

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Langzeit-Follow-up
nach endoskopischer Stenttherapie
bei Patienten mit chronischer Pankreatitis**

Jochen D. Schneider

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. Chr. Prinz
2. Univ.- Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 09.07.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2009
abgenommen.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christian Prinz danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, seine kompetente Führung und seine motivierende und hilfsbereite Betreuung.

Bei Herrn Dr. Andreas Weber möchte ich mich für die tatkräftige und aufmunternde Betreuung bedanken, sowie für die kritische Durchsicht der Ergebnisse.

Abschließend gilt der Dank meinen Eltern, die mir durch ihren Rückhalt und immerwährende Unterstützung das Studium und die Promotion erst ermöglicht haben.

Verzeichnis der Abkürzungen

ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP	Endoskopisch-retrograde Pankreatikographie
Sono	Sonographie
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
EPT	Endoskopische Papillotomie
ESWL	Extrakorporale Stosswellenlithotripsie
bzw.	Beziehungsweise
ggf.	Gegebenenfalls
et al.	Et alii (und andere)
ca.	Circa
inkl.	Inklusive
cm	Zentimeter
mm	Millimeter
g	Gramm
%	Prozent
Fr.	French
PE	Polyethylen
KM	Kontrastmittel
techn.	Technisch
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
Spink1	Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1
PSSR-1	Protease-Serin1-Gen
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
Id1	Inhibitor of DNA binding 1

Id2	Inhibitor of DNA binding 2
p53	Tumor suppressor p 53
p16	Tumor suppressor p 16
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
MADH4	Mothers against decapentaplegic homolog 4
BRCA2	Breast cancer 2
COX-2	Cyclooxygenase-2
TGF	Transforming growth factor
PGE(2)	Prostaglandin E(2)
JTPS	Juveniles tropisches Pankreatitissyndrom
CCK	Cholecystokinin
CCC	Cholangioläres Karzinom
CA	Karzinom
CP	Chronische Pankreatitis

Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: PanIN-Progressionsmodell beim Pankreas-CA.
- Abbildung 2: Studiendesign des 2-Jahres-Follow-up.
- Abbildung 3: Studiendesign des 5-Jahres-Follow-up.
- Abbildung 4: ERCP-Bilder: Patientenbeispiel.
- Abbildung 5: Algorithmus der Stenttherapie.
- Abbildung 6: Morphologie der Stenose.
- Abbildung 7: Lokalisation der Stenose.
- Abbildung 8: Schmerzsituation nach initialer ERCP.
- Abbildung 9: Techn. Erfolg der ERCP in Korrelation zur Schmerzreduktion.
- Abbildung 10: Schmerzmedikation vor und nach endoskopischer Intervention.
- Abbildung 11: Dauer der Stenttherapie in Monaten.
- Abbildung 12: Relapserate ein und zwei Jahre nach Stenttherapie.
- Abbildung 13: Gewichtszunahme ein Jahr nach Stentextraktion.
- Abbildung 14: Statistische Evaluation des Schmerzwertes.
- Abbildung 15: Evaluation der Stenttherapie.
- Abbildung 16: Dauer der Stenttherapie in Monaten.
- Abbildung 17: Relapserate fünf Jahre nach Stenttherapie.
- Abbildung 18: Zeitpunkt des Relapse.
- Abbildung 19: Therapie des Relapse.
- Abbildung 20: Evaluation der Stenttherapie.

Tabelle 1: Schmerzwerte der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7 - 20
1.1. Definition, Epidemiologie und Klassifikation	7 - 9
1.2. Pathogenese, Ätiologie und Malignitätsrisiko	9 - 15
1.3. Schmerzen: Klinik und Pathogenese	16 - 17
1.4. ERCP: Diagnostik und Behandlungsprinzipien	18 - 19
1.5. Chirurgische Therapie	19 - 20
2. Zielsetzung	21
3. Material und Methoden	22 - 33
3.1. Patientenbeschreibung	22 - 23
3.2. Patientenrekrutierung und ethische Aspekte	24
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.4. Studienaufbau	25 - 26
3.5. Endpunkte der Studie	27
3.6. Die endoskopische Therapie	27 - 30
3.7. Datenerhebung	30 - 31
3.8. Patientenbefragung	32 - 33
4. Ergebnis	34 - 47
4.1. 2-Jahresdaten	34 - 43
4.1.1. Behandlungsalgorithmus	34 - 35
4.1.2. Ergebnisse der ersten Befragung	35 - 38
4.1.3. 2-Jahres-Follow-up	39 - 42
4.1.4. Evaluation der Stenttherapie	42 - 43
4.2. 5-Jahresdaten	43 - 47
4.2.1. Behandlungsalgorithmus	43 - 44
4.2.2. 5-Jahres-Follow-up	44 - 46
4.2.3. Evaluation der Stenttherapie	47
5. Diskussion	48 - 58
6. Zusammenfassung	59 - 60
7. Quellenangaben der im Text zitierten Literaturstellen	61 - 76

1. Einleitung

1.1. Definition, Epidemiologie und Klassifikation

Die chronische Pankreatitis ist eine nicht infektiöse, schubweise verlaufende Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die mit fokalen Nekrosen, entzündlichen Infiltraten, Fibrose des Parenchyms, intraduktalen Konkrementen, Stenosen und Pseudozysten assoziiert ist. Als Leitsymptom imponiert der gürtelförmige in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerz. Schmerzlose Verläufe sind aber auch bekannt [Ammann et al., 1987]. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer Beeinträchtigung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion bis hin zur globalen Pankreasinsuffizienz mit klinischer Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus bzw. einer Steatorrhoe [Ammann et al., 1984; Steer et al., 1995]. Die Diagnose kann meistens erst im Verlauf der Erkrankung gestellt werden, da der chronischen Pankreatitis ein mehrjähriger Entwicklungsprozess zu Grunde liegt.

Sozioökonomisch betrachtet ist die chronische Pankreatitis von großer Bedeutung. Die Inzidenz und Prävalenz sind in den letzten Jahrzehnten aufgrund eines veränderten Alkoholkonsums und besserer diagnostischer Möglichkeiten gestiegen [Etemad & Whitcomb, 2001]. Die gegenwärtige Prävalenz wird mit 27,4 Fällen und die Inzidenz mit 8,2 Fällen auf 100 000 Einwohner angegeben [Mayerle et al., 2004]. Frühere Analysen berichteten noch von einer Inzidenz von 4 und einer Prävalenz von 13 auf 100 000 Einwohner [NN, 1981; Riela et al., 1992; Robles-Diaz et al., 1990]. Die chronische Pankreatitis manifestiert sich meistens zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr [Nair et al., 2007]. In Ländern mit protein- und fettreichen Ernährungsgewohnheiten entsteht die chronische Pankreatitis meistens als Folge eines langjährigen Alkoholabusus. Im afroasiatischen Raum wird die chronische Pankreatitis häufig bei mangelernährten Kindern und Jugendlichen beobachtet [Muench, 1992].

Internationale Fachgremien haben mehrere Versuche unternommen eine Klassifikation zu entwerfen, die im klinischen Alltag Anwendung findet. Die gegenwärtig etablierten Klassifikationen erfordern entweder einen histologischen Nachweis oder sie basieren auf bildgebende Verfahren [Chari & Singer, 1994].

Die Cambridge Klassifikation von 1983 beinhaltet eine ausführliche Beschreibung klinischer Charakteristika. Die morphologischen Veränderungen werden mittels bildgebender Verfahren klassifiziert. Cambridge I beschreibt duktale Irregularitäten mit mehr als 3 pathologischen Seitenästen. Cambridge II zeigt duktale Irregularitäten mit mehr als 3 pathologischen Seitenästen und einem pathologisch erweiterten Ductus pancreaticus. Cambridge III entspricht Cambridge II mit zusätzlich pathomorphologischen Veränderungen, wie beispielsweise Strikturen, Konkrementen und Zysten [Sarnar & Cotton, 1984].

Bei der Klassifikation von Marseille 1983 wird besonders Wert auf die Deskription histopathomorphologischer Veränderungen gelegt [Singer et al., 1985].

Die Einteilung erfolgt in:

- Chronische Pankreatitis mit fokaler Nekrose
- Chronische Pankreatitis mit segmentaler oder diffuser Fibrose
- Chronische Pankreatitis mit oder ohne Konkrement

Das Problem bei der Klassifikation der chronischen Pankreatitis besteht in einer großen Anzahl verschiedenster Ätiologieformen mit jeweils klinisch unterschiedlichem Ausprägungsgrad [Chari & Singer, 1994]. Des Weiteren ist oftmals eine Diskrepanz zwischen histomorphologischen Veränderungen und Pankreasfunktion festzustellen [Sandhu et al., 2007].

Eine Sonderform ist die chronisch obstruktive Pankreatitis. Kennzeichnend hierfür sind eine Dilatation des Pankreasgangs proximal einer Obstruktion, eine Atrophie des exokrinen Gewebes und eine diffuse Fibrose. Im Unterschied zu

anderen Formen können sich Funktionsverluste und morphologische Defekte nach Beseitigung der Obstruktion regenerieren [Lankisch & Layer, 2000].

Zur Komplettierung ist die Klassifikation von Marseille-Rom 1988 zu erwähnen, die eine Weiterentwicklung der vorherigen Klassifikationen darstellt. Hier erfolgt die Einteilung in eine obstruktive, kalzifizierende und inflammatorische Form [Sarles et al., 1989]. Die kalzifizierende Pankreatitis ist mit intraduktalen Präzipitaten assoziiert, welche sich aus kalzifizierenden Proteinen bilden. Ätiologisch steht die äthyltoxische Genese im Vordergrund [Dani et al., 1986]. Die inflammatorische Pankreatitis ist durch den Verlust des exokrinen Gewebes und einer Fibrose gekennzeichnet.

1.2. Pathogenese, Ätiologie und Malignitätsrisiko

Derzeit gibt es keinen Konsens hinsichtlich der Genese der chronischen Pankreatitis. Es stehen 4 Hypothesen zur Diskussion:

Bei der toxisch-metabolischen Hypothese werden die Azinuszellen sowohl direkt durch Alkohol als auch indirekt durch den in der Leber produzierten Alkoholmetabolit Azetaldehyd geschädigt. Dies führt zu einer Störung des Metabolismus mit konsekutiv degenerativer Verfettung und Fibrose [Mayerle et al., 2004; Bordalo et al., 1977; Stevens et al., 2004].

Die oxidative Stress-Hypothese basiert auf einer Freisetzung von freien Radikalen durch den Abbau von Umweltgiften wie Alkohol oder Nikotin. Über den systemischen Kreislauf oder durch Gallenreflux gelangen die freien Radikale in das Pankreas und schädigen die Azinuszellen. Eine chronische Exponierung führt zur Fibrose [Mayerle et al., 2004; Stevens et al., 2004; Guyan et al., 1990; Braganza, 1983; Braganza, 1996]. Einer Studie zufolge kann die Fibrose durch Antioxidantien verhindert werden [Atten et al., 2003].

Nach der Obstruktions-Hypothese von Sarles entsteht die chronische Pankreatitis auf der Basis einer primären Pankreatolithiasis. Aufgrund einer fehlregulierten sekretorischen Funktion der Azinuszellen kommt es zur

Zunahme der Viskosität und zur Ausfällung von Proteinplaques mit konsekutiver Obstruktion des Pankreasgangs. Charakteristische morphologische Veränderungen wie Fibrose und Gangstenosen sind Folge dieses Prozesses [Foitzik & Buhr, 1997; Sarles, 1984].

Gemäß der Nekrose-Fibrose-Sequenz-Hypothese ist die chronische Pankreatitis Folge rezidivierender akuter Pankreatiden. Jeder Schub führt demnach zu kleinsten fokalen Nekroseherden, die eine inflammatorische Reaktion unterhalten und letztlich zur Fibrose des Organs führen [Klöppel & Maillet, 1993].

70% - 86% der chronischen Pankreatiden sind mit einem exzessiven Alkoholkonsum assoziiert [Lankisch et al.; 1993, Pezzilli, 2008; Dani et al., 1986]. Nach einer Latenzzeit von ca. 15 Jahren wird die äthyltoxisch induzierte chronische Pankreatitis klinisch manifest [Gullo et al., 1977]. Das Risiko zu erkranken korreliert mit Alkoholmenge und Konsumdauer [Etemad & Whitcomb, 2001]. Eine einheitliche Schwellendosis kann jedoch nicht festgelegt werden. In einigen Fällen ist der tägliche Konsum kleiner Mengen Alkohols (40g - 50g) ausreichend [Sarles, 1973]. Ein exzessiver Alkoholkonsum bedeutet jedoch nicht zwingend die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Bei einem täglichen Konsum von über 80g Alkohol erkrankt nur jeder 10. Alkoholabhängige [Gumaste, 1995]. Die bisher bei der chronischen Pankreatitis bekannten genetischen Prädispositionen, wie die Spink1-, die PSSR- oder die CFTR-Mutationen sind in ca. 90% der Fälle nicht an der Entstehung einer äthyltoxisch induzierten chronischen Pankreatitis beteiligt. Nur bei 10% sind Spink1-Mutationen nachzuweisen [Whitcomb, 2005]. Somit scheint die Existenz eines bislang unbekanntem genetischen Cofaktors wahrscheinlich.

Unter dem Begriff „idiopathische chronische Pankreatitis“ sind alle chronischen Pankreatiden zusammengefasst, welche weder auf eine positive Familienanamnese noch auf weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel Alkoholkonsum, zurückzuführen sind. Die idiopathische chronische Pankreatitis bildet mit 25% die zweithäufigste Form der chronischen Pankreatiden [Keller & Layer, 2008].

Molekulargenetischen Untersuchungen entsprechend, scheint ein Teil davon höchstwahrscheinlich genetisch bedingt zu sein. So wurden bei der idio-

pathischen Form gehäuft Punktmutationen im Spink1-Gen entdeckt [Witt et al., 2000]. Klinisch wird zwischen „early-onset“ und „late-onset“ unterschieden. Die „early-onset“ Pankreatitis zeichnet sich durch einen früh beginnenden, intensiven Schmerzverlauf aus. Funktionelle oder morphologische Veränderungen sind erst im Spätstadium festzustellen. Die „late-onset“ Pankreatitis zeigt vielmehr einen milderen, oft schmerzlosen Verlauf. Beide Formen unterscheiden sich von der äthyltoxischen Pankreatitis durch eine weniger progrediente Kalzifizierung [Layer et al., 1994].

Comfort und Steinberg beschrieben im Jahr 1952 erstmals die hereditäre Form der chronischen Pankreatitis [Comfort & Steinberg, 1952]. Sie wird autosomal-dominant mit einer Penetranz von 80% vererbt [Kim et al., 2005; Le Bodic et al., 1996]. Ursache ist meistens eine R122H- oder N29I-Mutation des kationischen Trypsinogen-Gens (PRSS1) auf Chromosom 7 [Howes et al., 2001; Le Bodic et al., 1996; Gorry et al., 1997]. Vermutlich ist das mutierte Trypsinogen in der Lage, sich den proteolytischen Kontrollmechanismen im Pankreas zu entziehen und eine Autodigestion zu initiieren [Kim et al., 2005; Gorry et al., 1997; Hirota et al., 2006]. Vereinzelt korrelieren auch weitere genetische Aberrationen im PRSS1-Gen, wie zum Beispiel die A16V-, die D22G- oder die K23R-Mutation, mit einem gehäuften Auftreten von chronischen Pankreatiden. Ihre klinische Bedeutung und die Art ihrer Vererbung sind jedoch noch unklar [Hirota et al., 2006; Chandak et al., 2004]. Häufig manifestiert sich die chronisch hereditäre Pankreatitis schon im Kindesalter. Vor allem Patienten mit einer R122H Mutation zeigen einen schweren Verlauf [Charnley, 2003].

Abgesehen von genetischen Veränderungen im PRSS1-Gen werden auch Mutationen im Spink1-Gen mit der Entstehung einer chronischen Pankreatitis in Verbindung gebracht. Zu erwähnen sind insbesondere die N34S- und die M1T-Mutation. Das Spink1-Gen befindet sich auf Chromosom 5 und kodiert für einen Trypsininhibitor, der die Trypsinaktivität im Pankreas hemmen kann, indem er an das katalytische Zentrum von Trypsin bindet [Howes et al., 2001; Hirota et al., 2006]. Eine Mutation im Spink1-Gen kann zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Trypsininhibitors führen und somit eine erhöhte Trypsinaktivität im Pankreas auslösen [Howes et al., 2001]. Spink1-Gen

Mutationen sind bei mehreren ätiologischen Formen der chronischen Pankreatitis vertreten [Chandak, 2004; Teich et al., 2002; Whitcomb, 2005; Witt et al., 2000].

Ein weiterer genetischer Risikofaktor für die chronische Pankreatitis ist die zystische Fibrose. Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Stoffwechselstörung, die sich durch eine generalisierte Dysfunktion exokriner Drüsen kennzeichnet. Die Ursache dieser Erkrankung ist auf ein verändertes CFTR-Gen zurückzuführen, das ein Protein für die Regulation von Chloridkanälen codiert. Mehrere hundert Mutationen des CFTR-Gens wurden identifiziert [Cohn, 1999]. Die Klinik jeder einzelnen Mutation ist davon abhängig, wie stark die Funktionsfähigkeit des Organs beeinflusst wird [Lebenthal et al., 1993]. Klinisch unterschiedliche Ausprägungsgrade - chronische Pankreatitis mit klassischer pulmonaler Beteiligung oder chronische Pankreatitis mit relativ normaler Lungenfunktion - sind die Folge.

Als weitere Entstehungsursache ist das Pankreas divisum zu nennen. Diese anatomische Variante basiert auf einer fehlenden Fusion zwischen ventraler und dorsaler Anlage des Pankreas während der Embryogenese [Ermak et al., 1993]. Die Drainage des größeren, dorsalen Anteils erfolgt daher über den Ductus Santorini zur Papilla minor. In Kombination mit einer zu engen Papilla minor können Pankreatiden generiert werden [Foitzik & Buhr, 1997]. Ungefähr jeder 4. mit einem Pankreas divisum entwickelt eine chronische Pankreatitis [Kamisawa et al., 2005].

