

Die N34S-SPINK1-Mutation und Mutationen des CFTR-Gens als Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis

Eine retrospektiv epidemiologische Studie zum Krankheitsverlauf

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Hans Martin Heuer,
geb. 23.04.1981 in Gifhorn

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Mössner

Betreuer: Prof. Dr. med. Volker Keim
Priv.-Doz. Dr. med. Hans Bödeker

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades: 19.06.2012

Bibliographische Beschreibung

Heuer, Hans Martin

Die N34S-SPINK1-Mutation und Mutationen des CFTR-Gens als Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis

Eine retrospektiv epidemiologische Studie zum Krankheitsverlauf

Universität Leipzig, Dissertation

90 Seiten, 166 Literaturverweise, 35 Abbildungen, 14 Tabellen, 1 Anlage

Referat

Ausgangslage: Die genetischen Grundlagen der chronischen Pankreatitis sind zum heutigen Zeitpunkt nur unzureichend erforscht. Mutationen im Gen des Serinprotease-Inhibitors Kazal Type 1 (SPINK1) und heterozygote Mutationen im CFTR-Gen wurden in zahlreichen Untersuchungen gehäuft bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen.

Methodik: Es wurden retrospektiv anhand der Daten der Pankcourse Studie (2004-2007) Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zur Häufigkeit von SPINK1- und CFTR-Mutationen sowie zum Manifestationszeitpunkt der Erkrankung durchgeführt. In Fall-Kontroll-Analysen wurde untersucht, ob sich Unterschiede in den jeweiligen Krankheitsverläufen nachweisen lassen.

Ergebnisse: Eine heterozygote SPINK1-Mutation (N34S) konnte bei 11,5% und eine CFTR-Mutationen bei 24% der untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Bei Patienten mit SPINK1-Mutation fand sich im Gegensatz zu Patienten mit CFTR-Mutation eine signifikant frühere Krankheitsmanifestation als bei Patienten ohne Mutationsnachweis. Patienten mit SPINK1-Mutation mussten zudem seltener und später operiert werden als Patienten ohne Mutation. Bei Patienten mit CFTR-Mutation zeigte sich ein signifikant früheres Auftreten von Stenosingen und Konkrementen des D. pancreaticus im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Die ätiologische Bedeutung von SPINK1- und CFTR-Mutationen konnte bestätigt werden. Es fanden sich einzelne Hinweise auf einen durch die jeweilige Mutation verursachten charakteristischen Krankheitsverlauf, was durch weitergehende Untersuchungen bestätigt werden muss.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
Abbildungen	7
Tabellen	8
1. Einleitung	9
<hr/>	
2. Grundlagen	10
2.1. Anatomie und Physiologie des Pankreas	10
2.2. Klinischer Verlauf der chronischen Pankreatitis	10
2.3. Diagnostik der chronischen Pankreatitis	11
2.3.1. Laboruntersuchungen	11
2.3.2. Oberbauchsonografie	11
2.3.3. Endosonografie	12
2.3.4. Computertomografie	12
2.3.5. ERCP	12
2.3.6. MRCP	13
2.3.7. Pankreasfunktionstests	13
2.4. Therapie der chronischen Pankreatitis	14
2.4.1. Schmerztherapie	14
2.4.2. Endoskopische (drainierende) Therapieverfahren	14
2.4.3. Therapie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz	15
2.4.4. Chirurgie	15
2.5. Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis	15
2.6. Klassifikation der Pankreatitis	16
2.7. Epidemiologie und Ätiologie der Pankreatitis	17
2.7.1. Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis	17
2.7.2. Idiopathische chronische Pankreatitis	18
2.7.3. Autoimmune Pankreatitis	19
2.7.4. Medikamentös induzierte Pankreatitiden	20
2.7.5. Hereditäre Pankreatitis	20
2.8. SPINK1 und CFTR als Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis	21
2.8.1. SPINK1	22
2.8.2. CFTR	23
2.9. Andere genetische Faktoren	24
2.10. Zielstellung der Arbeit	26
<hr/>	
3. Material und Methoden	27
3.1. Rekrutierung	27
3.2. Ethikvotum	27
3.3. Datenerhebung	27
3.3.1. Bemerkungen zur Suchtmittelanamnese	29
3.3.2. Bemerkungen zum Manifestationsalter	29

