneider AR, Jakobs R, Buttmann A, Adamek MU, Riemann JF, Benz C: Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999; 45:402-405.

2 Alvarez C, Widdison AL, Reber HA: New perspectives in the surgical management of chronic pancreatitis. 1991; *Pancreas* 6 (suppl):76-81

3 Ammann RW, Buehler H, Bruehlmann W, Kehl O, Muench R, Stamm B: Acute nonprogressive alcoholic pancreatitis: Prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:195

4 Ammann RW: Klinik, Spontanverlauf und Therapie der CP. *Schweiz. Med.Wschr.*1989;119:698-706

5 Amman RW, Akorbiantz A, Langrader F, Schuefer G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 145 patients. *Gastroenterology* 1984;86: 820-828

6 Ammann RW, Muellhaupt B: Liver, pancreas, and biliary tract. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; May 116(5):1132-1140.

7 Bassi C., Falconi M., Caldiron E, Salvia R, Sartori N, Valerio A, Butturini G, Contro C, Casetti L, Marcucci S, Pederzow P: To what extent is surgery superior to endoscopic therapy in the management of chronic pancreatitis? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(5):571-9

8 Beger HG: Die chirurgische Behandlung der chronischen Pankreatitis. *Verdauungskrankheiten* 1990;8/1:25-32

9 Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW: Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease. *Ann Surg* 1999 Oct;230(4):512-519

10 Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H: Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990;5:248-254

11 Binmoeller K., Vipulroy D., Soehendra N: Endoscopic Therapy of pancreatic strictures. *Gastrointest Endoscop Clinics of north America.*1998;Vol 8, Nr 1,125-142

12 Binmoeller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicki J, Soehendra N : Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long term results. *Endoscopy* 1995; 27:638-644.

13 Blackstone MO: Pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117:1026-1028.

14 Boerma D, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Does previous endoscopic stenting affect outcome of subsequent pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis ? *Gastroenterology* 2000; 118:A418.(abstract)

15 Bradley EL: Long-term results of pancreatojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1987; 153:207-213.

16 Bustin MP: Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? *Endoscopy* 1991; 23:55-58

17 Coleman SD, Eisen GM, Troughton AM, Cotton PB: Endoscopic treatment in pancreas divisum. *Am J Gastroenterol* 1994Aug;89(8):1152-55

18 Comfort MW, Gambrill EE, Baggenstoss AH: Chronic relapsing pancreatitis. A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1968;Apr54(4):suppl760-5239,376

- 19 Costamagna G, Gabbriellini A, Mutignani M, Perri V, Pandolfi M, Boscaini M, Crucitti F: Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones in chronic pancreatitis: immediate and medium-term results. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:231-236.
- 20 Cremer M, Devière J, Delhaye M, Baize M, Vandermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991; 23:171-176.
- 21 Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102:610-620.
- 22 Classen M, Demling L Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct. *Dtsch.Med.Wochenschr.*1974;15/99(11):469-77
- 23 Deviere J, Delhaye M, Cremer M: Pancreatic stone management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8(1):163-79
- 24 Di Magno EP. Toward understanding (and management) of painful chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116:1152-1157.
- 25 Dinse P, 1995, *aktuelle Aspekte der Pankreatologie*, Hans Marseille Verlag München
- 26 Dite P, Zboril V, Cikankova E. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1633-1637.
- 27 Dumonceau JM, Devière J, LeMoine O, Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M : Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:547-555.
- 28 Durbec JP, Sarles H: Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol protein and lipid consumption. *Digestion* 1978;18: 337-350
- 29 Fuji T, Amano H, Ohmura R, Akiyama T, Aibe T, Takemoto T: Endoscopic pancreatic sphincterotomy-technique and evaluation. *Endoscopy* 1989;21:27-30
- 30 Garcia-Puges AM, Navarro S, Ros E, Elena M, Ballestra A, Ansed R, Vilar-Bonet J: Reversibility of exocrine failure in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986;91(1):17-24
- 31 *Gastroenterologie*, Herausg.: H. Goebell, Urban & Schwarzenberg 1992; 502-15
- 32 Goebell, H. J. Hotz, H. Hoffmeister: Hypercaloric nutrition as an etiological factor in chronic pancreatitis. *Z. Gastroent.* 1980;18:94f.
- 33 Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 1990;14:70-76.
- 34 Grendell H, Cello J: chronic pancreatitis, Schwarz: *Textbook of Surgery*: 1655-77
- 35 Grimm H, Meyer W-H, Nam VCh, Soehendra N. New modalities for treating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1989; 21:70-74.
- 36 Gulliver DJ, Edmunds S, Baker ME, Paine S, Baillie J, Cotton PB, Rice RP: Stent placement for benign pancreatic diseases: correlation between ERCP findings and clinical response. *AJR* 1992; 159: 751-755.
- 37 Hakaim AG, Broughan TA, Vogt DP, Hermann RE: Long-term-results of the surgical management of chronic pancreatitis. *Am Surg* 1994;60(5):306-8