Eine Hyperkalzämie vermag auch eine chronische Pankreatitis verursachen [Smith et al., 1999]. Ein erhöhter Kalziumspiegel kann Trypsinogen im Pankreas vorzeitig aktivieren und eine Autodigestion auslösen [Frick et al., 1997]. Dank moderner labortechnischer Möglichkeiten geht heutzutage die hyperkalzämisch bedingte Pankreatitis als Folge eines Hyperparathyreoidismus sehr selten in eine chronische Verlaufsform über [Bess et al., 1980].

Die Autoimmunpankreatitis findet weltweit zunehmend Bedeutung, vor allem im asiatischen Raum [Kim et al., 2004; Okazaki, 2003].

Eine Hypergammaglobulinämie und das Vorhandensein von Antikörpern gegen Laktoferrin und Karbonanhydrase II sind die typischen Laborcharakteristika

[Seicean et al., 2006]. Die Autoimmunpankreatitis kann als Begleiterscheinung einer primär sklerosierenden Cholangitis, einer rheumatoiden Arthritis, eines Sjögren Syndroms oder einer retroperitonealen Fibrose auftreten [Zandieh & Byrne, 2007].

Das juvenile tropische Pankreatitissyndrom (JTPS) ist ein geschlechtsunspezifisches Krankheitsbild, das vor allem junge Menschen in der Dritten Welt betrifft. Die Klinik des JTPS wird charakterisiert durch abdominelle Schmerzen und starke Kalzifizierungsprozesse am Pankreas. Auslösender Faktor ist die Blockade des Pankreasgangs durch eingedickte Sekretpräzipitate. Unterernährung kann die Pankreassaftsekretion in das Duodenum stark vermindern. Es resultiert eine Stase, die die Bildung von Sekretpräzipitaten unterstützt [Nwokolo & Oli, 1980].

Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen eine bis zu 16-fach höhere Malignominzidenz als die Normalbevölkerung auf [Keim, 2004]. Inwieweit der ungesunde Lebensstil vieler CP Patienten zu dieser Inzidenzrate beiträgt, lässt sich nur schwer erurieren. Kofaktoren wie Zigarettenrauch oder Alkoholkonsum sind nicht zu vernachlässigen. Das eigentliche Malignitätsrisiko einer chronischen Pankreatitis dürfte somit deutlich geringer sein. Schätzungen zu Folge geht man von einer 2 – 3 fach erhöhten Malignominzidenz aus.

Das Risiko ist dabei abhängig von der Ätiologie und der Krankheitsdauer. Nach zehn Jahren erkranken 1,5% und nach zwanzig Jahren 4% der Patienten an einem Pankreas-CA [Lowenfels et al., 1993]. Vor allem Patienten mit einer hereditären Genese sind gefährdet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Wahrscheinlichkeit bei einer hereditären Pankreatitis an einem Pankreas-CA zu erkranken um das 50- bis 60-fache erhöht [Lowenfels et al., 2000]. Unklar ist jedoch, ob das erhöhte Risiko auf den oft sehr früh beginnenden inflammatorischen Krankheitsprozess oder auf die genetischen Abweichungen im PSSR-Gen zurückzuführen ist [Charnley, 2003].

Ähnlich der Dysplasie-Karzinom-Sequenz des Kolonkarzinoms wurde auch für das Pankreaskarzinom ein Progressionsmodell definiert. Nach dem sogenannten „pankreatischen intraepithelialen Neoplasie“ Modell (PanIN) bildet sich das Pankreaskarzinom aus normalem epithelialen Gewebe über verschiedene

Vorstufen, die sich anhand bestimmter morphologischer Veränderungen charakterisieren lassen (Abb. 1). Parallel zum Fortschreiten metaplastischer und dysplastischer Veränderungen führt eine Akkumulation von Mutationen zu einer zunehmenden Beeinträchtigung von Kontrollmechanismen im Zellzyklus und der Apoptose [Keim, 2004]. Mutationen im KRAS2-Gen sind normalerweise zuerst festzustellen, gefolgt von Alterationen im Id1/Id2-, p53-, cyclinD1-, p16/CDKN2A-Gen. Aberrationen im MADH4- und BRCA2-Gen ereignen sich erst in einem fortgeschrittenen PanIN-Stadium [Whitcomb & Pogue-Geile, 2002]. Bisher ist noch nicht eindeutig geklärt, auf welchen Mechanismen die Karzinomentstehung bei der chronischen Pankreatitis beruht [Keim, 2004]. Es ist anzunehmen, dass ähnliche Faktoren wie bei der sporadischen Form des Pankreas-CA an der Karzinogenese beteiligt sind. So sind PanIN-Läsionen auch bei der chronischen Pankreatitis zu finden [Keim, 2004]. Das gehäufte Auftreten eines Pankreas-CA bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ist höchstwahrscheinlich auf eine inflammatorisch bedingte Triggerung der Mutagenese zurückzuführen [Whitcomb & Pogue-Geile, 2002]. Der Cyclooxygenase-2 (COX-2) wird bei der Entstehung von malignen und inflammatorischen Prozessen am Pankreas eine zunehmende Bedeutung beigemessen [Talukdar et al., 2006]. In mehreren Studien konnte bei Gewebeproben aus malignen Pankreasneoplasien eine erhöhte COX-2 Expression festgestellt werden [Albazaz et al., 2005; Maitra et al., 2002]. Demnach korreliert die COX-2 Expression mit steigendem PanIN-Schweregrad. Hinsichtlich der Behandlung eines nicht-invasiven Pankreaskarzinoms bzw. der Prävention einer chronischen Pankreatitis, stellt die vermehrte COX-2 Expression in PanIN-Läsionen möglicherweise einen therapeutischen Ansatzpunkt dar [Albazaz et al., 2005]. So konnte die Bildung einer chronischen Pankreatitis durch selektive COX2-Inhibitoren bei tierexperimentellen Versuchen supprimiert werden. Verglichen mit der spontanen Entwicklung eines inflammatorischen Prozesses oder einer Fibrose bei WBN/Kob Kontrollratten, zeigten Tiere, die mit einem COX-2 Hemmer behandelt wurden, eine signifikant reduzierte und verzögerte Inflammation. Kollagen und TGF-beta synthesis waren signifikant erniedrigt. Darüber hinaus war eine signifikante Reduktion des

PGE(2)-Spiegels festzustellen, das auf eine starke Inhibition der COX-2-Aktivität schließen lässt [Reding et al., 2006]. Es ist also anzunehmen, dass die inflammatorischen Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis und das daraus resultierende erhöhte Risiko für ein Pankreaskarzinom durch COX-2 Inhibitoren vermindert werden können.

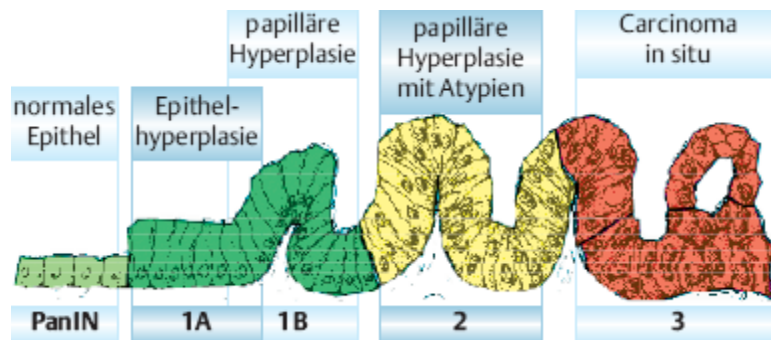


Abbildung 1: PanIN-Progressionsmodell beim Pankreas-CA modifiziert nach Hansel et al. Quelle: Keim V. Pankreatitis: From chronic inflammation to cancer. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: S94-S95.

1.3. Schmerzen: Klinik und Pathogenese

85% der Patienten mit chronischer Pankreatitis entwickeln im Laufe Ihrer Krankheit eine Schmerzsymptomatik [Andrén-Sandberg et al., 2002]. Am häufigsten ist der Schmerz im Oberbauch lokalisiert, mit Ausstrahlung in den Rücken. Der Schmerzcharakter wird als tief-bohrend beschrieben, der hinsichtlich seiner Intensität von moderat über extrem stark, bis hin zur Bewusstlosigkeit variieren kann. Im Anfangsstadium der Krankheit tritt der Schmerz meist intermittierend auf, im fortgeschrittenen Stadium kann der Schmerz persistieren [68]. Ein weiteres Schmerzmerkmal ist der postprandiale Schmerz, den viele Patienten durch Nahrungskarenz zu vermeiden versuchen. Dadurch kann es zu einem beträchtlichen Gewichtsverlust kommen [Glasbrenner & Adler, 1997].

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze zur Schmerzentstehung bei der chronischen Pankreatitis. Bis heute ist jedoch die Schmerzpathogenese noch nicht geklärt:

Pseudozysten oder intraduktale Konkremente können den Pankreasgang verlegen und verursachen über eine Gangdilatation eine Zunahme des intraduktalen Drucks. Gesundes Pankreasgewebe ist aufgrund guter Compliance in der Lage, Druckerhöhungen zu kompensieren. Bei der chronischen Pankreatitis nimmt die Compliance durch zunehmende Parenchymfibrose ständig ab [Karanjia et al., 1992]. Wie bei einem Kompartmentsyndrom bewirkt erhöhter Parenchyndruck durch Generierung eines ischämisch-azidotischen Zustandes die Auslösung eines Schmerzreizes [Sakorafas et al., 2007; Reber et al., 1992]. Die Arbeitsgruppe um Ebbenhøj et al. hat den Gewebsdruck postoperativ beobachtet. Nach chirurgischer Gangdrainage war ein deutlicher Druckabfall bei allen Patienten festzustellen [Ebbenhøj et al., 1984]. Nach einem Jahr hatten Patienten ohne Schmerzen einen normalen Gewebsdruck. Bei Patienten mit Schmerzen war allerdings der Gewebsdruck wieder deutlich angestiegen [Ebbenhøj et al., 1990].

Als weitere Ursache für die Entstehung von Schmerzen werden neurale Veränderungen in Kombination mit inflammatorischen Prozessen diskutiert [Keith et al., 1985]. Bei histologischen Untersuchungen ist eine Alteration in der Anzahl und im Durchmesser der Nervenfasern festzustellen [Friess et al., 2002]. Darüber hinaus zeigten elektronenmikroskopische Untersuchungen eine Schädigung des Perineuriums und eine Zunahme von eosinophilen Zellen. Interessanterweise gibt es eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Eosinophilie im Pankreasgewebe und der Schmerzintensität [Keith et al., 1985]. Zudem beobachtete man in den Nervenfasern eine Up-Regulation von Substanz P und Calcitonin-Gen-assoziiertem Peptid, die als Schmerzmediatoren agieren [Winston et al., 2005]. Eine Stenosierung des Duodenums zählt zu den extrapankreatischen Ursachen bei der Schmerzentstehung. Sie ist das Produkt inflammatorischer und fibrotischer Prozesse am Pankreas [Lankisch et al., 1993, Schlosser et al., 2001]. Die Folge ist eine anatomische Raumverengung mit Kompression von nervalen Strukturen. Vor allem postprandiale Schmerzen sind darauf zurückzuführen [Prinz et al., 1982].

Ein Mangel an Pankreasenzymen kann die Schmerzbildung ebenfalls vorantreiben. Die Sekretion von Pankreasenzymen wird durch einen von Cholecystokin (CCK) vermittelten Feedback-Mechanismus gesteuert. CCK, welches bei Mangel an Pankreasenzymen im Duodenum verstärkt produziert wird, stimuliert die Sekretion von Pankreasenzymen. Die Folge ist eine intraduktale Druckerhöhung, die eine zentrale Rolle bei der Schmerzpathogenese spielt. Bei Substitution von Pankreasenzymen ist eine Schmerzlinderung möglich. Grund ist eine Unterbrechung des Sekretionsstimulus [Walkowiak et al., 2003; Długosz et al., 1988].

1.4. ERCP: Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten

1968 wurde die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) zum ersten Mal beschrieben [McCune et al., 1968]. Sie hat sich weltweit in der Diagnose und Behandlung verschiedenster gastroenterologischer Krankheitsbilder etabliert.

Als ein invasiv diagnostisches Verfahren ist die ERCP nicht nur für die visuelle Beurteilung geeignet, sondern dient auch zur histologischen Sicherung von Diagnosen. Neben der Pankreas- und Gallengangsdarstellung ist auch eine Inspektion der Papillenregion und des Duodenums möglich. Mit einer Sensitivität von 70% - 90% und einer Spezifität von über 90% setzt die ERCP den Goldstandard bei der invasiven Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis [Caletti et al., 1982]. Durch Injektion eines Röntgenkontrastmittels in den Ductus pancreaticus lassen sich folgende pathologische Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis darstellen:

- Konkremente
- Kaliberschwankungen
- Strikturen

Bei der chronischen Pankreatitis kommen je nach pathomorphologischer Situation verschiedenste endoskopische Techniken zum Einsatz:

Konkremente im Pankreasgang sind typische Begleiterscheinungen bei der chronischen Pankreatitis. Kleine Konkremente werden mit Hilfe eines Dormiakorbs oder eines Katheterballons ausgeräumt [Devière et al., 1998]. Steine proximal einer Striktur, im Pankreasschwanz oder mit einem Durchmesser von über 10 mm, sind endoskopisch schwer zu entfernen und benötigen meistens eine extrakorporale Stosswellenlithotripsie (ESWL), ggf. in Kombination mit einer Dilatation oder Stenteinlage [Sherman et al., 1991]. Strikturen bestehen aus fibrosiertem, starrem Gewebe. Eine Dilatation mit einem Ballon ist erfahrungsgemäß nur vorübergehend erfolgreich. Effektiver scheint die Einlage eines Stents in den Ductus pancreaticus [Monkemuller et al., 2004].

Pankreasstents bestehen aus Polyethylen (PE) und sind in verschiedenen Varianten erhältlich. Um eine Drainage der Seitenäste zu gewährleisten, haben Pankreasgangstents mehrere Seitenöffnungen. Der Stentdurchmesser wird in French (Fr.) angegeben.

Pseudozysten sind mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume. Sie besitzen kein Epithel. Innerhalb von 6 Wochen bildet sich normalerweise ein Großteil der Zysten (40%) wieder zurück. Jede fünfte Zyste führt zu behandlungsbedürftigen Komplikationen wie Infektionen, Rupturen oder persistierenden Pankreatiden [Mayerel et al., 2004]. Die Indikation zur Zystendrainage besteht bei expandierenden Zysten, bei Zysten mit einem Durchmesser von mehr als 6 cm sowie bei einer klinischen Beschwerdesymptomatik [Venu et al., 2002]. Je nach Lage zum Duodenum oder Magen können sie entweder transgastrisch oder transduodenal drainiert werden.

1.5. Chirurgische Therapie

Bei den chirurgischen Verfahren unterscheidet man zwischen Drainage- und Resektionsverfahren. Die Pankreatojejunostomie gehört zu den Drainageverfahren und findet Anwendung bei Patienten mit einem dilatierten Pankreasgang [Bradley, 1987]. Durch Anlage einer Jejunumschlinge an den längs eröffneten Ductus pancreaticus wird das duktales System drainiert. Die exokrine und endokrine Funktion des Pankreas bleibt unbeeinträchtigt, da die Pankreatojejunostomie ohne wesentliche Gewebsverluste erfolgt [Berberat et al., 2000]. Zu den Resektionsverfahren gehören die Pankreatoduodenektomie nach Whipple, die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie und die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger.

Die klassische Whipple Operation wurde in erster Linie für die onkologische Therapie von malignen Pankreastumoren entwickelt. Sie galt früher als das Verfahren der Wahl bei Patienten mit chronischer Pankreatitis [Berberat et al., 2000].

Gegenwärtig stellt die klassische Whipple Operation eigentlich nur noch bei Pankreastumoren unklarer Dignität eine Indikation dar, da dieses Operationsverfahren mit einer hohen Radikalität assoziiert ist. Dementsprechend hoch sind Morbität und Mortalität einzuschätzen. Störungen der Digestion wie Dumping, Diarrhoe oder peptische Ulzerationen sind typische Folgen dieses Operationsverfahrens und können zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Aufgrund des erheblichen Resektionausmaßes entwickeln viele Patienten im postoperativen Verlauf einen Diabetes mellitus. Einer Studie zu Folge steigt die Anzahl der Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes von 10% präoperativ auf 36% postoperativ [Forssmann et al., 1997].

Eine Modifikation der klassischen Whipple OP ist die pyloruserhaltende Pankreatoduodenoektomie. Die pyloruserhaltende Pankreatoduodenoektomie hat gegenüber der klassischen Whipple Operation den Vorteil, kein Dumping oder Gallenreflux zu verursachen. Typische Komplikationen der pylorus-erhaltende Pankreatoduodenoektomie sind neben einem erhöhten Risiko für eine endokrine oder exokrine Insuffizienz, auch das Auftreten einer verzögerten Magenentleerung.

Organerhaltende Operationen setzen sich zunehmend als Standardverfahren durch. Sie sind indiziert bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, starken Schmerzen und einem großen Pankreaskopftumor. Bei der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion nach Beger bleiben Magen, Duodenum und Gallenwege erhalten. Der Pankreaskopf wird subtotal reseziert und das verbleibende Pankreas über eine Jejunumschlinge drainiert. Eine Modifikation der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion nach Beger ist die Operation nach Frey. Sie besteht aus einer Kombination aus Pankreasdrainage und limitierter Kopfexzision [Ho & Frey, 2001]. Der Vorteil der Duodenum-erhaltenden Resektionsverfahren besteht im Erhalt der ursprünglichen anatomischen Nahrungspassage, was für die Glucoseregulation und Digestion von erheblicher Bedeutung ist. Die endokrine Funktion wird kaum beeinträchtigt [Hines & Reber, 2005]. Beide Verfahren zeigen sowohl initial als auch im Verlauf sehr gute Ergebnisse.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse des initialen, mittel- und langfristigen Schmerzverhaltens nach endoskopischer Intervention bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Pankreatitis.

Das 2-Jahres-Follow-up war prospektiv ausgelegt und evaluierte den klinischen Verlauf von 17 Patienten. Der technische bzw. klinische Erfolg nach initialer ERCP und die Relapserate ein und zwei Jahre nach abgeschlossener Stenttherapie sind analysiert worden.