3.4. Genetik	30
3.4.1. SPINK1	30
3.4.2. CFTR	30
3.5. Statistische Methoden	30
4. Ergebnisse und Datenanalyse	31
4.1. Patientenkollektiv	31
4.2. Erkrankungsalter	31
4.3. Nachgewiesene Mutationen	33
4.4. SPINK1 (N34S-Mutation)	34
4.4.1. Erkrankungsalter SPINK1 (N34S)	34
4.4.2. Krankheitsverlauf SPINK1 (N34S)	35
4.4.2.1. Kalzifikationen	36
4.4.2.2. Stenosierung des D. pancreaticus	37
4.4.2.3. Dilatation des D. pancreaticus	38
4.4.2.4. Unregelmäßigkeiten des D. pancreaticus	39
4.4.2.5. Konkremente im D. pancreaticus	39
4.4.2.6. Pseudozysten	40
4.4.2.7. Endokrine und exokrine Insuffizienz	40
4.4.2.8. Milzvenenthrombose	41
4.4.2.9. Duodenalstenose	42
4.4.2.10. DHC-Stenose	42
4.4.2.11. Pankreaskarzinom	42
4.4.2.12. Krankenhausaufenthalte	42
4.4.2.13. Operationen	43
4.4.3. SPINK1 homozygot	44
4.5. CFTR	45
4.5.1. Erkrankungsalter CFTR	45
4.5.2. Krankheitsverlauf CFTR	46
4.5.2.1. Kalzifikationen	47
4.5.2.2. Stenosierung des D. pancreaticus	48
4.5.2.3. Dilatation des D. pancreaticus	49
4.5.2.4. Unregelmäßigkeiten des D. pancreaticus	49
4.5.2.5. Konkremente im D. pancreaticus	49
4.5.2.6. Pseudozysten	50
4.5.2.7. Endokrine und exokrine Insuffizienz	50
4.5.2.8. Milzvenenthrombose	51
4.5.2.9. Duodenalstenose	52
4.5.2.10. DHC-Stenose	52
4.5.2.11. Pankreaskarzinom	52
4.5.2.12. Krankenhausaufenthalte	53
4.5.2.13. Operationen	53

5. Diskussion	54
5.1. Generelle Probleme der Auswertung	54
5.2. Zum Geschlechterunterschied	55
5.3. Diskussion der SPINK1-Ergebnisse	56
5.3.1. SPINK1 – der aktuelle Stand	56
5.3.2. Diskussion der erhobenen Daten	58
5.3.2.1. Zur Mutationshäufigkeit	58
5.3.2.2. Zum Manifestationsalter	58
5.3.2.3. Zum Krankheitsverlauf	59
5.3.2.4. Zur Operationsrate	60
5.3.3. Zusammenfassung SPINK1 (N34S)	61
5.4. Diskussion der CFTR-Ergebnisse	62
5.4.1. CFTR und chronische Pankreatitis	62
5.4.2. Diskussion der erhobenen Daten	63
5.4.2.1. Zur Mutationshäufigkeit	63
5.4.2.2. Zum Manifestationsalter und Krankheitsverlauf	63
5.4.3. Zusammenfassung CFTR	64
5.5. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick	65
<hr/> 6. Zusammenfassung der Arbeit	66
<hr/> 7. Literaturverzeichnis	68
<hr/> Anhang: Fragebogen der Pankcourse-Studie	81
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	87
Danksagung	88
Lebenslauf	89

Abkürzungen

A(a).	Arteria(e)
AZ	Aktenzeichen
bp	Basenpaar
CASR	Calcium Sensing Receptor
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT	Computertomografie
D.	Ductus
DHC	Ductus Hepato-Choledochus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DY	Drink-year
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie
et al.	et alii
FIP	Federation-Internationale-Pharmaceutique
g	Gramm
kb	Kilobasen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MVT	Milzvenenthrombose
N34S	Häufigste SPINK1-Mutation (Substitution von Alanin durch Guanin in Exon 3)
PRSS1	Kationisches Trypsinogen
PRSS2	Anionisches Trypsinogen
PRSS3	Mesotrypsinogen
SPINK1	Serin Protease Inhibitor, Kazal Typ 1
TPST2	Tyrosylprotein Sulfotransferase-2
US	Ultraschall
V.	Vene
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungen

Abb. 1	Kaplan-Meier-Analyse: Manifestationsalter (N34S)	35
Abb. 2	Kaplan-Meier-Analyse: Kalzifikationen (N34S - gesamt)	36
Abb. 3	Kaplan-Meier-Analyse: Kalzifikationen (N34S - nach Alkoholanamnese)	37
Abb. 4	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangstenosen (N34S - gesamt)	37
Abb. 5	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangstenosen (N34S - nach Alkoholanamnese)	38
Abb. 6	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangerweiterungen (N34S - gesamt)	38
Abb. 7	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangerweiterungen (N34S - nach Alkoholanamnese)	39
Abb. 8	Kaplan-Meier-Analyse: Gangunregelmäßigkeiten (N34S)	39
Abb. 9	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangkonkremente (N34S - gesamt)	39
Abb. 10	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangkonkremente (N34S - nach Alkoholanamnese)	40
Abb. 11	Kaplan-Meier-Analyse: Pseudozysten (N34S)	40
Abb. 12	Kaplan-Meier-Analyse: Diabetes mellitus (N34S)	41
Abb. 13	Kaplan-Meier-Analyse: Exokrine Insuffizienz (N34S)	41
Abb. 14	Kaplan-Meier-Analyse: Milzvenenthrombose (N34S)	41
Abb. 15	Kaplan-Meier-Analyse: DHC-Stenose (N34S)	42
Abb. 16	Kaplan-Meier-Analyse: Krankenhausaufenthalte (N34S)	43
Abb. 17	Kaplan-Meier-Analyse: Zeit bis zur 1. Operation (N34S - gesamt)	43
Abb. 18	Kaplan-Meier-Analyse: Zeit bis zur 1. Operation (N34S - nach Alkoholanamnese)	44
Abb. 19	Kaplan-Meier-Analyse: Manifestationsalter (CFTR)	46
Abb. 20	Kaplan-Meier-Analyse: Kalzifikationen (CFTR - gesamt)	47
Abb. 21	Kaplan-Meier-Analyse: Kalzifikationen (CFTR - nach Alkoholanamnese)	48
Abb. 22	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangstenosen (CFTR - gesamt)	48
Abb. 23	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangstenosen (CFTR - nach Alkoholanamnese)	48
Abb. 24	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangerweiterungen (CFTR)	49
Abb. 25	Kaplan-Meier-Analyse: Gangunregelmäßigkeiten (CFTR)	49
Abb. 26	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangkonkremente (CFTR - gesamt)	49
Abb. 27	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreasgangkonkremente (CFTR - nach Alkoholanamnese)	50
Abb. 28	Kaplan-Meier-Analyse: Pankreaspseudozysten (CFTR)	50
Abb. 29	Kaplan-Meier-Analyse: Diabetes mellitus (CFTR)	51
Abb. 30	Kaplan-Meier-Analyse: Exokrine Insuffizienz (CFTR)	51
Abb. 31	Kaplan-Meier-Analyse: Milzvenenthrombose (CFTR)	51
Abb. 32	Kaplan-Meier-Analyse: Duodenalstenose (CFTR)	52
Abb. 33	Kaplan-Meier-Analyse: DHC-Stenose (CFTR)	52
Abb. 34	Kaplan-Meier-Analyse: Krankenhausaufenthalte (CFTR)	53
Abb. 35	Kaplan-Meier-Analyse: Zeit bis zur 1. Operation (CFTR)	53

Tabellen

Tab. 1	Geschlechterverteilung	31
Tab. 2	Geschlechtsspezifisches Erkrankungsalter	31
Tab. 3	Alkoholverteilung im gesamten Patientenkollektiv	32
Tab. 4	Erkrankungsalter bei Pat. mit idiopathischer Pankreatitis	32
Tab. 5	Mutationsverteilung	33
Tab. 6	Alkoholverteilung für N34S-SPINK1 und CFTR	33
Tab. 7	Erkrankungsalter N34S gesamt vs. keine Mutation	34
Tab. 8	Erkrankungsalter N34S ohne Alkohol vs. keine Mutation ohne Alkohol	34
Tab. 9	Erkrankungsalter N34S mit Alkohol vs. keine Mutation mit Alkohol	35
Tab. 10	Gruppeneinteilung zur Fall-Kontroll-Analyse (N34S)	36
Tab. 11	Erkrankungsalter CFTR gesamt vs. keine Mutation	45
Tab. 12	Erkrankungsalter CFTR ohne Alkohol vs. keine Mutation ohne Alkohol	45
Tab. 13	Erkrankungsalter CFTR mit Alkohol vs. keine Mutation mit Alkohol	46
Tab. 14	Gruppeneinteilung zur Fall-Kontroll-Analyse (CFTR)	47