- 38 Hammarström LE, Stridbeck H, Ihse I. Endoscopic drainage in benign pancreatic disease: immediate and medium term outcome. *Eur J Surg* 1997; 163:577-589.
- 39 Huibregtse K, Schneider B, Vrij AA, Tytgat GN : Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1988;34:9-15
- 40 Kautz G, Sparkel B: Aktuelle Pankreatologie, Hans Marseille Verlag GmbH München 1995 :123-142
- 41 Kocik J: Aktuelle Pankreatologie, Hans Marseille Verlag GmbH München 1995: 55-63
- 42 Kozarek RA, Traverso LW: Endotherapy for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996;19(2):93-102
- 43 Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, Brandabur JJ, Raltz SL: Endoscopic approach to pancreas divisum. *Dig Dis Sci* 1995;40:1974-81
- 44 Kozarek RA: Pancreatic stents can induce ductal changes consistent with CP. *Gastrointest Endosc* 1990;36:93-5
- 45 Kozarek RA, Patterson DJ, Ball TJ, Traverso LW. Endoscopic placement of pancreatic stents and drains in the management of pancreatitis. *Ann Surg* 1989; 209:261-266.
- 46 Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ. Endoscopic approach to pancreatic duct calculi and obstructive pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:600-603.
- 47 Lankisch PG: Chronische Pankreatitis- noch ein chirurgisches Krankheitsbild? *Chirurg* 1997;68:865-873
- 48 Lankisch P.G. Operationsfolgezustände nach Pankreasoperationen. *Klinische Gastroenterologie*, Thieme-Verlag 1996:1201-69
- 49 Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeld W. Natural course on chronic pancreatitis. *Digestion* 1993; 54:148-155.
- 50 Lans JI, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ: Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: A prospective randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 1992;38:430-34
- 51 Laugier R, Renou C. Endoscopic ductal drainage may avoid resective surgery in painful chronic pancreatitis without large ductal dilatation. *Int J Pancreatol* 1998; 23:145-152.
- 52 Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, Di Magno E. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107:1481-1487.
- 53 Lehman GA, Sherman S, Hawes RH: Endoscopic Management of recurrent and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterology* 1995;30 Suppl 208:81-89
- 54 Lehman GA, Sherman S, Nisi R, Hawes RH: Pankreas divisum: Results of minor papilla sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:1-8
- 55 Lehman GA, Sherman S, Hawes RH: Endoscopic drainage procedures of the minor papilla for symptomatic pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 1988;34:190
- 56 Liguory C, Lefebvre JF, Canard JM, Bonnel D, Fritsch J, Etienne JP: Pancreas divisum: Therapeutic results in 12 patients (abstract). *DigDisSci*1995;40:1974 *DigDisSci* 1986;31(suppl):530
- 57 Linder S, Engström CF, von Rosen A, Wiechel KL: Endoscopic clearance of the pancreatic duct in chronic pancreatitis with severe pain. *Surg Endosc* 1993; 7:37-41.