Das 5-Jahres-Follow-up war retrospektiv ausgelegt und beobachtete den klinischen Verlauf von 16 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren (Range: 5 – 9 Jahre). Die Relapserate jenseits von 2 Jahren nach Stentextraktion und die Therapie des Relapse sind erfasst worden.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenbeschreibung

2-Jahres-Follow-up: 19 Patienten – 12 Männer und 7 Frauen mit chronischer Pankreatitis - waren Bestandteil dieser Studie. Der Altersmedian des Studienkollektivs lag bei 54 Jahren. Alle 19 Patienten wurden zwischen 2003 und 2004 am Klinikum Rechts der Isar (München) endoskopisch therapiert. Die Stenttherapie wurde bei 2 Patienten abgebrochen. 17 von 19 Patienten konnten die Stenttherapie erfolgreich abschließen und wurden zwei Jahre lang klinisch nachbeobachtet. Ein Patient konnte zwei Jahre nach Therapieende nicht mehr kontaktiert werden.

5-Jahres-Follow-up: 16 Patienten mit chronischer Pankreatitis – 6 Männer und 10 Frauen - die im Zeitraum zwischen 1995 und 2001 am Klinikum Rechts der Isar als Therapieform eine Stenttherapie gewählt haben, wurden im Rahmen dieser Studie erfasst. Im Median erreichten die Patienten ein Alter von 49,5 Jahren. Die Patienten wurden nach Beendigung der Stenttherapie über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nachbeobachtet (Range: 5 - 9 Jahre).

Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis wurde bei alle Patienten untersucht. Vom Studienkollektiv ausgeschlossen wurden chronische Pankreatiden tropischer, hereditärer, hyperkalzämischer oder medikamentöser Genese.

2-Jahres-Follow-up: 14 von 19 Patienten gaben bei der Befragung an, vor der Stenttherapie jahrelang regelmäßig Alkohol konsumiert zu haben (maximale Abstinenzzeit < 4 Wochen). Bei 5 von 19 Patienten war die chronische Pankreatitis auf eine idiopathische Genese zurückzuführen.

5-Jahres-Follow-up: 10 von 16 Patienten hatten eine äthyltoxisch induzierte chronische Pankreatitis. In 6 Fällen basierte die chronische Pankreatitis auf einer idiopathischen Genese.

Gemäß der Klassifikation von Marseille litten alle Patienten unter einer chronisch obstruktiven Pankreatitis. Die Bildgebung zeigte bei jedem Patienten deutliche pathomorphologische Veränderungen im Pankreas (Cambridge III). Hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik präsentierten die Patienten die typischen klinischen Charakteristika einer chronischen Pankreatitis.

2-Jahres-Follow-up: Gürtelförmige, in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen waren bei allen Patienten Hauptgrund für die Hospitalisation. Im Median hatten die Patienten bereits drei Jahre vor der Stenttherapie unter Schmerzattacken gelitten. Hinsichtlich des Schmerzcharakters berichteten 11 von 19 Patienten über intermittierende Schmerzattacken. 8 Patienten beschrieben einen kontinuierlichen Schmerzverlauf und waren auf die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten angewiesen. 5 von 19 Patienten waren an einem Diabetes Typ 2 erkrankt, der sich in allen fünf Fällen bereits vor der Stenttherapie manifestiert hatte. Alle Patienten klagten über die klinische Symptomatik einer exokrinen Insuffizienz, die mit Enzymsubstitution (Kreon oder Pankreol) und einer fettarmen Diät behandelt wurde. Ein Patient litt unter einer massiven therapierefraktären Steathorrhoe. Während der Schubphase war bei den Patienten ein Gewichtsverlust von bis zu 20% des ursprünglichen Körpergewichts festzustellen. Bei 5 von 19 Patienten bildeten sich als Begleitkomplikation biliäre Strikturen, die eine zusätzliche Stenteinlage in den Ductus choledochus erforderte.

5-Jahres-Follow-up: Alle Patienten klagten bei initialer Aufnahme über teils massive Oberbauchschmerzen. Die klinischen Begleiterscheinungen einer endokrinen bzw. exokrinen Pankreasinsuffizienz wie Steathorrhoe oder Diabetes minderten zusätzlich die Lebensqualität der Patienten. 3 von 16 Patienten waren Diabetiker. Kein Patient entwickelte während der Therapie einen behandlungsbedürftigen Diabetes.

3.2. Patientenrekrutierung und ethische Aspekte

2-Jahres-Follow-up: Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Auswertung von ungefähr 5000 ERCP Befunden. Insgesamt wurden 41 Patienten mit einer Stenttherapie zwischen 2003 und 2004 am Klinikum Rechts der Isar behandelt. 19 von 41 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und haben sich damit einverstanden erklärt, ihre klinischen Verläufe während und nach der Stenttherapie dokumentieren und analysieren zu lassen. Das Studienprotokoll beeinflusste zu keinem Zeitpunkt den klinischen-therapeutischen Verlauf der Patienten. Die endoskopische Stenttherapie sowie das Für und Wider anderer Behandlungsverfahren wurden ausführlich mit jedem Patienten besprochen. Vor jedem elektiven Stentwechsel wurde mit den Patienten die Option diskutiert, die Stenttherapie auf eigenen Wunsch zu beenden. Alle Patienten waren jedoch damit einverstanden, die Stenttherapie fortzusetzen, sollte der behandelnde Arzt aufgrund mangelnder Stenosenrückbildung die Fortführung der Stenttherapie als notwendig betrachten.

5-Jahres-Follow-up: Von 1995 bis 2001 sind 107 Patienten am Klinikum Rechts der Isar mit einer Stenttherapie behandelt worden. 16 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Aufgrund der retrospektiven Studienausrichtung beeinflusste man zu keinem Zeitpunkt den Therapieverlauf der Patienten.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Chronisch obstruktive Pankreatitis mit Striktur und / ohne Konkremente
- Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- Intermittierender oder kontinuierlicher Schmerz
- Dilatation des Pankreasgangs
- Erreichbarkeit des Patienten während des Follow-ups

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Akute Pankreatiden biliärer Genese
- Maligne Prozesse am Pankreas (Pankreas-Ca)
- Voroperationen am Pankreas
- Chronische Pankreatiden medikamentöser, tropischer, hereditärer oder hyperkalzämischer Genese

3.4. Studienaufbau

2-Jahres-Follow-up: Die Studie umfasste sowohl eine retrospektive als auch eine prospektive Analyse. Der Zeitraum vor Stenteinlage war retrospektiv ausgerichtet. Die hierfür erforderlichen Daten wurden aus Patientenakten und ERCP-Berichten erhoben. Ungefähr 3 Monate nach Therapiebeginn wurde mit jedem Patienten ein Interview durchgeführt. Im Anschluss an die Stenttherapie begann das prospektiv ausgerichtete 2-Jahres-Follow-up. Genau ein und zwei Jahre nach der Stentextraktion sind alle Patienten nochmals befragt worden (Abb. 2).

5-Jahres-Follow-up: Neben der retrospektiven Auswertung von ERCP-Berichten und Patientenakten wurden alle Patienten fünf Jahre (Range: 5 – 9 Jahre) nach

Beendigung der Stenttherapie telefonisch kontaktiert. Im Falle eines Relapse wurde das weitere therapeutische Vorgehen dokumentiert (Abb. 3).

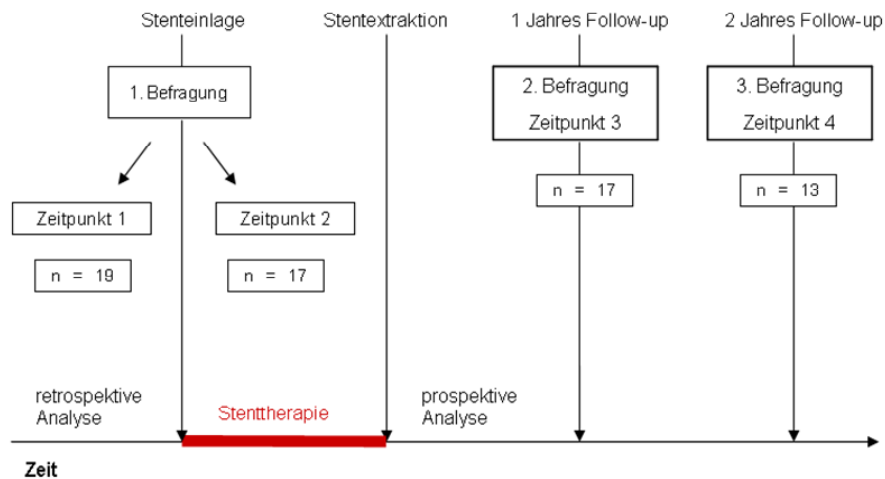


Abbildung 2: Studiendesign des 2-Jahres-Follow-up. 3 Monate nach initialer Stenteinlage wurden die Patienten erstmalig interviewt. Die zweite Befragung fand ein Jahr, die dritte Befragung zwei Jahre nach Beendigung der Stenttherapie statt.

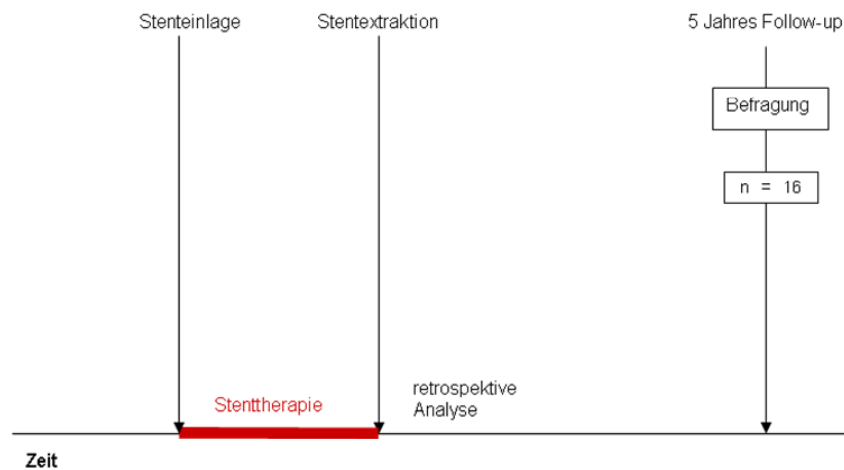


Abbildung 3: Studiendesign des 5-Jahres-Follow-up. Alle 16 Patienten wurden fünf Jahre nach Ende der Stenttherapie interviewt.

3.5. Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Erfassung der Schmerzsituation zu verschiedenen Zeitpunkten. Eine komplette Schmerzfreiheit bzw. konstante Schmerzreduktion zu den Zeitpunkten nach initialer Stenteinlage ist als Erfolg gewertet worden. Eine erneute Schmerzzunahme während des Follow-up wurde als Relapse definiert, unabhängig von der therapeutischen Konsequenz (Operation, konservative Behandlung, Stenttherapie). Weitere Endpunkte bildeten der Gewichtsverlauf, der Analgetikabedarf und die Evaluation der Stenttherapie.

3.6. Die endoskopische Therapie

Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und die endoskopische Drainage wurden mit einem Standard Videoduodenoskop vom Typ Olympus TFJ 160-R durchgeführt. Mit der Absicht den Zugang in den Pankreasgang zu erleichtern, wurde eine Papillotomie durchgeführt. Für die endoskopische Papillotomie (EPT) verwendete man ein Papillotom (Firma: Olympus, Tokyo, Japan), welches über einen Terumodraht (Firma: Terumo, Frankfurt, Deutschland) eingeführt wurde. Die Sedierung erfolgte mit Propofol und Midazolam. Die initiale endoskopisch-retrograde Pankreatographie (ERP) umfasste jeweils eine Sphinterotomie, eine Dilatation der Pankreasgangsstenose und die anschließende Einlage eines Plastikstents. Beschaffenheit und Durchmesser des Ductus pancreaticus wurden nach der Injektion von Kontrastmittel über eine Sonde beurteilt (Abb. 4). Ein Gangdurchmesser von mehr als 3 mm ist definitionsgemäß als Dilatation gewertet worden. Wahlweise ist der Pankreasgang mit einem hydrophilen Leitdraht kanuliert worden. Anschließend erfolgte die Intubation der Gänge mit einem 6 Fr. Sohendra katheter, der eine erleichterte Passage durch Strikturen

und Steine ermöglichte. Stenosen wurden dilatiert und Konkreme mit Hilfe eines Dormiakorbs entfernt.

Bei Bedarf kam eine extrakorporale Stosswellenlithotripsie (ESWL) zum Einsatz. Hierfür wurde der Lithstar U verwendet, ein elektromagnetischer Steinzertrümmerer (Firma: Siemens AG, Deutschland), der über einen Röntgen-unterstützten Zielmechanismus verfügt. Strahlendurchlässige Konkreme sind mittels Kontrastmittel über eine nasopankreatische Sonde dargestellt worden. Die Indikation zur ESWL bestand bei Steinen, die mittels Dormiakorb oder Katheterballon nicht zu extrahieren waren.

Bei allen Patienten wurden Polyethylenstents (Firma: Pfluefl, Deutschland) in den Pankreasgang eingelegt. Durchmesser und Länge des Stents wurden an die jeweiligen Gegebenheiten des Pankreasgangs angepasst. Die verwendeten Stentkaliber variierten zwischen 7 Fr. und 11,5 Fr.. Bei der initialen Stenteinlage wurde in der Regel ein 7 Fr. Stent verwendet. Der erste Stentwechsel erfolgte vier Wochen nach initialer Stenteinlage. Insofern es die Gangsituation gestattete, wurden Stents mit einem größeren Durchmesser, meistens 10 Fr. Stents, eingelegt. Die folgenden Kontroll-ERCPs fanden in einem Zeitintervall von drei Monaten statt. Bei jeder Kontroll-ERCP wurde die klinische und morphologische Situation neu bewertet und abhängig vom Ergebnis erneut ein Stent eingelegt bzw. die Stenttherapie beendet (Abb. 5). Eine Stentextraktion erfolgte:

- auf Wunsch des Patienten
- bei Rückbildung der Stenose

Definitionsgemäß entsprach die Dauer der Stenttherapie dem Zeitraum zwischen initialer Stenteinlage und endgültiger Stentextraktion. Dabei konzentrierte man sich ausschließlich auf die Stenttherapie des Pankreasganges. Eine zusätzliche Stenttherapie des Gallenganges wurde zwar dokumentiert, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Berechnung der Therapiedauer. Ist bei einem Stentwechsel auf die Einlage eines erneuten Stents verzichtet worden, so

wurde die Therapie als beendet angesehen, unabhängig davon, nach welcher Zeit eine erneute Stenteinlage stattfand.

A)

B)

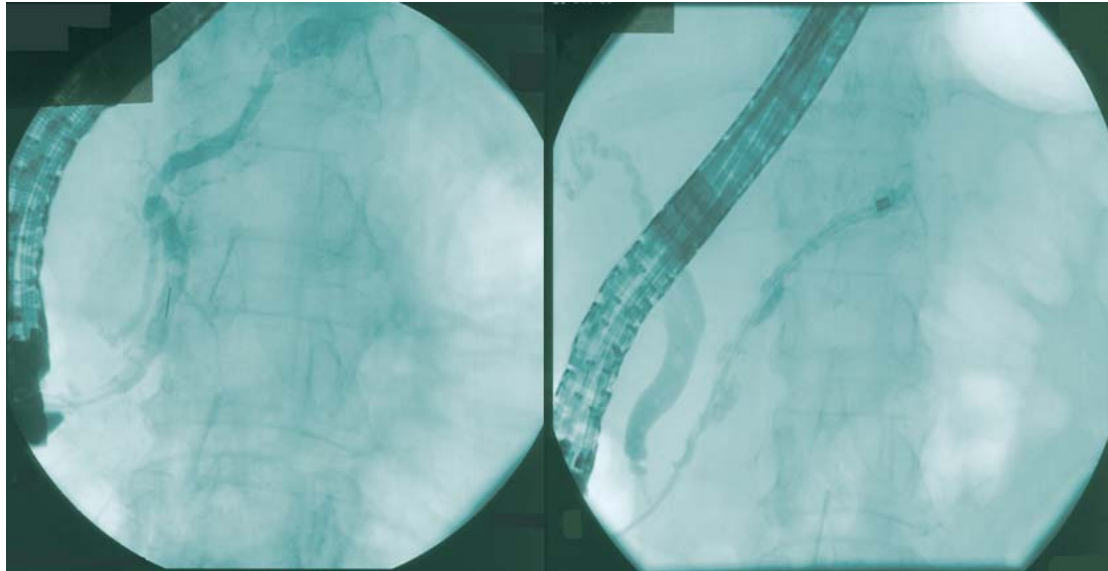


Abbildung 4: ERCP-Bilder: Patientenbeispiel.

A)

Dilatierter Pankreasgang mit großem Stein und Stenosen im Korpus- und Schwanzbereich. In diesem Fall wurde eine ESWL durchgeführt und ein 7 Fr. Stent zur Überbrückung der Stenosen eingelegt.

B)

Elektive Kontroll-ERCP sieben Monate nach initialer Stenteinlage. Die Gangverhältnisse zeigen zahlreiche Unregelmäßigkeiten auf. Der Ductus pancreaticus bricht in Höhe der Wirbelsäule paravertebral links ab. Keine Steine bzw. Stenosen festzustellen.