1. Einleitung

Die genetischen Grundlagen für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis sind bis heute nur unzureichend geklärt. 10-30% der Fälle gelten nach wie vor als idiopathisch (1). Es konnte für zwei Hochrisikomutationen des PRSS1-Genes ein autosomal dominanter Erbgang nachgewiesen werden (2, 3). Dies entspricht allerdings nur einem verschwindend geringen Anteil aller Patienten mit chronischer Pankreatitis. In den letzten Jahren lag das Hauptaugenmerk auf der Identifikation möglicher weiterer Mutationen mit ätiologischer Bedeutung. Im Gen des Serinprotease-Inhibitors SPINK1 konnte durch die Arbeitsgruppe um Witt im Jahr 2000 ein gehäuftes Auftreten von Mutationen bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis nachgewiesen werden (4). Ebenso wurden CFTR-Mutationen bei chronischer Pankreatitis vermehrt beschrieben (5). Seitdem konnten weitere Mutationen verschiedener Gene wie PRSS2, Chymotrypsin C und CASR mit Assoziation zur chronischen Pankreatitis identifiziert werden und noch weitere werden wahrscheinlich in den nächsten Jahren folgen. Auch Kombinationen mehrerer Mutationen als Auslöser der Erkrankung werden zunehmend diskutiert (6).

Der genaue Stellenwert der einzelnen Mutationen ist bis heute unklar. Auch der jeweils zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist nur unzureichend verstanden. Untersuchungen an repräsentativen Patientenkollektiven zum Schweregrad und Krankheitsverlauf in Bezug auf die jeweiligen Mutationen liegen bis heute kaum vor. Die Frage, ob unterschiedliche Mutationen auch unterschiedliche Krankheitsverläufe und Schweregrade verursachen oder ob diese Mutationen lediglich das Auftreten der Erkrankung begünstigen, konnte bisher nicht beantwortet werden. Sollte es gelingen, für einzelne Mutationen typische Verlaufsformen nachzuweisen, könnten sich neue Ansätze für das Verständnis der insgesamt sehr heterogenen Genetik der chronischen Pankreatitis ergeben. Auch eine Überarbeitung der vorhandenen Klassifikationen könnte hierdurch ermöglicht werden.

Aus diesen genannten Gründen wurde in dieser Arbeit der klinische Verlauf der chronischen Pankreatitis in Abhängigkeit zu nachgewiesenen Mutationen anhand eines Patientenkollektives von mehr als 200 Patienten untersucht. Im Mittelpunkt der Betrachtung standen die N34S-SPINK1-Mutation sowie CFTR-Mutationen. Ziel war es, mögliche Unterschiede im Krankheitsverlauf zu Patienten mit so genannter „idiopathischer“ chronischer Pankreatitis darzustellen.

2. Grundlagen

2.1. Anatomie und Physiologie des Pankreas

Das Pankreas liegt retroperitoneal auf der Höhe des zweiten Lendenwirbels. Ventral befindet sich die Bursa omentalis und der Magen. Das Mesocolon transversum setzt horizontal vor dem Pankreas an. Der Pankreaskopf grenzt an die konkave Seite des Duodenums, der Schwanz reicht bis an den Milzhilus heran. Die Vorderfläche ist von Peritoneum überzogen. Der D. pancreaticus (D. Wirsungianus) mündet in der Mehrzahl der Fälle gemeinsam mit dem D. choledochus an der Papilla Vateri ins Duodenum. Die Blutversorgung erfolgt über die Aa. pancreaticoduodenales aus der A. gastroduodenalis bzw. der A. mesenterica superior. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. lienalis, die V. mesenterica superior und die V. gastromentalis in die Pfortader (7).

Das Pankreas besteht aus zwei funktionell von einander unabhängigen Organen. Der exokrine Anteil sezerniert etwa zwei Liter alkalischen Pankreassaft, der die für die Verdauung der Nahrungsbestandteile notwendigen Enzyme enthält. Die Sekretion ist direkt mit der Nahrungsaufnahme gekoppelt. Einige Enzyme wie die Lipase oder die Amylase werden direkt, andere wie das Trypsin, das Chymotrypsin oder die Phospholipase werden als inaktive Vorstufen sezerniert, die erst im Duodenum durch die Enterokinase aktiviert werden. Der endokrine Teil besteht aus den Langerhans'schen Inseln, die etwa 1-2% des Organs ausmachen. Deren vorrangige Funktion besteht in der Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase durch Bildung der Hormone Insulin, Glucagon und Somatostatin (8).