- 58 Löhner M, Schneider M, Farnbacher M, Hahn EG, Fleig WE, Liebe S, Ell C: Endoskopisch interventionelle Therapie der chronischen Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1997; 35:437-448.
- 59 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Amman RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L: International Pancreatitis study group: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New Engl. J. Med.* 1993;328:1433f.
- 60 Lowenfels and the international Pancreatitis study group: Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicentre study. *Am.J.Gastroent.* 1994;89:1467-71
- 61 McCarthy J, Geenen JE, Hogan WJ: Preliminary experience with endoscopic stent placement in benign pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 1988; 34:16-18.
- 61B Megener B, Baillie B: chronic pancreatitis, *Lancet* 1997;350:1379-85
- 62 Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM, Mitchell MC, Herlong HF: Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Amer.J.clin.Nutr.* 1988;48:148-151
- 63 Morgenroth/Kozuschek, Pankreatitis (Lehrbuch), Gruyter (1. Auflage) 1989
- 64 Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I: Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2:378-385.
- 65 Nealon WH, Townsend CM Jr., Thompson JC: Operative drainage of the pancreatic duct delays functional impairment in patients with chronic pancreatitis. A prospective analysis. *Ann Surg* 1988;208:321-9
- 66 Nealon WH, Thompson JC: Long-Term results of side-to-side pankreatikojejunostomy. *World J Surg* 1990;14:70-76
- 67 Nealon WH., Thompson JC,: Progressive loss of pancreatis function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow-Procedure.*Ann.Surg.* 1993;217:458
- 68 Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 88:1973-1995.
- 68b Noda A Okuyama M Murayama H, Dissolution of pancreatic stones by oral trimethadione in patients with chronic calcific pancreatitis, *J.Gastroenterol.Hepatol.* 1994;9(5):478-85
- 69 Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, Kamiya Y, Miyaji M, Takeuchi T, Okayama Y, Gotoli K : Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1388-1394.
- 70 Passoni GGR, Santambrogio R, Arcidiacono PG: Accuracy of echoendoscopy (EUS) and laparoscopic ultrasound (LUS) in the preoperative evaluation of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49,4:AB97.(abstract)
- 71 Pitchumoni CS, Sonnenschein M, Candido FM, Panchacharam P, Cooperman JM: Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Amer.J.nutr.* 1980;33:631-636
- 72 Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubelin LD, Paliard P, Napoleon B, Clavillon A : Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:452-456.
- 73 Prinz RA. Surgical Drainage Procedures. In: Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA, eds. *Surgical Diseases of the Pancreas*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:359-366.

- 74 Prinz RA. Pancreatic Duct Drainage. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, eds. *The Pancreas*. London: Blackwell Science, 1998:829-836.
- 75 Sarles H: Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis secretion. *Gastroenterology* 1974;72:238
- 76 Sarles H: Epidemiology and pathophysiology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. *Clin.Gastroenterol.* 1984;13:895-912
- 77 Sarles JC, Nacchiero M, Garani F, Salasc B. Surgical treatment of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982; 144:317-321.
- 78 Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. *Gut* 1992; 33:969-972.
- 79 Sato SD: The role of surgical treatment for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1986;203:266-71
- 80 Schiebler/Schmidt: *Anatomie (Lehrbuch)*. Springer Verlag Berlin 1995 S. 579ff
- 81 Schneider HT, May A, Benninger J, Rabenstein T, Hahn EG, Katalinic A, Ell C: Piezoelectric shock wave lithotripsy of pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2042-2048.
- 82 Schoenberg MH, Beger HG: Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis. *Dt Ärztebl* 1999;96:A625-631
- 83 Schoenberg MH, Schlosser W, Ruck W, Beger HG: Distal pancreatectomy in chronic pancreatitis. *dig.surg.* 1999;16(2):130-6
- 84 Schreiber F, Gurakuqi GCH, Pristauz H, Trauner M, Schnedl W. Sonographically-guided extracorporeal shockwave lithotripsy for pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11:247-251.
- 85 Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, Ponich T, Miller LS, Cohen LB, Kortan P, Haber GB: Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:511-517.
- 86 Singh M, Simsek H: Ethanol and the pancreas. Current status. *Gastroenterology* 1990;98:1051-1062
- 87 Smits ME, Badiga SM, Rauws EAJ, Tytgat GNJ, Huibregste K. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:461-467.
- 88 Smits ME, Rauws EAJ, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Endoscopic treatment of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:556-560.
- 89 Steer M, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis, *N Engl J Med*, 1995;332(22):1482-90
- 90 Tanaka T: Low frequency of associated liver cirrhosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Am J.Gastroenterology.* 1990;85:213
- 91 Taylor RH, Bagley FH, Braasch JW, Warren KW. Ductal drainage or resection for chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1981; 141:28-33.
- 92 van der Hul R, Plaisier P, Jeekel J, Terpstra O, den Toom R, Bruining H. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic duct stones: immediate and long-term results. *Endoscopy* 1994; 26:573-578.

93 Warshaw AL, Popp JW Jr., Schapiro RH: Long-term-patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1980;79:289-93.

94 Waxman I, Freedman SD, Zeroogian JM: Endoscopic Therapy of chronic and Recurrent Pancreatitis, *Dig Dis*;1998;16(3)134-43

95 Wolf JS Jr., Nakada SY, Aliperti G, Edmundowicz SA, Clayman RV: Washington university experience with extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic duct calculi. *Urology* 1995; 46:638-642.

96 Zirngibl H., Leser HG: *Gastroenterologische Therapie*, Urban & Schwarzenberg, 1994: 252-54