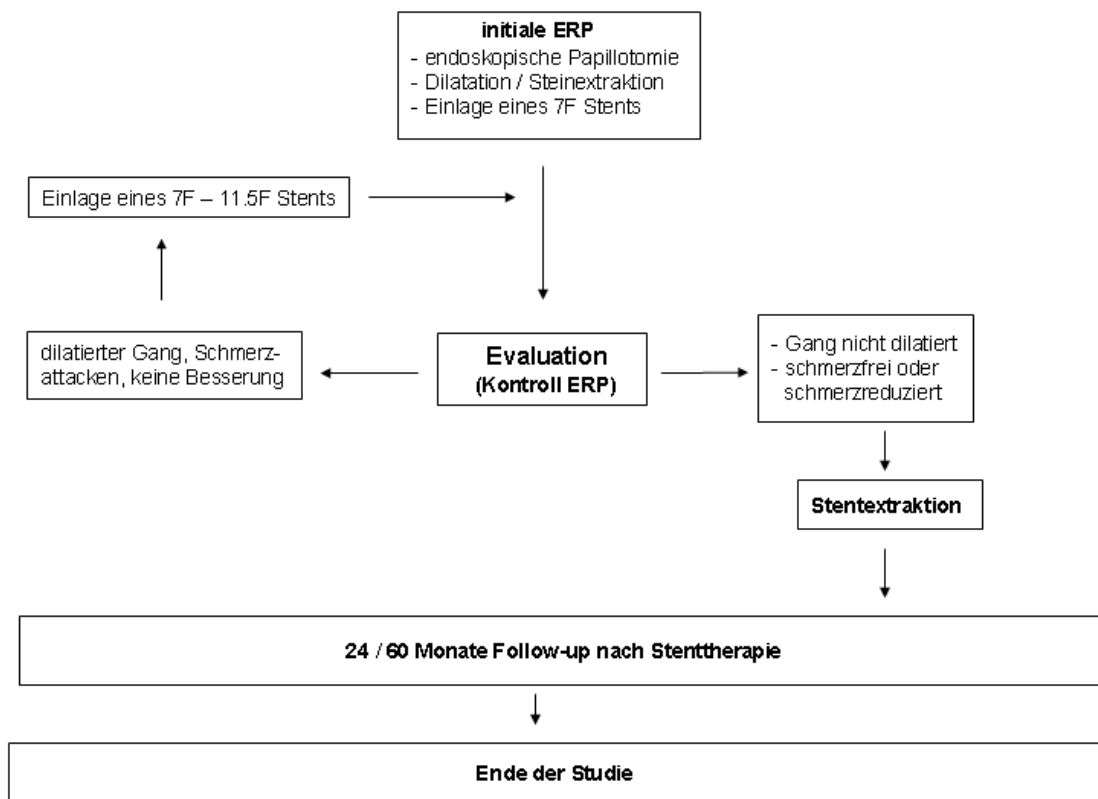


Abbildung 5: Algorithmus der Stenttherapie. Der erste Stentwechsel erfolgte vier Wochen nach initialer Stenteinlage. Insofern es die Gangsituation gestattete, wurden Stents mit einem größeren Durchmesser, meistens 10 Fr. Stents, eingelegt. Die folgenden Kontroll-ERCPs fanden in einem Zeitintervall von drei Monaten statt.

3.7. Datenerhebung

Die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung bildeten die Grundlage für die Gruppierung der Patienten. Je nach Art und Lokalisation der Obstruktion erfolgte die Einteilung der Patienten.

Art der Stenose:

- Striktur des Ductus pancreaticus mit Konkrementbeteiligung
- Striktur des Ductus pancreaticus ohne Konkrementbeteiligung

Lokalisation der Stenose:

- proximale Stenose im Bereich des Pankreaskopf
- distale Stenose im Bereich des Pankreasschwanz

Neben der Lokalisation und Art der Stenose sind folgende Daten zusätzlich dokumentiert worden:

- Datum der ERCP
- Stentdurchmesser in French (Fr.)
- Stentlänge in cm
- Stentdesign
- ESWL
- Stenteinlage in den Gallengang

Vertrauliche Daten wie Name, Adresse und Geburtsdatum wurden aus den Patientenakten übernommen. Zeitpunkt, Grund und Dauer der Krankenhausaufenthalte ebenso wie Begleiterkrankungen wurden ermittelt. Aus Datenschutzgründen sind alle vertraulichen Informationen verschlüsselt worden. Die Evaluation von Komplikationen basierte ebenfalls auf den Auswertungen von ERCP-Berichten und Patientenakten. Folgende Komplikationen wurden gewertet:

- EPT-Blutung
- Sepsis
- Perforation
- Cholangitis
- Post-ERCP-Pankreatitis
- Stentokklusion
- Stentmigration
- ERCP mit Todesfolge

3.8. Patientenbefragung

Die Patientenbefragung diente als wichtigstes Instrument bei der Analyse des klinischen Verlaufs. Die Befragung der Patienten erfolgte telefonisch, schriftlich oder im persönlichen Gespräch.

2-Jahres-Follow-up: Jedes Interview wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Alle Patienten wurden mindestens drei Mal befragt. Ziel der ersten Befragung war, die initiale Schmerzsituation vor und nach der Stenteinlage zu analysieren. Die zweite und dritte Befragung fokussierten sich auf die Evaluation des Schmerzverlaufes nach Beendigung der Stenttherapie.

Zeitpunkt 1	→ Zeitraum <u>vor</u>	Stenttherapie	→ 1. Befragung
Zeitpunkt 2	→ Zeitraum <u>während</u>	Stenttherapie	
Zeitpunkt 3	→ Zeitraum <u>1 Jahr nach</u>	Stenttherapie	→ 2. Befragung
Zeitpunkt 4	→ Zeitraum <u>2 Jahre nach</u>	Stenttherapie	→ 3. Befragung

Die Patienten waren bei den Interviews dazu angehalten, ihre für den Zeitpunkt zutreffende Schmerzsituation anhand einer numerischen Schmerzskala von 0 bis 10 einzuordnen. Die Ergebnisse sind statistisch mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ausgewertet worden. Besonderen Wert legte man auch auf die Evaluierung von Schmerzcharakter und Analgetikabedarf. Abschließend sollten die Patienten den Erfolg der Stenttherapie hinsichtlich Schmerzreduktion und Verfahrensdurchführung anhand eines Notenschlüssels bewerten.

5-Jahres-Follow-up: Abgesehen von der Evaluation der initialen Schmerzreduktion, des Analgetikabedarfs und des Gewichtsverlaufes entsprach der Befragungsinhalt dem der 2-Jahres-Follow-up Studie.

Numerische Schmerzskala:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein

stärkster vorstellbarer

Schmerz

Schmerz

Schmerzcharakter:

- Intermittierender oder kontinuierlicher Schmerz
- Dumpfer oder stechender Schmerz

Schmerzmittelbedarf:

- Täglicher Bedarf an Schmerzmedikation
- Einnahmerhythmus (regelmäßig vs. unregelmäßig)

Notenschlüssel:

- Sehr gut
- Gut
- Zufriedenstellend
- Nicht zufriedenstellend

4. Ergebnisse

4.1. 2-Jahresdaten

4.1.1. Behandlungsalgorithmus: 19 Patienten mit chronischer Pankreatitis

Bei der initialen ERCP war der Pankreasgang durch Strikturen mit oder ohne Konkremente verlegt und entsprechend dilatiert (Durchmesser > 3mm). 13 von 19 Patienten hatten neben einer Striktur auch Steine im Pankreasgang. Die Extraktion der Gangsteine erfolgte mit Hilfe eines Dormiakorbs oder eines Katheterballons. Bei 5 Patienten musste zusätzlich eine ESWL durchgeführt werden. 6 von 19 Patienten hatten Strikturen ohne Steine (Abb. 6). Die genaue Lage der Stenose im Pankreasgang wurde anhand von Sono-, CT-, MRT- oder ERCP-Untersuchungen ermittelt. Die Stenose war bei 16 von 19 Patienten im Pankreaskopf situiert. Eine Stenose im Pankreasschwanz war nur bei 3 von 19 Patienten vorzufinden (Abb. 7).

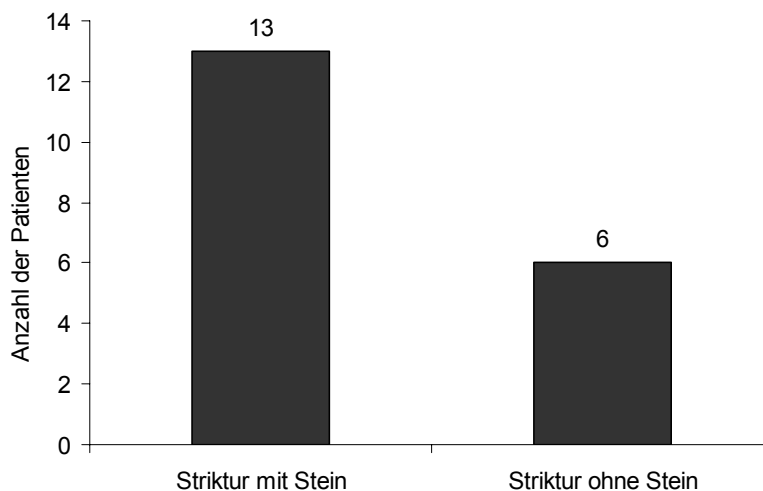


Abbildung 6: Morphologie der Stenose. Bei der initialen endoskopischen Untersuchung hatten 13 von 19 Patienten eine Striktur mit Konkrementbeteiligung. Bei 6 von 19 Patienten war eine Striktur ohne Konkrementbeteiligung Ursache der Obstruktion im Pankreasgang.

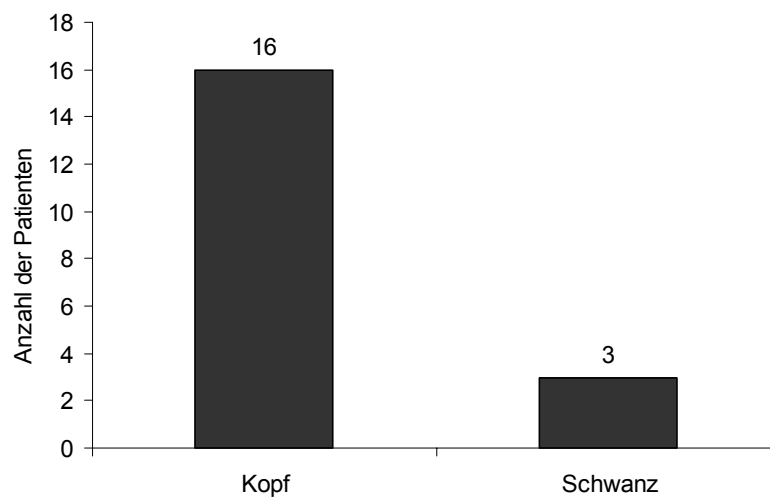


Abbildung 7: Lokalisation der Stenose. Die Stenose war bei 16 von 19 Patienten im Pankreaskopf lokalisiert. Bei 3 Patienten war die Stenose im Pankreasschwanz situiert.

4.1.2 Ergebnisse der ersten Befragung

Abbildung 8 zeigt die Schmerzsituation nach initialer ERCP (Zeitpunkt 2) verglichen mit der Schmerzsituation vor der Hospitalisation (Zeitpunkt 1). Bei 10 von 19 Patienten resultierte eine komplette Schmerzfremheit. 7 Patienten berichteten über eine signifikante Schmerzreduktion. Lediglich bei 2 von 19 Patienten blieb die Schmerzsymptomatik nach endoskopischer Intervention unverändert. In beiden Fällen musste die Stenttherapie abgebrochen werden. Ein Patient unterzog sich einer chirurgischen Sanierung und war danach schmerzfrei. Der andere Patient entschied sich für eine konservative Behandlungsstrategie. Beide Patienten wurden von der Follow-up Analyse ausgeschlossen. Fasst man alle Patienten zusammen, die eine partielle oder komplette Schmerzfremheit nach initialer ERCP erfahren hatten, so profitierten 89% von der endoskopischen Intervention.

Interessanterweise war eine Korrelation zwischen erfolgreicher ERCP und postinterventioneller Schmerzsituation festzustellen. Bei 2 von 19 Patienten mit

unverminderter Schmerzsymptomatik war die Durchführung der ERCP nicht erfolgreich. Im Gegensatz dazu berichteten 17 von 19 Patienten mit technisch erfolgreicher ERCP über eine Schmerzreduktion (Abb. 9).

Abbildung 10 zeigt die Anzahl der Patienten, die vor und nach endoskopischer Intervention auf die Einnahme von Schmerzmedikamenten angewiesen waren. 8 von 19 Patienten nahmen vor der Stenttherapie (Zeitpunkt 1) regelmäßig Schmerzmedikamente. Nach endoskopischem Eingriff (Zeitpunkt 2) reduzierte sich die Anzahl mit kontinuierlicher Einnahme von Schmerzmedikation auf 6 Patienten.

Die Stenttherapie wurde bei 17 von 19 Patienten fortgesetzt. Der behandelnde Arzt bestimmte die Dauer der Therapie für jeden Patienten individuell, indem Kontrastmittelabfluss, Durchmesser und Stenosierungsgrad des Ductus pancreaticus bei jedem Stentwechsel neu beurteilt wurden. Bei einem entsprechenden Rückbildungsgrad der Stenose ist auf die erneute Einlage eines Stents verzichtet worden. Die Dauer der Stenttherapie variierte zwischen einem Monat bis über zehn Monate. 3 Patienten hatten eine Stenttherapiedauer von einem Monat, 5 Patienten von vier Monaten, 5 Patienten von 7 Monaten, 3 Patienten von zehn Monaten und 1 Patient von über zehn Monaten. Eine Stenttherapie dauerte im Durchschnitt 5,6 Monate (Abb. 11).

Nach initialer ERCP hatten zwei Patienten eine leichte Pankreatitis entwickelt. Eine schwerere Post-ERCP-Pankreatitis mit Organversagen wurde bei keinem Patienten beobachtet. Weitere Komplikationen wie Blutungen, Perforationen, Cholangitis oder Sepsis traten nicht auf. Stentokklusionen oder Stentdislokationen wurden bei 6 Patienten festgestellt (3 Stentokklusionen, 3 Stentdislokationen). Die Morbidität lag bei 11% und die Mortalität bei 0%.

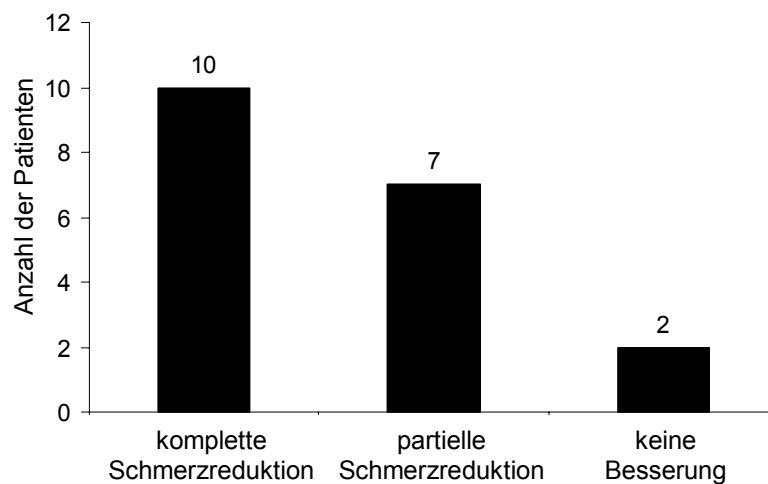


Abbildung 8: Schmerzsituation nach initialer ERCP. Eine komplette Schmerzfreiheit erreichten 10 von 19 Patienten. 7 Patienten berichteten über eine partielle Schmerzreduktion. Nur 2 Patienten verspürten keine Besserung hinsichtlich ihrer Schmerzsymptomatik.

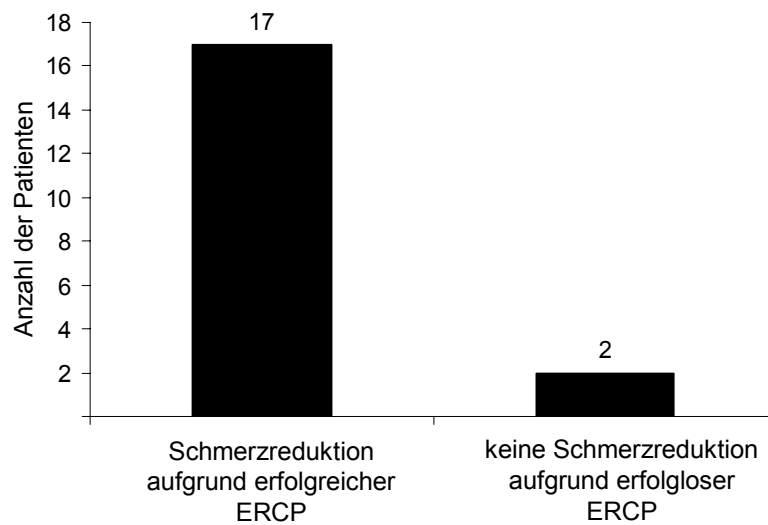


Abbildung 9: Technischer Erfolg der ERCP in Korrelation zur Schmerzreduktion. Bei 17 von 19 Patienten war die ERCP technisch erfolgreich. Alle 17 Patienten berichteten danach über eine Schmerzreduktion. Bei 2 von 19 Patienten war die Durchführung der ERCP nicht erfolgreich. In beiden Fällen musste die Stenttherapie aufgrund massiver Schmerzen abgebrochen werden.

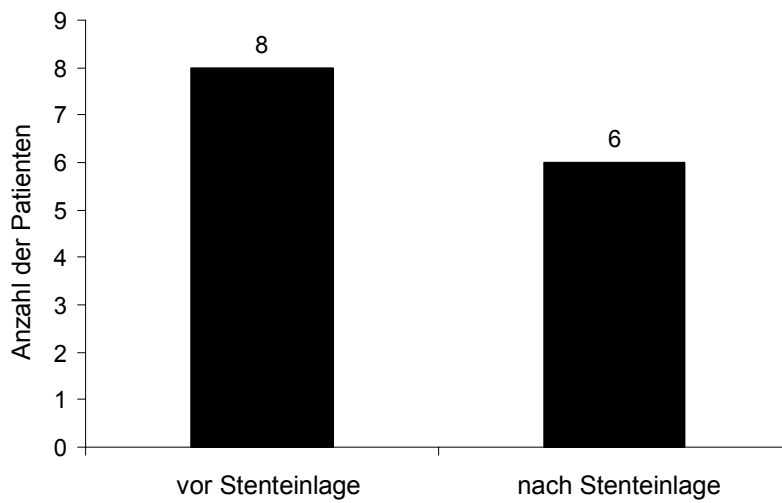


Abbildung 10: Schmerzmedikation vor und nach endoskopischer Intervention. Vor endoskopischer Intervention waren 8 von 19 Patienten auf die Einnahme von Schmerzmedikamenten angewiesen. Nach endoskopischer Intervention berichteten nur noch 6 von 19 Patienten über eine regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikation.