2.2. Klinischer Verlauf der chronischen Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse mit zunehmender Funktionseinschränkung des exokrinen und endokrinen Anteiles der Drüse. Am Anfang der Erkrankung findet man als Leitsymptom gürtelförmig in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen, die mehrere Stunden oder Tage andauern können. Zusätzlich tritt häufig starke Übelkeit und Erbrechen auf. Die Unterscheidung zwischen einer akuten Pankreatitis oder dem ersten Schub einer chronischen Pankreatitis ist in vielen Fällen klinisch zunächst nicht möglich. Erst später im Verlauf der Erkrankung können eindeutige organmorphologische Kriterien nachgewiesen werden. Ebenfalls erst später entwickeln sich die Auswirkungen der exokrinen und endokrinen Insuffizienz, da Ausfälle von 80-90% der Bauchspeicheldrüse noch kompensiert werden können (9). Die exokrine Insuffizienz äußert sich in Steatorrhoe, Diarrhoe, Maldigestion und daraus folgendem Gewichtsverlust aufgrund

der fehlenden Verdauungsenzyme. Die Schmerzsymptomatik ist in diesem Stadium der Erkrankung häufig rückläufig (10). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung tritt durch den Untergang der Langerhans'schen Inseln bei etwa 70% (11) der Patienten ein Diabetes mellitus auf.

Häufige Komplikationen sind das Auftreten von Pankreaspseudozysten und Stenosen der Gallenwege mit daraus resultierendem Verschlussikterus sowie Stenosen des Duodenum und des Colons. Milzvenen- und Pfortaderthrombosen mit portaler Hypertension und Aszitesbildung wurden beschrieben (11, 12). Die chronische Pankreatitis ist weiter ein Risikofaktor bei der Entstehung eines Pankreas-Karzinoms (13).

Eine atypische Verlaufsform der chronischen Pankreatitis ohne Schmerzsymptomatik ist in 10-20% der Fälle beschrieben (9). Die Erkrankung wird bei diesen Patienten zumeist erst bei Auftreten der Folgezustände diagnostiziert.

2.3. Diagnostik der chronischen Pankreatitis

Bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis kommen klinische, morphologische und funktionelle Untersuchungsmethoden zum Einsatz. Bei allen diesen Verfahren ist die Erkennung früher Stadien problematisch (14). In der Regel lassen sich erst Veränderungen im mittleren oder schweren Stadium der Erkrankung nachweisen.

2.3.1. Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der Lipase im Serum erfolgt neben der Bestimmung der Entzündungsparameter in erster Linie bei der Diagnostik eines akuten Schubes einer Pankreatitis, da nur bei einer akuten Exazerbation eine Lipaseerhöhung auftritt (15). Im fortgeschrittenen Stadium kann jedoch aufgrund des zunehmend „ausgebrannten“ Pankreas der Lipaseanstieg auch bei einer akuten Entzündung ausbleiben.

2.3.2. Oberbauchsonografie

Sonografisch können ein dilatierter Pankreasgang, Pankreasgangsteine, Parenchymverkalkungen, Veränderungen der Organgröße, Änderungen der Binnenechostruktur, Erweiterungen der Gallen- bzw. des Pankreasganges oder Pseudozysten diagnostiziert werden, weshalb die Oberbauchsonografie als einer der ersten diagnostischen Schritte angewendet wird. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Methode aufgrund der oft schlechten Darstellbarkeit des Pankreas häufig eingeschränkt. Die Sensitivität bei der Pankreatitisiagnostik beträgt 70-80%, die Spezifität etwa 80-90% (9, 12, 16).

2.3.3. Endosonografie

Die Endosonografie ermöglicht eine weitaus hochauflösendere Darstellung des Pankreas und bietet darüber hinaus die Möglichkeit weiterer diagnostischer oder therapeutischer Schritte wie z.B. Feinnadelaspiration zur Histologiegewinnung oder Drainage von Pseudozysten. Sie ermöglicht eine ausgezeichnete Darstellung der Gallenwege, weiterhin kommt ihr große Bedeutung bei der Diagnostik pankreatischer Raumforderungen zu (17, 18).