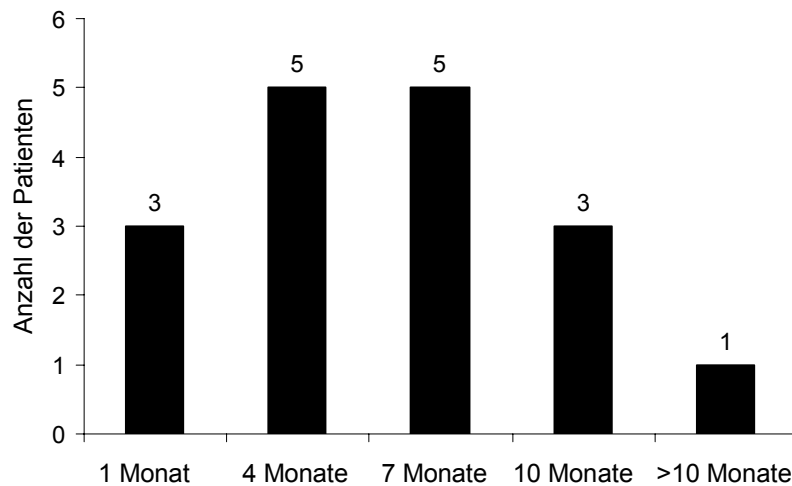


Abbildung 11: Dauer der Stenttherapie in Monaten. 3 Patienten hatten eine Stenttherapiedauer von einem Monat, 5 Patienten von vier Monaten, 5 Patienten von sieben Monaten, 3 Patienten von zehn Monaten und 1 Patient von über zehn Monaten.

4.1.3. 2-Jahres-Follow-up

17 von 19 Patienten konnten die Stenttherapie erfolgreich beenden und wurden ein Jahr nach Beendigung der Stenttherapie interviewt. Abbildung 12 zeigt die Relapseraten ein Jahr (Zeitpunkt 3) und zwei Jahre (Zeitpunkt 4) nach der Stenttherapie. Im ersten Jahr (Zeitpunkt 3) kam es bei 17% der Patienten wieder zu einer Schmerzzunahme verglichen mit dem Zeitraum nach initialer Stenteinlage (Zeitpunkt 2). 14 von 17 Patienten hatten also ein Jahr nach Stentextraktion entweder weiterhin eine signifikante Schmerzreduktion oder waren immer noch schmerzfrei. Zwei Jahre nach Therapieende (Zeitpunkt 4) wurden 13 von 17 Patienten interviewt. 3 Patienten hatten schon einen Relapse im ersten Jahr erlitten. 1 Patient konnte nicht mehr kontaktiert werden. Eine zunehmende Schmerzsymptomatik war bei 15% der Patienten zu verzeichnen. 11 von 13 Patienten hatten dagegen immer noch eine konstante Klinik. Insgesamt hat sich bei ca. 30% der Patienten innerhalb des 2-Jahres-Follow-up ein Relapse ereignet.

Anhand einer Schmerzskala von 0 bis 10 bewerteten 19 Patienten ihr Schmerzempfinden vor der Stenttherapie mit einer Intensität zwischen 3 und 10 Punkten. Über eine komplette Schmerzfreiheit berichteten 10 von 17 Patienten im ersten Jahr und 8 von 13 Patienten im zweiten Jahr. Eine partielle Schmerzreduktion auf konstantem Niveau hatten 4 von 17 Patienten im ersten Jahr und 3 von 13 Patienten im zweiten Jahr (Tab. 1).

Ein Jahr nach Stentextraktion wurden 17 Patienten zu ihrem gegenwärtigen Gewicht befragt. Im Vergleich zum Gewicht vor initialer Stenteinlage (Zeitpunkt 1) berichteten 4 von 17 Patienten über eine Gewichtszunahme von 0% bis 5%, 3 Patienten von 5% bis 10%, 5 Patienten von 10% bis 15%. 5 Patienten hatten eine Gewichtszunahme von über 15%. Insgesamt war im ersten Follow-up Jahr eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 8,7% (inkl. Patienten mit Relapse) zu verzeichnen. Im zweiten Jahr reduzierte sich die durchschnittliche Gewichtszunahme auf 5,5% (inkl. Patienten mit Relapse) (Abb. 13).

Verglichen mit dem Zeitraum vor der Stenttherapie (Zeitpunkt 1) hat sich der durchschnittliche Schmerzwert nach initialer Stenttherapie (Zeitpunkt 2) signifikant gesenkt ($p < 0.001$) und blieb ein und zwei Jahre nach Therapiebeendigung auf einem konstant niedrigen Niveau (Abb. 14).

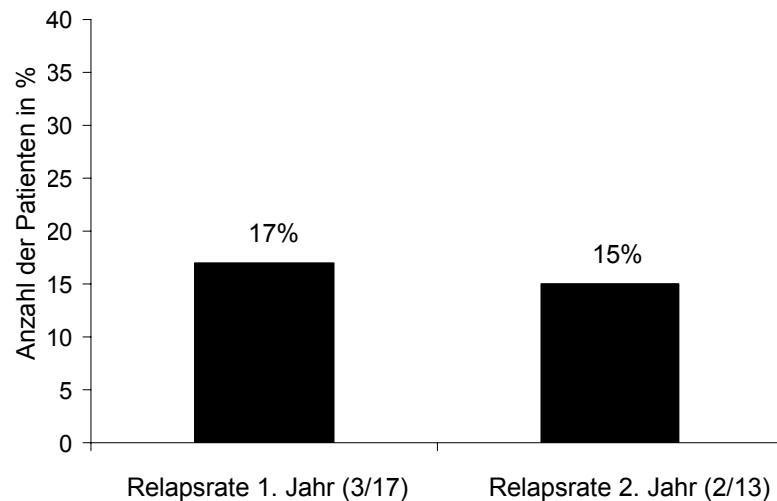


Abbildung 12: Relapseraten ein und zwei Jahre nach Stenttherapie. Im ersten Follow-up Jahr kam es bei 17% der Patienten wieder zu einer Schmerzzunahme. Im zweiten Follow-up Jahr berichteten weitere 15% über eine zunehmende Schmerzsymptomatik.

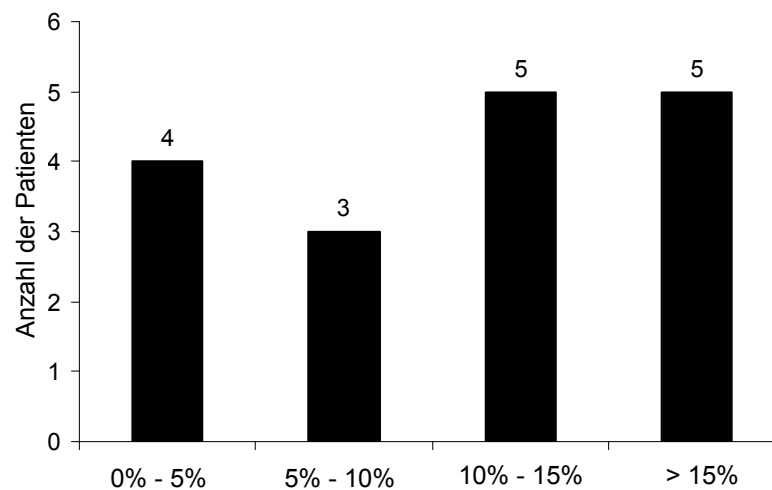


Abbildung 13: Gewichtszunahme ein Jahr nach Stentextraktion. 4 von 17 Patienten berichteten über eine Gewichtszunahme von 0% bis 5%, 3 Patienten von 5% bis 10%, 5 Patienten von 10% bis 15%. 5 Patienten hatten eine Gewichtszunahme von über 15%.

Tabelle 1: Schmerzwerte der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Über eine komplette Schmerzfreiheit berichteten 10 von 17 Patienten im ersten Jahr und 8 von 13 Patienten im zweiten Jahr. Eine partielle Schmerzfreiheit auf konstantem Niveau hatten 4 von 17 Patienten im ersten Jahr und 3 von 13 Patienten im zweiten Jahr.

Anzahl der Patienten (n=19)	Schmerzwert (vor Stenteinlage)	Schmerzwert (nach Stenteinlage)	Schmerzwert (1. Jahr Follow-up)	Schmerzwert (2. Jahres Follow-up)
Patient 1	10*	4*	6* ⁽²⁾	-
Patient 2	7*	10* ⁽¹⁾	-	-
Patient 3	7*	4*	4*	6* ⁽³⁾
Patient 4	8*	0	8 ⁽²⁾	-
Patient 5	7	3	3	3
Patient 6	7*	2*	2*	1
Patient 7	7	0	0	0
Patient 8	8*	1	0	0
Patient 9	5	0	0	- ⁽⁴⁾
Patient 10	8	0	0	0
Patient 11	4	0	0	0
Patient 12	8*	10* ⁽¹⁾	-	-
Patient 13	5	0	0	0
Patient 14	3	0	0	5 ⁽³⁾
Patient 15	8	0	0	0
Patient 16	6*	3*	3*	2*
Patient 17	10	2	4 ⁽²⁾	-
Patient 18	9	0	0	0
Patient 19	6	0	0	0

* mit Schmerzmedikation
⁽¹⁾ Abbruch der Stenttherapie
⁽²⁾ Relapse im 1. Jahr
⁽³⁾ Relapse im 2. Jahr
⁽⁴⁾ Patient nicht erreichbar

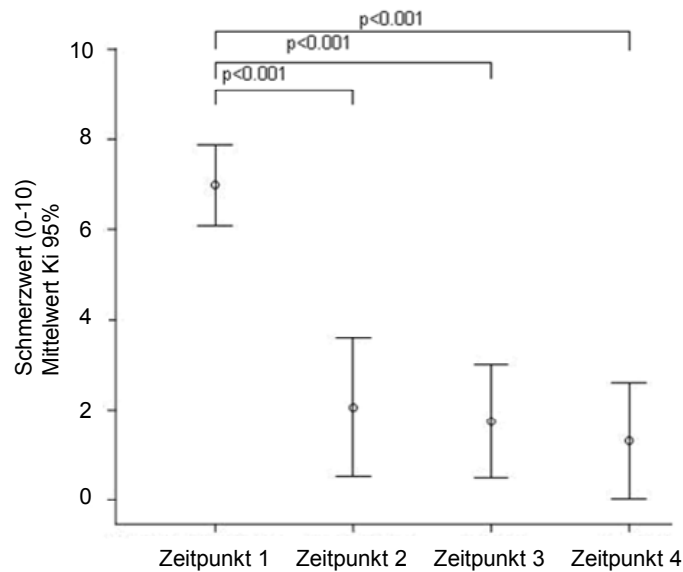


Abbildung 14: Statistische Evaluation des Schmerzwertes. Nach initialer Stenttherapie (Zeitpunkt 2) hat sich der durchschnittliche Schmerzwert verglichen mit dem Zeitraum vor der Stenttherapie (Zeitpunkt 1) signifikant gesenkt ($p < 0.001$) und blieb ein und zwei Jahre nach Therapiebeendigung auf einem konstant niedrigem Niveau.

4.1.4. Evaluation der Stenttherapie

Alle 19 Patienten evaluierten den Erfolg der Stenttherapie. Zusammenfassend befanden 6 von 19 Patienten die Stenttherapie als sehr gut, 8 von 19 Patienten als gut und 3 von 19 Patienten als zufriedenstellend. Nur 2 von 19 Patienten waren mit der Stenttherapie nicht zufrieden (Abb. 15).

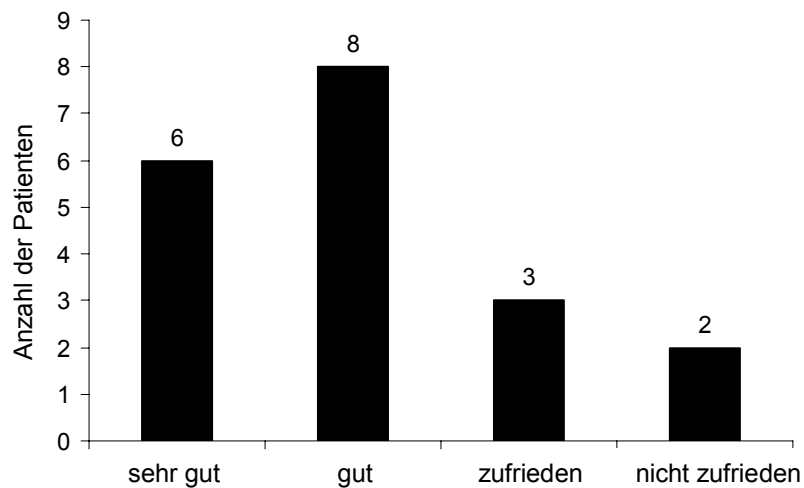


Abbildung 15: Evaluation der Stenttherapie. 14 von 19 Patienten bewerteten die Stenttherapie als ein gutes bis sehr gutes Verfahren. 3 Patienten waren mit der Stenttherapie zufrieden. Nur 2 Patienten waren mit ihrer klinischen Symptomatik nach endoskopischer Intervention nicht zufrieden.

4.2. 5-Jahresdaten

4.2.1. Behandlungsalgorithmus: 16 Patienten mit chronischer Pankreatitis

Der Pankreasgang war durch Strikturen mit / ohne Stein obstruiert. Strikturen mit Stein waren bei 10 Patienten und Strikturen ohne Stein bei 6 Patienten festzustellen.

6 Patienten hatten eine Stenttherapiedauer von weniger als 3 Monaten, 2 Patienten von 4 Monaten, 2 Patienten von 6 Monaten, 3 Patienten von 11 Monaten und 3 Patienten von 24 Monaten. Die durchschnittliche Stenttherapiedauer betrug 8,5 Monate (Abb. 16).

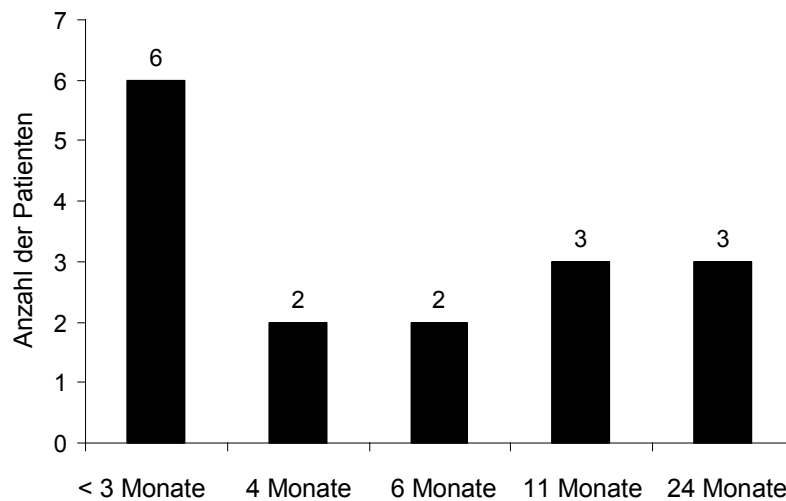


Abbildung 16: Dauer der Stenttherapie in Monaten. 6 Patienten hatten eine Stenttherapiedauer von weniger als 3 Monaten, 2 Patienten von 4 Monaten, 2 Patienten von 6 Monaten, 3 Patienten von 11 Monaten und 3 Patienten von 24 Monaten.

4.2.2. 5-Jahres-Follow-up

Innerhalb von fünf Jahren nach der Stentextraktion mussten sich 81% der Patienten wieder in therapeutische Behandlung begeben. Nur 3 von 16 Patienten hatten keinen Rückfall erlitten (Abb. 17).

Die Mehrzahl der Rückfälle ereignete sich in den ersten 3 Jahren nach der Stentextraktion. 6 Patienten mussten im ersten Jahr, 3 Patienten im zweiten Jahr und 3 Patienten im dritten Jahr erneut therapiert werden. Nur 1 Patient hatte noch einen Rückfall im vierten Jahr (Abb. 18). Die geringe Patientenanzahl erlaubte keine Aussage über eine mögliche Korrelation zwischen Stenttherapiedauer und Relapserate.

Bei 8 von 13 Patienten war die Stenttherapie erneut das Verfahren der Wahl, 4 Patienten wurden operiert und 1 Patient erhielt eine symptomatische Therapie

mit Flüssigkeitssubstitution und Analgesie. Insgesamt haben 62% der Patienten der Stenttherapie erneut das Vertrauen geschenkt, wohingegen 38% der Patienten das Therapieverfahren innerhalb der fünf Jahre gewechselt haben.

Die Gründe hierfür waren vielfältig:

2 von 4 operierten Patienten hatten trotz Schmerzreduktion keine zufriedenstellende Klinik erreicht und entschieden sich nach einem erneuten Schmerzschub für einen Therapiewechsel. Den anderen beiden Patienten wurde aufgrund ihres jungen Alters ein operatives Verfahren empfohlen. Einer weiteren Patientin wurde ebenfalls zur Operation geraten, sie entschied sich jedoch wegen ihres hohen Alters für ein konservatives Vorgehen (Abb.19).

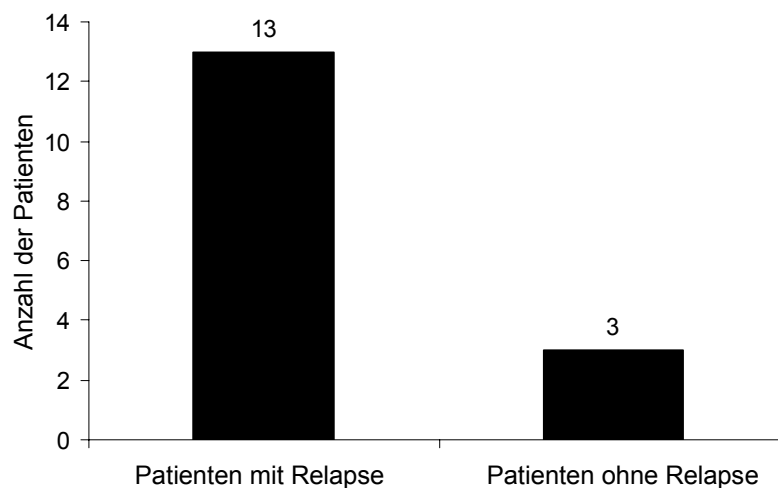


Abbildung 17: Relapserate fünf Jahre nach Stenttherapie. Bei 13 von 16 Patienten ereignete sich erneut eine Schmerzattacke. Nur 3 Patienten hatten innerhalb von fünf Jahren keinen Relapse erlitten.

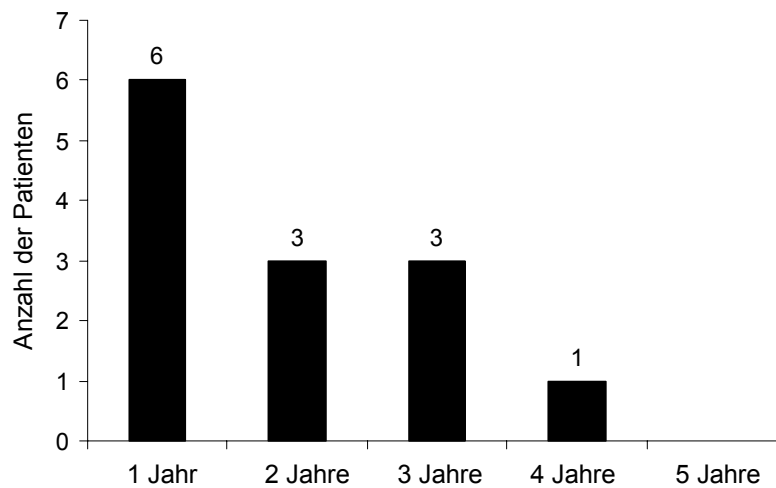


Abbildung 18: Zeitpunkt des Relapse. 6 Patienten mussten im ersten Jahr, 3 Patienten im zweiten Jahr und 3 Patienten im dritten Jahr nach Stentextraktion erneut therapiert werden. Nur 1 Patient hatte noch einen Relapse im vierten Jahr.

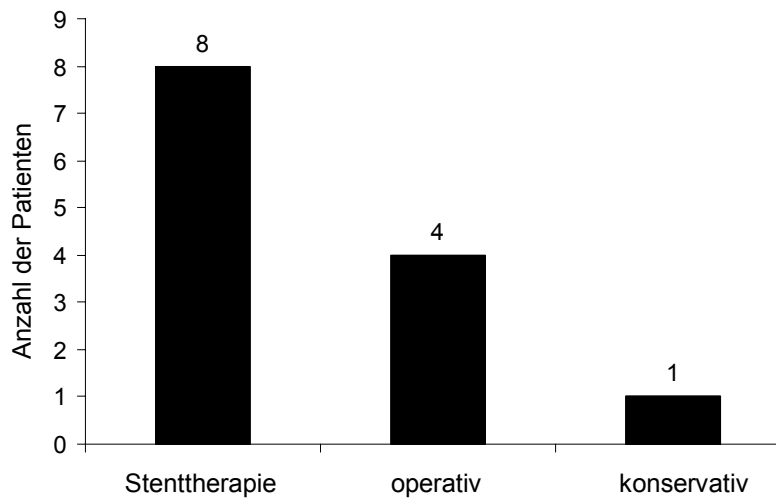


Abbildung 19: Therapie des Relapse. Bei 8 von 13 Patienten war die Stenttherapie erneut das Verfahren der Wahl, 4 Patienten wurden operiert und 1 Patient erhielt eine symptomatische Therapie mit Flüssigkeitssubstitution und Analgesie.

4.2.3. Evaluation der Stenttherapie

Trotz der hohen Relapserate bewertete die Mehrheit der Patienten die Stenttherapie als erfolgreich. 81% der Patienten beurteilten das endoskopische Therapieverfahren mit einem gut bis sehr gut. 2 Patienten befanden die Stenttherapie als zufriedenstellend. Nur 1 Patient war nicht zufrieden (Abb. 20).

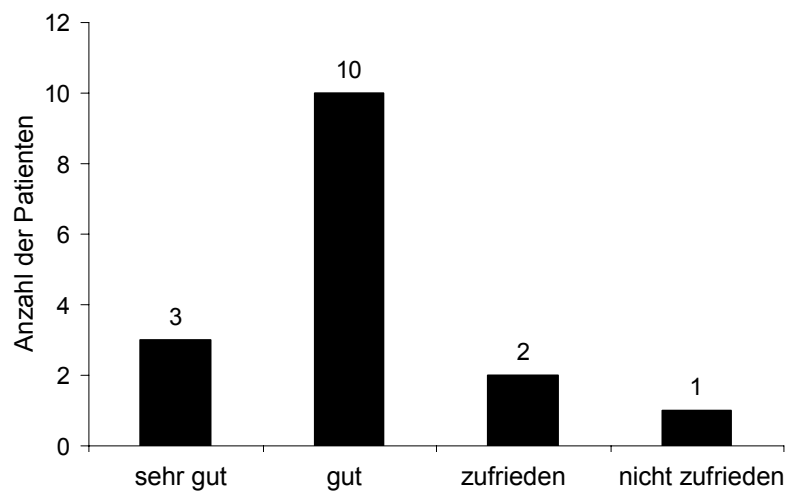


Abbildung 20: Evaluation der Stenttherapie. 13 von 16 Patienten bewerteten die Stenttherapie als ein gutes bis sehr gutes Verfahren. 2 Patienten waren mit dem postinterventionellen Ergebnis der Stenttherapie zufrieden. Nur 1 Patient erreichte keine zufriedenstellende Schmerzreduktion nach endoskopischer Intervention.

5. Diskussion

Die chronische Pankreatitis ist eine gutartige Erkrankung und charakterisiert sich klinisch durch gürtelförmige, intermittierende Oberbauchschmerzen sowie durch eine endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz [Gullo et al., 1988]. Ätiologisch betrachtet ist der Alkoholkonsum für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis in der westlichen Welt hauptsächlich verantwortlich, auch wenn Erkenntnisse über genetische Faktoren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen haben [Lankisch et al., 1993; Etemad & Whitcomb 2001]. Die Therapie beschränkt sich auf symptomorientierte Behandlungsansätze. Dabei ist der Grad der Schmerzlinderung als Maßstab für den Erfolg einer Therapie zu werten, da Schmerzen bei der chronischen Pankreatitis zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und zahlreiche Hospitalisationen zur Folge haben [Gullo et al., 1988; Pezzilli et al., 2006]. Die Schmerzpathogenese ist gegenwärtig noch unklar und Gegenstand kontroverser Diskussionen. Ein erhöhter Gewebsdruck, zunehmende Gewebsischämie, neuronale Inflammation oder extrapankreatische Komplikationen werden als Entstehungsursache angeführt [Karanjia & Reber, 1990; Tsiotou & Sakorafas, 2000]. Grundsätzlich besteht bei der Therapie der chronischen Pankreatitis die Möglichkeit einer chirurgischen oder einer endoskopischen Behandlung. Die endoskopische Therapie wird von mehreren Autoren als ein sicheres und effektives Verfahren betrachtet [Monkemuller et al., 2004; Godil & Chen, 2000; Neuhaus, 2000; Neuhaus, 2004]. Das zentrale Ziel der endoskopischen Therapie besteht im Erreichen eines schmerzfreien Zustands durch duktale Dekompression. Obstruktionen werden beseitigt und die Drainage des Pankreassekrets wiederhergestellt [Bartoli et al., 2005, Dite et al., 1996, Seicean et al., 2002].

Der aktuelle Literaturbestand zur chronischen Pankreatitis enthält mit Ausnahme einer geringen Anzahl von Publikationen überwiegend Studien mit einem retrospektiven Studiendesign [Jacob et al., 2001, Dite et al., 2003; Cahen

et al., 2007; Ponchon et al., 1995]. Der Erfolg der Stenttherapie in Bezug auf die initiale Schmerzreduktion nach endoskopischer Intervention beträgt im Durchschnitt 89% (Range: 81% - 95%) und ist somit unseren Beobachtungen entsprechend [Dumonceau et al., 1996; Suga, 1999; Smits et al., 1995]. Hinsichtlich der Schmerzreduktion bei Patienten mit und ohne erfolgreicher ERCP postuliert Rösch et al. allerdings keine unterschiedlichen Ergebnisse festgestellt zu haben [Rösch et al., 2002]. Zwar hatten Patienten mit technisch erfolgreicher ERCP eine höhere Wahrscheinlichkeit, langfristig eine komplette oder partielle Schmerzfremheit zu erreichen als Patienten mit fehlgeschlagener ERCP, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0.06$).

Eine Metaanalyse von Sherman et al. analysierte den technischen Erfolg bei Pankreasgangstrikturen [Sherman & Lehman, 1993]. Danach sind Pankreasgangstrikturen mit einer Wahrscheinlichkeit von 92,3% (Range: 73% - 100%) erfolgreich zu therapieren. Die endoskopische Therapie von Pankreasgangsteinen ist technisch anspruchsvoller. In der Studie von Venu et al. wird eine komplette oder partielle Steinfremheit in 56,4% (Range: 42% - 72%) der Fälle erreicht [Venu et al., 2002]. Im Gegensatz dazu berichten andere Autoren über ähnlich hohe Erfolgsraten wie bei der Behandlung von Pankreasgangstrikturen. Endoskopische Steinextraktionen sind demnach in 80% - 90% der Fälle erfolgreich [Burdick & Hogan, 1991].

Beim Follow-up weichen die Ergebnisse der aktuellen Studie zum Teil erheblich von anderen Publikationen ab. Insgesamt entwickelten ca. 30% der Patienten während des 2-Jahres-Follow-up wieder eine zunehmende Schmerzsymptomatik. Innerhalb von fünf Jahren haben 81% der Patienten wieder einen Schmerzschub erlitten. Interessanterweise ereignete sich die Mehrzahl der Rückfälle in den ersten 3 Jahren. Nur 1 Patient hatte noch im 4. Jahr nach Stentextraktion eine erneute Schmerzattacke. Demnach scheint das Risiko eines Relapse während den ersten 3 Jahren am größten zu sein.

Fasst man die Ergebnisse mehrerer Langzeitbeobachtungen zusammen, waren 65% von insgesamt 1216 Patienten nach einem durchschnittlichen Follow-up von 4,7 Jahren partiell oder komplett schmerzfrei [Jacob et al., 2001; Dite et al., 2003; Cahen et al., 2007; Ponchon et al., 1995; Rösch et al., 2002; Burdick &

Hogan, 1991; Vitale et al., 2007]. Hervorzuheben ist die Multi-Center Studie von Rösch et al., ein Langzeit-Follow-up von über 1000 Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren [Rösch et al., 2002]. Eine komplette oder partielle Schmerzfreiheit zum Zeitpunkt des Follow-up ist als Erfolg gewertet worden.

Bei 86% war die Stenttherapie erfolgreich. Allerdings berücksichtigte diese Erfolgsrate auch Patienten, die sich während der Nachbeobachtungszeit einer Operation unterzogen hatten. Bewertet man nur das Outcome von den nicht operierten Patienten, so sinkt die Erfolgsrate auf 65%. Im direkten Vergleich fällt bei Rösch et al. der klinische Erfolg mit 65% nach fünf Jahren deutlich höher aus als in der vorliegenden Arbeit.

Mögliche Gründe für das bessere Outcome anderer Studien sind inhomogene Nachbeobachtungszeiträume und unterschiedliche Befragungszeitpunkte. Oftmals wird der Schmerzverlauf nach initialer Stenteinlage und nicht die Relapserate nach abgeschlossener Stenttherapie analysiert. Bei der Studie von Rösch et al. wurde die Patientenbefragung 2 bis 12 Jahre nach initialer Stenteinlage durchgeführt. 16% der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Interviews noch keine abgeschlossene Stenttherapie. Folglich befanden sich die Patienten bei Befragung in unterschiedlichen therapeutischen Stadien.

In der Literatur gibt es nur wenige Studien, die einen direkten Vergleich zwischen konservativer und endoskopischer Therapie ermöglichen. Eine prospektiv randomisierte Studie von Jacob et al. zeigt allerdings klar die Überlegenheit der Stenttherapie gegenüber einem konservativen Vorgehen auf [103]. Die Autoren dieser Arbeit untersuchten bei 34 Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis die Effektivität der endoskopischen Stenttherapie hinsichtlich der Prävention von Schmerzattacken. 19 von 34 randomisierten Patienten erhielten eine Stenttherapie. Insgesamt sind jeweils 3 Stents über einen Zeitraum von einem Jahr eingelegt worden. In der Kontrollgruppe waren 15 von 34 Patienten, bei welchen selektiv eine Pankreatographie, aber keine Stenttherapie durchgeführt wurde. 53% der Patienten in der Kontrollgruppe erlitten nach einem durchschnittlichen Follow-up

von 33 Monaten erneut eine Schmerzattacke. Hingegen hatten nur 11% der Patienten in der Stentgruppe einen Relapse nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten. 2 Patienten in der Kontrollgruppe wechselten aufgrund rezidivierender Schmerzattacken in die Stentgruppe und hatten danach keinen weiteren Schub mehr. Unabhängig davon stellte eine weitere Studiengruppe um Gabrielli et al. fest, dass die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Jahr vor der Stenttherapie signifikant höher war als im Jahr danach ($p < 0.01$) [Gabrielli et al., 2002].

Alternativ zum endoskopischen Lösungsansatz gibt es aus chirurgischer Sicht eine Vielzahl von Operationsverfahren. Allerdings bestehen starke Kontroversen zwischen Chirurgen und Internisten, welches Verfahren dem Patienten den besten therapeutischen Benefit bringt. Bei den chirurgischen Verfahren unterscheidet man zwischen Resektions- und Drainageverfahren. Im Gegensatz zu Resektionsverfahren basieren Drainageverfahren, wie zum Beispiel die Pankreatojejunostomie, auf derselben pathophysiologischen Grundidee wie die Stenttherapie. Primäres Ziel beider Verfahren ist die Dekompression des Pankreasgewebes. Indikationsstellung und Patientenkollektiv sind annähernd entsprechend und ein direkter Vergleich daher sinnvoll. In der Literatur wird eine initiale Schmerzreduktion in 90% (Range: 80% - 100%) der Fälle nach Pankreatojejunostomie angegeben [Warshaw et al., 1998; Delcore et al., 1994; Greenlee et al., 1990; Sato et al., 1986]. Sato et al. verfolgte den postoperativen Verlauf von 43 Patienten durchschnittlich sechs Monate lang. Davon waren 90,7% schmerzfrei. 9,3% verspürten eine deutliche Schmerzlinderung. Obwohl der initiale Erfolg der Pankreatojejunostomie vielversprechend erscheint, entwickeln viele Patienten langfristig wieder eine Schmerzsymptomatik [Sato et al., 1986]. 25% werden innerhalb der ersten 2 Jahre rückfällig [Cahen et al., 2007]. Nach ungefähr 5 Jahren (Range: 3,5 - 6,3 Jahre) profitieren im Durchschnitt nur noch 60% der Patienten von einer Pankreatojejunostomie (Range: 33% - 84%) [Delcore et al., 1994; Berberat et al.; Taylor et al., 1981; Adams et al., 1994]. Entsprechend hoch ist die Reoperationsrate, die zwischen 20% und 50% angegeben wird [Schoenberg et al., 1999].

Insgesamt betrachtet zeigen die endoskopische und die chirurgische Drainage sowohl initial (89% vs. 90%) als auch im zeitlichen Verlauf (65% vs. 60%) sehr ähnliche Erfolgsraten. Zu einem anderen Ergebnis kommt eine prospektiv randomisierte Studie von Cahen et al., die im Jahre 2007 im „New England Journal of Medicine“ erschienen ist [Cahen et al., 2007]. Patienten mit einer chronisch obstruktiven Pankreatitis und starken, rezidivierenden Schmerzattacken wurden in diese Studie eingeschlossen.

Von 118 Patienten erfüllten 50 Patienten die Einschlusskriterien nicht, 24 Patienten hatten ein oder mehrere Ausschlusskriterien und 5 Patienten verweigerten die Aufnahme in die Studie. 39 Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten wurden in 2 Gruppen randomisiert. 19 Patienten unterzogen sich einer endoskopischen Drainage und 20 Patienten erhielten eine chirurgische Drainage. Nach einem zweijährigen Follow-up wurde eine komplette oder partielle Schmerzfreiheit bei 75% der Patienten mit chirurgischer Drainage, aber nur 32% bei Patienten mit endoskopischer Drainage erreicht. Cahen et al. schlussfolgert daraus, dass die chirurgische Drainage zu einer effektiveren Dekompression des Pankreasgewebes führt.

Das schlechte Abschneiden der endoskopischen Drainage liegt höchstwahrscheinlich in einem unverhältnismäßig schwer zu endoskopierenden Studienkollektiv begründet. So ist die Morbiditätsrate der endoskopischen Therapie mit 58% im Vergleich zu anderen Studien um den Faktor 4 erhöht [Ponchon et al., 1995; Binmoeller et al., 1995; Cremer et al., 1991; Morgan et al., 2003]. Bei 4 von 19 Patienten, also doppelt so viele wie in der hier vorliegenden Studie, musste die Stenttherapie aufgrund nicht beherrschbarer Schmerzen abgebrochen werden. Alle 4 Patienten unterzogen sich einer chirurgischen Sanierung. Die Cahen et al. Studie hebt allerdings auch ganz deutlich den Nachteil von chirurgischen Verfahren hervor. Nicht alle Patienten mit chronischer Pankreatitis können sich einer chirurgischen Therapie unterziehen, da mehrere Kontraindikationen für ein chirurgisches Vorgehen bestehen. So wurden zum Beispiel Patienten mit einem erhöhten Pfortaderdruck vom Studienkollektiv ausgeschlossen. Einer Studie zu Folge entwickeln 5% – 10% der Patienten mit chronischer Pankreatitis eine

Pfortaderthrombose als Komplikation [Izbicki et al., 2002]. Izbicki et al. untersuchte die Auswirkungen von Patienten mit chronischer Pankreatitis und konkomittierender nicht hepatischer portaler Hypertension nach einer Pankreasresektion. Patienten mit portaler Hypertension benötigten signifikant mehr Bluttransfusionen und hatten eine längere Operationszeit. Insgesamt war die postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit portaler Hypertension signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Aufgrund variabler Langzeitergebnisse von chirurgischen Drainageverfahren sind resektive Verfahren als Therapie der Wahl zu bevorzugen, so zum Beispiel die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion [Beger et al., 1999]. In der Tat scheinen Resektionsverfahren den chirurgischen oder endoskopischen Drainageverfahren überlegen zu sein. In der Literatur wird der Langzeiterfolg im Durchschnitt mit 88% angegeben (Range: 2 – 6 Jahre) [Riediger et al., 2007; Beger et al., 1985; Beger et al., 1989; Beger et al., 1997].

Eine 2003 veröffentlichte prospektiv randomisierte Studie von Dite et al. vergleicht die Stenttherapie mit der chirurgischen Therapie [Dite et al., 2003]. Die Studie umfasste 140 Patienten mit chronischer Pankreatitis. 76 Patienten wurden operiert. Dabei sind in 80% der Fälle (61 Patienten) resektive Verfahren angewandt worden. 64 Patienten unterzogen sich einer Stenttherapie. Die initialen Erfolge beider Therapieverfahren sind mit 92,2% vs. 92,1% fast identisch. Langfristig konnten aber nur die operierten Patienten das Ausgangsniveau halten. Fünf Jahre nach Intervention reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit partieller oder kompletter Schmerzfreiheit in der Stentgruppe von 92,2% auf 65,1% und in der OP-Gruppe von 92,1% auf 86,2%.

Trotz der augenscheinlichen Überlegenheit sind chirurgische Verfahren mit einer hohen Invasivität verbunden und dementsprechend hoch sind Mortalität bzw. Morbidität einzuschätzen. Chirurgische Drainageverfahren sind technisch schwer durchführbar und mit einer perioperativen Morbiditätsrate zwischen 20% und 40% und einer Mortalitätsrate von bis zu 5% assoziiert [Cahen et al., 2007;

Bradley, 1987; Malfertheiner & Büchler, 1991]. Eine der Hauptkomplikationen ist die Obstruktionsbildung an den pankreatikojejunalen Anastomosen, die den Langzeiterfolg mindert [Malfertheiner & Büchler, 1991].

Resektionsverfahren haben eine Mortalitätsrate von bis zu 4,8% und eine Morbiditätsrate zwischen 20% und 73% [Riediger et al., 2007, Heise et al., 2001; Jimenez et al., 2000; Sakorafas et al., 2000; Martin et al., 1996; Evans et al., 1997; Traverso & Kozarek, 1997; Stone et al., 1988]. Im Vergleich dazu war die Morbidität mit 11% bzw. Mortalität mit 0% in der gegenwärtigen Studie deutlich niedriger. Die aufgetretenen Komplikationen nahmen allesamt einen milden Verlauf an. Andere endoskopische Studien belegen eine Morbiditätsrate von ca. 15% [Ponchon et al., 1995; Binmoeller et al., 1995; Cremer et al., 1991; Morgan et al., 2003]. Die Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Komplikationen zu induzieren, ist mit 1,8% (inklusive Mortalitätsrate) als gering einzuschätzen [Suissa et al., 2005].

Der Behandlungsalgorithmus der gegenwärtigen Studie basierte auf den Erfahrungen anderer Studien und hat sich als sicher und effektiv erwiesen. Es wurden bevorzugt Stents mit einem großen Durchmesser (Fr.) eingesetzt. Anstatt einer kontinuierlichen Stenteinlage sind Stentwechsel im Intervall von drei Monaten präferiert worden. Beim 2-Jahres-Follow-up waren insgesamt 3 Stentokklusionen und 3 Stentdislokationen festzustellen.

Hidekazu et al. untersuchte die Okklusionsrate in Korrelation zum Stentdurchmesser [Hidekazu et al., 2004]. 10 Fr. Stents hatten mit 37% gegenüber 7 Fr. Stents mit 64% eine deutlich geringere Okklusionsrate. Die 7 Fr. Stents verschlossen sich zudem schneller. Nach 4 Wochen waren bereits 75% der 7 Fr. Stents okkludiert. Erst nach 2 Monaten stieg auch bei den 10 Fr. Stents die Okklusionsrate deutlich an. Bezugnehmend auf das Ergebnis der Studie empfiehlt Hidekazu et al. 7 Fr. Stents nach 4 Wochen und 10 Fr. Stents nach 2 Monaten zu extrahieren. Eine 2003 publizierte amerikanische Studie untersuchte bei 25 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Pankreatitis die Auswirkungen einer kontinuierlichen Stenteinlage [Morgan et al., 2003]. Der Zeitpunkt der Stentextraktion war abhängig von der klinischen Symptomatik.

Das Ergebnis der Studie ist als Erfolg gewertet worden. In 85% der Fälle waren die Stents wieder auffindbar, aber in einer hohen Anzahl okkludiert. 15% der eingelegten Stents sind abgegangen. Interessanterweise ist der Durchmesser des Ductus pancreaticus konstant geblieben oder hat sogar leicht zugenommen. Bei 71% resultierte eine Schmerzabnahme nach der Stenttherapie. Die fehlende Korrelation zwischen Schmerzreduktion und Abnahme des Durchmessers des Pankreasgangs bzw. dem Okklusionsgrad der Stents ist in dieser Studie nicht kommentiert worden.

Neben Stentokklusionen und Stentmigrationen stellen Stent-assoziierte Pankreasgangveränderungen eine weitere Komplikation der Stenttherapie dar [Schwarz et al., 2000]. Eine Stenttherapie kann durch Irritationen am Epithel pathomorphologische Veränderungen im Pankreasgang verursachen. Diese sogenannte Stent-induzierte Fibrose führen Kritiker als Argument gegen die Stenttherapie an. Ihrer Meinung nach fördert die Stenttherapie das Fortschreiten der chronischen Pankreatitis [Sherman et al., 1996; Alvarez et al., 1994].

Eine von Smith et al. veröffentlichte Studie umfasste 68 Patienten [Smith et al., 1997]. 66% der Patienten hatten vor Beginn der Stenttherapie ein unauffälliges Pankreatogramm, 34% zeigten duktale Prozesse. Stent-assoziierte Veränderungen am Pankreasgang ereigneten sich in ca. 80% der Fälle. Mehr als 1/3 dieser Veränderungen persistierten während eines durchschnittlichen Follow-up von 192 Tagen (Range: 10 - 740 Tage). 82,5% der Patienten mit normalem Pankreatogramm und 76,1% der Patienten mit verändertem Pankreatogramm entwickelten neue morphologische Veränderungen im Pankreasgang. Interessanterweise konnte keine Korrelation zwischen Stent-induzierten Veränderungen und Stenttherapiedauer bzw. Stentgröße festgestellt werden.

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine im Jahr 2007 publizierte Studie von Lawrence et al. [Lawrence et al., 2007]. Ziel der Studie war unter anderem das Risiko Stent-induzierter Veränderungen nach Einlage eines 3 Fr. Stents in den

Pankreasgang zu analysieren. Fast 90% der Stents sind innerhalb von 30 Tagen spontan abgegangen. Stent-induzierte Veränderungen wurden bei diesen Stents nicht beobachtet. Sherman et al. untersuchte Stent-induzierte Veränderungen des Pankreasganges bei Hunden [Costamagna et al., 2006]. Danach nimmt das Ausmaß der Stent-induzierten Fibrose mit der Stentlänge und der Therapiedauer proportional zu.

Um das Risiko eventueller Stent-induzierter Pankreasgangschäden zu minimieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Kurzzeittherapie favorisiert. Beim 2-Jahres-Follow-up betrug die durchschnittliche Stenttherapiedauer 5,6 Monate. Aufgrund persistierender Strikturen war bei einigen Patienten eine Kurzzeittherapie nicht möglich. 4 Patienten hatten eine Therapiedauer von größergleich 10 Monaten. Die klinische Bedeutung Stent-induzierter Prozesse spielte in der gegenwärtigen Studie eher eine untergeordnete Rolle, da sich alle Patienten in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Chronischen Pankreatitis befanden (Cambridge III).

Die Einlage von mehreren Stents in den Pankreasgang erreicht anscheinend eine höhere Offenheitsrate. In der Regel werden 2-3 Plastikstents in den Pankreasgang eingelegt, um den Gang maximal zu spreizen und somit einen langanhaltenden Erfolg zu erzielen.

Costamagna G et al. führte bei 19 Patienten mit refraktär-dominanten Strikturen ein Multi-Stenting durch [Costamagna et al., 2006]. Bei allen Patienten hat eine einfache Stenteinlage kein Erfolg erbracht. Im Durchschnitt wurden 3 Stents in den Pankreasgang eingelegt, mit einem Durchmesser zwischen 8,5 Fr. und 11,5 Fr.. Die Stents wurden nach 6 bis 12 Monaten extrahiert. Nur bei einem Patienten persistierte die Striktur. 84% der Patienten blieben nach Stentextraktion während des Follow-up von durchschnittlich 38 Monaten asymptomatisch. Nur bei 10% der Patienten hat sich erneut eine symptomatische Striktur entwickelt. Trotz der simultanen Einlage von 3 Stents sind keine schwerwiegenden Komplikationen aufgetreten. Eine notwendige

chirurgische Intervention bei therapierefraktären Stenosen könnte somit verzögert oder sogar vermieden werden.

Eine weitere Innovation sind Metallstents, die mittels spezieller Oberflächenbeschichtung und Kunststoffbändern extrahierbar sind. Diese neuen Produkte werden von verschiedenen Firmen angeboten. Bisherige Metallstents waren nicht extrahierbar und ihre Anwendung beschränkte sich auf die Behandlung von malignen Stenosen, wie zum Beispiel beim inoperablen Pankreaskarzinom. Cremer et al. untersuchte in einer im Jahre 1990 publizierten Studie die Einlage von Metallstents bei Patienten mit therapierefraktären, benignen Stenosen im Pankreasgang [Cremer et al., 1990]. Die Stenteinlage war bei allen Patienten möglich. Nach Stenteinlage hatten alle Patienten über eine Schmerzreduktion berichtet.

Während des Follow-up zeigten die Stents jedoch in Folge einer Mukosahyperplasie eine hohe Okklusionsrate. Darüber hinaus war es nicht mehr möglich, die Stents zu extrahieren. Im Vergleich zu Plastikstents haben Metallstents eine höhere Offenheitsrate [Hausegger & Kugler, 2000]. Es existieren allerdings noch keine kontrollierten Studien. Durch den Einsatz von extrahierbaren Metallstents bei benignen Pankreasgangstenosen wären längere Stentwechselintervalle möglich. Die Compliance der Patienten könnte somit erhöht und ERCP-bedingte Komplikationen auf ein Minimum reduziert werden.

Resümierend ist anzumerken, dass sowohl mit chirurgischen Verfahren als auch mit endoskopischen Verfahren bei der Therapie der chronischen Pankreatitis sehr gute Erfolge zu erzielen sind, wobei chirurgische Verfahren zum Teil bessere Langzeitergebnisse aufweisen. Allerdings kann nicht jeder Patient mit chronischer Pankreatitis operiert werden. Aufgrund der geringeren Invasivität ist die endoskopische Therapie als Primärtherapie einer operativen Therapie vorzuziehen. Vor allem ältere, multimorbide Patienten profitieren vom endoskopischen Verfahren [Mayerle et al., 2004]. Chirurgische Verfahren sollten den Therapieversagern als Second-Line-Therapie reserviert bleiben [Rösch et al., 2002]. Eine nachfolgende chirurgische Sanierung bei erfolgloser Stenttherapie ist immer noch möglich und zeigt keinerlei Nachteile [Boerma et al., 2002].

6. Zusammenfassung

Obstruktionen im Pankreasgang sind ein häufiges Problem bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und benötigen oft eine interventionelle Therapie. Der klinische Erfolg nach initialer Stenteinlage und die Relapserate nach Beendigung der Stenttherapie werden in der vorliegenden Arbeit anhand von zwei Follow-up Analysen untersucht.

Das 2-Jahres-Follow-up umfasste 17 Patienten. Nach erfolgter Papillotomie wurde die Pankreasgangstenose dilatiert, Konkremente extrahiert und anschließend ein Stent in den Pankreasgang eingelegt. Eine ESWL ist zusätzlich bei 5 Patienten durchgeführt worden. Eine Striktur mit Stein hatten 13 von 19 Patienten und eine Striktur ohne Stein 6 von 19 Patienten. Von insgesamt 19 Patienten mit chronisch obstruktiver Pankreatitis berichteten 17 Patienten nach initial endoskopischer Intervention über eine partielle oder komplette Schmerzfreiheit. Bei 2 Patienten zeigte sich keine Schmerzreduktion. In beiden Fällen musste die Stenttherapie abgebrochen werden. Die Stents wurden in einem Intervall von 3 Monaten gewechselt. Die durchschnittliche Stenttherapiedauer betrug 5,6 Monate. Nach Therapiebeendigung wurden alle 17 Patienten 2 Jahre klinisch nachbeobachtet. Im ersten Jahr nach Stentextraktion berichteten 3 von 17 Patienten wieder über eine zunehmende Schmerzsymptomatik. Im 2. Follow-up Jahr erlitten 2 weitere Patienten einen Relapse. 2 Jahre nach Stenttherapieende war eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 5,5% zu verzeichnen. 17 von 19 Patienten bewerteten die Stenttherapie als Erfolg. Nur 2 Patienten waren nicht zufrieden.

Das 5-Jahres-Follow-up war retrospektiv ausgelegt und umfasste 16 Patienten mit chronisch obstruktiver Pankreatitis. Strikturen mit Stein waren bei 10 von 16 Patienten und Strikturen ohne Stein bei 6 Patienten festzustellen. Die initiale endoskopisch-retrograde Pankreatographie (ERP) umfasste jeweils eine Papillotomie, eine Dilatation der Pankreasgangstenose und die anschließende Einlage eines Stents. Steine wurden mit Hilfe eines Dormiakorbs extrahiert. Bei Bedarf erfolgte eine ESWL. Die durchschnittliche Stenttherapiedauer betrug 8,5

Monate. Innerhalb des 5-Jahres-Follow-up erlitten 13 von 16 Patienten einen Relapse. 8 von 13 Patienten wurden erneut mit einer Stenttherapie behandelt. 5 von 13 Patienten wechselten das Therapieverfahren. 15 von 16 Patienten bewerteten die Stenttherapie trotz der hohen Relapserate als Erfolg. Nur ein Patient war nicht zufrieden.

Mit einer initialen Schmerzreduktion von 89% hat sich die endoskopische Therapie in der vorliegenden Studie als ein effektives Verfahren in der Akutbehandlung bewährt. Mittelfristig kann bei ca. 70% der Patienten eine zufriedenstellende klinische Symptomatik erreicht werden. Langfristig erleiden 81% der Patienten einen Relapse, der allerdings in 62% der Patienten erneut mit einem endoskopischen Verfahren erfolgreich zu therapieren ist.

Quellenangaben der im Text zitierten Literaturstellen

Adams DB, Ford MC, Anderson MC:

Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis.
Ann Surg. 1994; 219(5): 481-7; discussion 487-9.

Albazaz R, Verbeke CS, Rahman SH, McMahon MJ:

Cyclooxygenase-2 expression associated with severity of PanIN lesions: a possible link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer.
Pancreatology. 2005; 5(4-5): 361-9.

Alvarez C, Robert M, Sherman S, Reber HA:

Histologic changes after stenting of the pancreatic duct.
Arch Surg. 1994 ; 129(7): 765-8.

Ammann RW, Buehler H, Muench R, Freiburghaus AW, Siegenthaler W:

Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis; A comparative long-term study of 287 patients.
Pancreas. 1987; 2(4): 368-77.

Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G:

Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients.
Gastroenterology. 1984; 86(5 Pt 1): 820-8.

Andrén-Sandberg A, Hoem D, Gislason H:

Pain management in chronic pancreatitis.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002; 14(9): 957-70.

Atten MJ, Verma A, Liu K:

Antioxidants up-regulate PPAR-gamma and decrease fibrosis in chronic pancreatitis.
Am J Gastroenterol. 2003; 98: 64.

Bartoli E, Delcenserie R, Yzet T, Brazier F, Geslin G, Regimbeau JM, Dupas JL:

Endoscopic treatment of chronic pancreatitis.
Gastroenterol Clin Biol. 2005; 29(5): 515-21.

Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P:

Chronic pancreatitis. Research and clinical management.
Springer, Berlin: 1989.

Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Limmer J:
Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis.
Surgery. 1985; 97(4): 467-73.

Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW:
Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience.
Ann Surg. 1999; 230(4): 512-9; Discussion 519-23.

Beger HG, Schoenberg MH, Link KH, Safi F, Berger D:
Duodenum-preserving pancreatic head resection - a standard method in chronic pancreatitis.
Chirurg. 1997; 68(9): 874-80.

Berberat PO, Friess H, Martignoni ME, Tempia A, Büchler MW:
What should be the standard operation in chronic pancreatitis: Whipple or duodenum-preserving pancreatic head resection?
Ann Ital Chir. 2000; 71(1): 81-6.

Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA:
Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association?
JAMA. 1980; 243(3): 246-7.

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(9): 638-44.

Boerma D, van Gulik TM, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ:
Outcome of pancreaticojejunostomy after previous endoscopic stenting in patients with chronic pancreatitis.
Eur J Surg. 2002; 168(4): 223-8.

Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, Cristina ML, Salgado A, Dreiling DA:
Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis.
Am J Gastroenterol. 1977; 68(3): 278-85.

Bradley EL 3rd:
Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis.
Am J Surg. 1987; 153(2): 207-13.

Braganza JM:

The pathogenesis of chronic pancreatitis.

QJM. 1996; 89(4): 243-50.

Braganza JM:

Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"?

Lancet. 1983; 2(8357): 1000-3.

Burdick JS, Hogan WJ:

Chronic pancreatitis: selection of patients for endoscopic therapy.

Endoscopy. 1991; 23(3): 155-9.

Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ:

Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis.

N Engl J Med. 2007; 356(7): 676-84.

Caletti G, Brocchi E, Agostini D, Balduzzi A, Bolondi L, Labò G:

Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis.

Br J Surg. 1982; 69(9): 507-9.

Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Mani KR, Bhaskar S, Rao GV, Singh L:

Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis.

Gut. 2004; 53(5): 723-8.

Chari ST, Singer MV:

The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history.

Scand J Gastroenterol. 1994; 29(10): 949-60.

Charnley RM:

Hereditary pancreatitis.

World J Gastroenterol. 2003; 9(1): 1-4.

Cohn JA:

Is idiopathic chronic pancreatitis cystic fibrosis?

In: Lankisch PG, Di Magno EP, eds:

Pancreatic Disease - State of the Art and Future Aspects of Research. Berlin.

Springer-Verlag. 1999; 193-201.

- Comfort MW, Steinberg AG:
Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis.
Gastroenterology. 1952; 21(1): 54-63.
- Cremer M, Suge B, Delhaye M:
Expandable pancreatic metal stents (Wallstent) for chronic pancreatitis.
First World Series. Gastroenterology 1990; 98: 215 (Abstract).
- 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(3): 171-6.
- Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, Spada C, Petruzzello L, Familiari P, Mutignani M:
Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results.
Endoscopy. 2006; 38(3): 254-9.
- Dani R, Penna FJ, Nogueira CE:
Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases.
Int J Pancreatol. 1986; 1(5-6): 399-406.
- Dani R, Penna FJ, Nogueira CE:
Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases.
Int J Pancreatol. 1986 Dec;1(5-6): 399-406.
- Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS:
The role of pancreatojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts.
Am J Surg. 1994; 168(6): 598-602.
- Devière J, Delhaye M, Cremer M:
Pancreatic duct stones management.
Gastrointest Endosc Clin N Am. 1998; 8(1): 163-79.
- Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I:
A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis.
Endoscopy. 2003; 35(7): 553-8.
- Dite P, Zboril V, Cikankova E:
Endoscopic therapy of chronic pancreatitis.
Hepatogastroenterology. 1996; 43(12): 1633-7.

- Długosz J, Fölsch UR, Czajkowski A, Gabryelewicz A:
Feedback regulation of stimulated pancreatic enzyme secretion during
intraduodenal perfusion of trypsin in man.
Eur J Clin Invest. 1988; 18(3): 267-72.
- Dumonceau JM, Devière J, Le Moine O, Delhay M, Vandermeeren A, Baize M,
Van Gansbeke D, Cremer M:
Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal
stones: long-term results.
Gastrointest Endosc. 1996; 43(6): 625-6.
- Ebbehøj N, Borly L, Bülow J, Rasmussen SG, Madsen P:
Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis. A
longitudinal study.
Scand J Gastroenterol. 1990; 25(5): 462-6.
- Ebbehøj N, Svendsen LB, Madsen P:
Pancreatic tissue pressure: techniques and pathophysiological aspects.
Scand J Gastroenterol. 1984; 19(8): 1066-8.
- Ermak TH, Grendell JH. The pancreas:
Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies.
In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds:
Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management.
Philadelphia. WB Saunders. 1993; 1573-84.
- Etemad B, Whitcomb DC:
Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments.
Gastroenterology. 2001; 120(3): 682-707.
- Etemad B, Whitcomb DC:
Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments.
Gastroenterology. 2001; 120(3): 682-707.
- Evans JD, Wilson PG, Carver C, Bramhall SR, Buckels JA, Mayer AD,
McMaster P, Neoptolemos JP:
Outcome of surgery for chronic pancreatitis.
Br J Surg. 1997; 84(5): 624-9.

Foitzik T, Buhr HJ:

New aspects in the pathophysiology of chronic pancreatitis.

Chirurg. 1997; 68(9): 855-64.

Forssmann K, Schirr K, Schmid M, Schwall G, Silbernig D, Singer MV, Trede M:

Postoperative follow-up in patients with partial Whipple
duodenopancreatectomy for chronic pancreatitis

Z Gastroenterol. 1997 Dec; 35(12):1071-80.

Frick TW, Fernández-del Castillo C, Bimmler D, Warshaw AL:

Elevated calcium and activation of trypsinogen in rat pancreatic acini.

Gut. 1997; 41(3): 339-43.

Friess H, Shrikhande S, Shrikhande M, Martignoni M, Kulli C, Zimmermann A,
Kappeler A, Ramesh H, Büchler M:

Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the
underlying aetiology.

Gut. 2002; 50(5): 682-6.

Gabrielli A, Mutignani M, Pandolfi M, Perri V, Costamagna G:

Endotherapy of early onset idiopathic chronic pancreatitis: results with long-term
follow-up.

Gastrointest Endosc. 2002; 55(4): 488-93.

Glasbrenner B, Adler G:

Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis.

Int J Pancreatol. 1997; 22(3): 163-70.

Godil A, Chen YK:

Endoscopic management of benign pancreatic disease.

Pancreas. 2000; 20(1): 1-13.

Gorry MC, Ghabaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE,
Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC:

Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute
and chronic pancreatitis.

Gastroenterology. 1997; 113(4): 1063-8.

Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV:

Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy.

World J Surg. 1990; 14(1): 70-6.

Gullo L, Barbara L, Labò G:
Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis.
Gastroenterology. 1988; 95(4): 1063-8.

Gullo L, Costa PL, Labo G:
Chronic pancreatitis in Italy. Etiological, clinical and histological observations based on 253 cases.
Rendic Gastroenterol. 1977; 9: 97-104.

Gumaste VV:
Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery.
Gastroenterology. 1995; 108(1): 297-9

Guyan PM, Uden S, Braganza JM:
Heightened free radical activity in pancreatitis.
Free Radic BiolMed. 1990; 8(4): 347-54.

Hausegger KA, Kugler C:
Treatment of malignant and benign biliary obstructions with metal stents.
Rofo. 2000; 172(4): 315-22.

Heise JW, Katoh M, Lüthen R, Röher HD:
Long-term results following different extent of resection in chronic pancreatitis.
Hepatogastroenterology. 2001; 48(39): 864-8.

Hidekazu M., Hiroshi Y, Akihiko W., Hitoshi F., Tsuyoshi F:
Endoscopic pancreatic stenting in chronic pancreatitis with ductal dilation proximal to a stricture: A safe and effective protocol.
Digestive Endoscopy. 2004, 18(Suppl.): 58-61.

Hines OJ, Reber HA:
Pancreatic surgery.
Curr Opin Gastroenterol. 2005; 21(5): 568-72.

Hirota M, Ohmuraya M, Baba H:
Genetic background of pancreatitis.
Postgrad Med J. 2006; 82(974): 775-8.

Ho HS, Frey CF:
The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy.
Arch Surg. 2001; 136(12): 1353-8.

Howes N, Greenhalf W, Rutherford S, O'Donnell M, Mountford R, Ellis I, Whitcomb D, Imrie C, Drumm B, Neoptolemos JP:
A new polymorphism for the R122H mutation in hereditary pancreatitis.
Gut. 2001; 48(2): 247-50.

Izbicki JR, Yekebas EF, Strate T, Eisenberger CF, Hosch SB, Steffani K, Knoefel WT:
Extrahepatic portal hypertension in chronic pancreatitis: an old problem re-visited.
Ann Surg. 2002 Jul;236(1):82-9.

Jacob L, Geenen JE, Catalano MF, Geenen DJ:
Prevention of pancreatitis in patients with idiopathic recurrent pancreatitis: a prospective nonblinded randomized study using endoscopic stents.
Endoscopy. 2001; 33(7): 559-62.

Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL:
Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis.
Ann Surg. 2000; 231(3): 293-300.

Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Mtsukawa M:
Pancreatitis associated with congenital abnormalities of the pancreaticobiliary system.
Hepatogastroenterology. 2005; 52(61): 223-229.

Karanjia ND, Reber HA:
The cause and management of the pain of chronic pancreatitis.
Gastroenterol Clin North Am. 1990; 19(4): 895-904.

Karanjia ND, Singh SM, Widdison AL, Lutrin FJ, Reber HA:
Pancreatic ductal and interstitial pressures in cats with chronic pancreatitis.
Dig Dis Sci. 1992; 37(2): 268-73.

Keim V:
Pancreatitis: from chronic inflammation to cancer
Dtsch med Wochenschr 2004; 129: 94-95.

Keith RG, Keshavjee SH, Kerenyi NR:
Neuropathology of chronic pancreatitis in humans.
Can J Surg. 1985; 28(3): 207-11.

Keller J, Layer P:
Idiopathic chronic pancreatitis.
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22(1): 105-13.

Kim JY, Choi SH, Ihm JS, Kim SJ, Kim IJ, Kim CM:
A case of R122H mutation of cationic trypsinogen gene in a pediatric patient with hereditary pancreatitis complicated by pseudocyst and hemosuccus pancreaticus.

Korean J Gastroenterol. 2005; 45(2): 130-6.

Kim KP, Kim MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK:
Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity.
Gastroenterology. 2004; 126(4): 1214.

Klöppel G, Maillet B:
Pathology of acute and chronic pancreatitis.
Pancreas. 1993; 8(6): 659-70.

Lankisch PG, Layer P:
Chronische Pankreatitis: Update - Diagnostik und Therapie 2000.
Dtsch Arztebl 2000; 97(33): A-2169 / B-1841 / C-1733 Medizin.

Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W:
Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease.
Digestion. 1993; 54(3): 148-55.

Lawrence C, Cotton PB, Romagnuolo J, Payne K, Rawls E, Hawes R:
Small prophylactic pancreatic duct stents: an assessment of spontaneous passage and stent-induced ductal abnormalities.
Endoscopy. 2007; 39(12): 1082-5.

Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP:
The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis.
Gastroenterology. 1994; 107(5): 1481-7.

Le Bodic L, Bignon JD, Raguénès O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M, Soulard F, Gagne K, Bonneville F, Muller JY, Bachner L, Férec C:
The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7.
Hum Mol Genet. 1996; 5(4): 549-54.

Lebenthal E, Lerner A, Rolston DK:
The pancreas in cystic fibrosis.
In: Go VLW, DiMagno ER, Gardner JD, Lebenthal FP, Reber HA, Scheele GA, eds:
The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease (2nd ed).
New York. Raven Press. 1993; 1041-81.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group.

N Engl J Med. 1993 May 20;328(20):1433-7.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group.

Med Clin North Am. 2000; 84(3): 565-73.

Maitra A, Ashfaq R, Gunn CR, Rahman A, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Wilentz RE:

Cyclooxygenase 2 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis with automated cellular imaging.

Am J Clin Pathol. 2002; 118(2): 194-201.

Malfertheiner P, Büchler M:

Indications for endoscopic or surgical therapy in chronic pancreatitis.

Endoscopy. 1991; 23(3): 185-90.

Martin RF, Rossi RL, Leslie KA:

Long-term results of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis.

Arch Surg. 1996; 131(3): 247-52.

Mayerle J, Stier A, Lerch MM, Heidecke CD:

Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment.

Chirurg. 2004; 75(7): 731-47.

McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H:

Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report.

Ann Surg. 1968; 167(5): 752-6.

Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM:

Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency.

Am J Gastroenterol. 2003; 98(4): 821-6.

Monkemuller KE, Kahl S, Malfertheiner P:

Endoscopic therapy of chronic pancreatitis.

Dig Dis. 2004; 22(3): 280-91.

Muench R:

Etiology and natural history of chronic pancreatitis.

Dig Dis. 1992; 10(6): 335-44.

Nair RJ, Lawler L, Miller MR:
Chronic pancreatitis.
Am Fam Physician. 2007; 76(11): 1693-4.

Neuhaus H:
Therapeutic pancreatic endoscopy.
Endoscopy. 2000; 32(3): 217-25.

Neuhaus H:
Therapeutic pancreatic endoscopy.
Endoscopy. 2004; 36(1): 8-16.

Nwokolo C, Oli J:
Pathogenesis of juvenile tropical pancreatitis syndrome.
Lancet. 1980; 1(8166): 456-9.

Okazaki K:
Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan.
Gastroenterology. 2003; 125(5): 1557-8.

Pezzilli R:
Alcohol, inflammation and gene modifications in chronic pancreatitis
JOP. 2008 Jan 8;9(1): 76-7

Pezzilli R, Fantini L, Calculli L, Casadei R, Corinaldesi R:
The quality of life in chronic pancreatitis: the clinical point of view.
JOP. 2006; 7(1): 113-6.

Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubein LD, Paliard P, Napoleon B, Chavaillon A:
Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol.
Gastrointest Endosc. 1995; 42(5): 452-6.

Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB, Kruss DM:
Common duct obstruction in patients with intractable pain of chronic pancreatitis.
Am Surg. 1982; 48(8): 373-7.

Reber HA, Karanjia ND, Alvarez C, Widdison AL, Leung FW, Ashley SW, Lutrin FJ:
Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis.
Gastroenterology. 1992; 103(2): 652-9.

Reding T, Bimmler D, Perren A, Sun LK, Fortunato F, Storni F, Graf R. A: Selective COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis. *Gut* 2006; 55: 1165-73.

Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt U: Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(8): 949-59; discussion 959-60.

Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Weiland LH, DiMagno EP: Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted County, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67(9): 907-9.

Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C: Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas.* 1990; 5(4): 479-83.

Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Ell C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdziarra V, Soehendra N; European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group: Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002; 34(10): 765-71.

Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Sarr MG, Rowland CM: Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: long-term results in 105 patients. *Arch Surg.* 2000; 135(5): 517-24.

Sandhu BS, Hackworth WA, Stevens S, Bouhaidar DS, Zfass AM, Sanyal AJ: Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; (9): 1085-91.

Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G: Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(7): 689-99.

Sarles H: An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion.* 1973; 9(5): 389-403.

Sarles H:

Epidemiology and physiopathology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein.

Clin Gastroenterol. 1984; 13(3): 895-912.

Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA:

The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988.

Scand J Gastroenterol. 1989; 24(6): 641-2.

Sarner M, Cotton PB:

Classification of pancreatitis.

Gut. 1984; 25(7): 756-9.

Sato T, Miyashita E, Yamauchi H, Matsuno S:

The role of surgical treatment for chronic pancreatitis.

Ann Surg. 1986; 203(3):266-71.

Schlosser W, Siech M, Görich J, Beger HG:

Common bile duct stenosis in complicated chronic pancreatitis.

Scand J Gastroenterol. 2001; 36(2): 214-9.

Schoenberg MH, Schlosser W, Beger HG:

Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis.

Dtsch Arztebl 1999; 96(10): A-625 / B-512 / C-483.

Schwarz M, Isenmann R, Beger HG:

Stenting in chronic pancreatitis--the mistakes and limitations.

Z Gastroenterol. 2000; 38(5): 365-6.

Seicean A, Burtin P, Boyer J, Pascu O:

Treatment of pain in chronic pancreatitis by an endoscopic method

Rom J Gastroenterol. 2002; 11(2): 109-14.

Seicean A, Grigorescu M, Seicean R:

Autoimmune chronic pancreatitis.

Rom J Intern Med. 2006; 44(1): 17-24.

Sherman S, Alvarez C, Robert M, Ashley SW, Reber H, Lehman GA:

Polyethylene pancreatic duct stent-induced changes in the normal dog pancreas.

Gastrointest Endosc. 1993; 39(5): 658-64.

Sherman S, Hawes RH, Savides TJ, Gress FG, Ikenberry SO, Smith MT, Zaidi S, Lehman GA:

Stent-induced pancreatic ductal and parenchymal changes: correlation of endoscopic ultrasound with ERCP.

Gastrointest Endosc. 1996; 44(3): 276-82.

- Sherman S, Lehman GA:
Endoscopic therapy of pancreatic disease.
Gastroenterologist. 1993; 1(1): 5-17.
- 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(5): 511-7.
- Singer MV, Gyr K, Sarles H:
Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984.
Gastroenterology. 1985; 89(3): 683-5.
- Smith MD, Pawlak M, Pantanowitz DP, Botha RJ:
Hyperparathyroidism and chronic pancreatitis.
S Afr J Surg. 1999; 37(1): 12-4.
- Smith MT, Sherman S, Ikenberry SO, Hawes RH, Lehman GA:
Alterations in pancreatic ductal morphology following polyethylene pancreatic stent therapy.
Gastrointest Endosc. 1997; 46(2): 196-7.
- Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K:
Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis.
Gastrointest Endosc. 1995; 42(5): 461-7.
- Steer ML, Waxman I, Freedman S:
Chronic pancreatitis.
N Engl J Med. 1995; 332(22): 1482-90.
- Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G:
Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments.
Am J Gastroenterol. 2004; 99(11): 2256-70.
- Stone WM, Sarr MG, Nagorney DM, McIlrath DC:
Chronic pancreatitis. Results of Whipple's resection and total pancreatectomy.
Arch Surg. 1988; 123(7): 815-9
- Suga T:
Non-surgical treatments for chronic pancreatitis.
Hokkaido Igaku Zasshi. 1999; 74(2): 105-11.

Suissa A, Yassin K, Lavy A, Lachter J, Chermech I, Karban A, Tamir A, Eliakim R:
Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study.
Hepatogastroenterology. 2005; 52(62): 352-5.

Talukdar R, Saikia N, Singal DK, Tandon R:
Chronic pancreatitis: evolving paradigms.
Pancreatology 2006; 6: 440-9.

Taylor RH, Bagley FH, Braasch JW, Warren KW:
Ductal drainage or resection for chronic pancreatitis.
Am J Surg. 1981; 141(1): 28-33.

Teich N, Bauer N, Mössner J, Keim V:
Mutational screening of patients with nonalcoholic chronic pancreatitis:
identification of further trypsinogen variants.
Am J Gastroenterol. 2002; 97(2): 341-6.

Traverso LW, Kozarek RA:
Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria
and subsequent long-term outcome analysis.
Ann Surg. 1997; 226(4): 429-38.

Tsiotou AG, Sakorafas GH:
Pathophysiology of pain in chronic pancreatitis: clinical implications from a
surgical perspective.
Int Surg. 2000; 85(4): 291-6

Venu RP, Brown RD, Halline AG:
The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and
chronic pancreatitis.
J Clin Gastroenterol. 2002; 34(5): 560-8.

Vitale GC, Vitale M, Vitale DS, Binford JC, Hill B:
Long-term follow-up of endoscopic stenting in patients with chronic pancreatitis
secondary to pancreas divisum.
Surg Endosc. 2007; 21(12): 2199-202.

Walkowiak J, Witmanowski H, Strzykala K, Bychowicz B, Songin T, Borski K,
Herzig KH:
Inhibition of endogenous pancreatic enzyme secretion by oral pancreatic
enzyme treatment.
Eur J Clin Invest. 2003; 33(1): 65-9.

Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C:
AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis.
Gastroenterology. 1998; 115(3): 765-76.

Whitcomb DC:
Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis.
Dig Dis. 2005; 23(3-4): 247-54.

Whitcomb DC:
Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis.
Dig Dis. 2005; 23(3-4): 247-54.

Whitcomb DC, Pogue-Geile K:
Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer.
Gastroenterol Clin North Am. 2002; 31(2): 663-78.

Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U,
Landt O, Becker M:
Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are
associated with chronic pancreatitis.
Nat Genet. 2000; 25(2): 213-6.

Winston JH, He ZJ, Shenoy M, Xiao SY, Pasricha PJ:
Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic
pancreatitis for the study of pain.
Pain. 2005; 117(1-2): 214-22.

Zandieh I, Byrne MF:
Autoimmune pancreatitis.
World J Gastroenterol. 2007; 13(47): 6327-32.

No Name:
Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective
epidemiological multicentre study.
Scand J Gastroenterol. 1981; 16(2): 305-12.