Die endosonografische Diagnostik der chronischen Pankreatitis richtet sich nach verschiedenen endosonografischen Kriterien. Am häufigsten wird die Einteilung nach Wiersma mit 5 duktalem und 4 Parenchymkriterien verwendet (19). Für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis werden mindestens 3-4 Kriterien gefordert. Die Sensitivität der Endosonografie für die Diagnostik der chronischen Pankreatitis wird von aktuellen Studien zwischen 90 und 100% angegeben (19). Es lassen sich zum Teil frühzeitige Veränderungen nachweisen, die mittels ERCP nicht zur Darstellung kommen. Die hohe Sensitivität bedingt jedoch eine niedrige Spezifität. Diese wird von mehreren Arbeitsgruppen niedriger als 70% angegeben (20, 21, 22). Eine unkritische Betrachtung endosonografischer Ergebnisse ohne Berücksichtigung klinischer und anamnestischer Angaben kann demnach häufig zu einer falsch positiven Diagnose führen (19).

2.3.4. Computertomografie

Die Computertomographie liefert Informationen über die Form und Struktur des Pankreas. Insbesondere bei unklaren Ultraschallbefunden ist eine Computertomografie sinnvoll. Die Unterscheidung einer ödematösen von einer nekrotisierenden Pankreatitis oder die Erkennung von Pseudozysten und deren topografischer Zuordnung ist möglich. Weiterhin werden Komplikationen wie eine Milzvenenthrombose oder die Einbeziehung benachbarter Organe gut dargestellt (12). Die Sensitivität liegt bei 74-90% bei einer Spezifität von 84-100% (16). Weniger eindeutig erweist sich die Computertomografie allerdings bei der Unterscheidung einer chronischen Entzündung mit aufgetriebenem Pankreaskopf ohne klar abgrenzbare Organkonturen von einem Pankreaskarzinom.

2.3.5. ERCP

Ein wichtiges Verfahren in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis ist die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie. Lange Zeit war die ERCP der Gold-Standard in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis (12). Aufgrund besserer Sensitivität

und geringerer Komplikationsraten wird inzwischen zunehmend die MRCP als Methode der ersten Wahl eingesetzt (23, 24, 25).

Bei der Beurteilung des D. hepatocholedochus ist die ERCP der MRCP nach wie vor überlegen (26). Ein zusätzlicher Vorteil besteht in der Möglichkeit, interventionell-therapeutisch tätig zu werden. Aus diesem Grund ist die ERCP das bevorzugte Verfahren bei Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis (27).

Die ERCP besitzt dennoch nach wie vor hohe diagnostische Aussagekraft in Bezug auf charakteristische Veränderungen im Rahmen der chronischen Pankreatitis. Durch sekundäre Veränderungen am Gangsystem können Rückschlüsse auf entzündliche Veränderungen des Parenchyms gezogen werden. Der bildmorphologische Befund korreliert hierbei allerdings nicht mit der gegebenenfalls vorhandenen klinischen Funktionseinschränkung (12).

2.3.6. MRCP

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie hat inzwischen die ERCP als Methode der ersten Wahl bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis abgelöst (24, 28). Gestaltete sich früher die Darstellung des Pankreas schwierig, konnte die Qualität der Abbildung durch Verbesserung der Hard- und Software moderner MR-Geräte drastisch verbessert werden (29). Bezüglich Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie bei der ERCP (30, 31). Bei der Darstellung des Pankreasganges zeigte sich die MRCP in Kombination mit Sekretin-Stimulierung sogar überlegen (25). Auch funktionelle Untersuchungen sind hierdurch möglich. Als nicht invasives Verfahren zeichnet sich die MRCP durch geringere Komplikationsraten aus. Zudem zeigt sich im Gegensatz zur ERCP eine weitaus geringere Abhängigkeit von den Fähigkeiten des Untersuchers (32).

2.3.7. Pankreasfunktionstests

Zahlreiche Pankreasfunktionstests ermöglichen eine Aussage über die sekretorische Funktion des Pankreas. Aufgrund der hohen Reservekapazität des Pankreas, durch die sich eine klinische Insuffizienz erst bei einem Ausfall von ca. 90% des exokrinen Drüsengewebes manifestiert (12), zeichnen sich die meisten Funktionstests durch eine niedrige Sensitivität aus. Goldstandard ist der Sekretin-Pankreozymin-Test mit einer Sensitivität von 75-90% und einer Spezifität von 80-90% (16). Für die Routinediagnostik ist dieser Test aufgrund des hohen Zeit- und Kostenaufwandes jedoch wenig geeignet (33).

2.4. Therapie der chronischen Pankreatitis

Aktuell existiert keine kausale Therapiestrategie der chronischen Pankreatitis. Unabhängig von der jeweiligen Ätiologie richtet sich die Therapie nach dem jeweiligen Schweregrad der Symptome, dem Krankheitsstadium sowie aufgetretener Komplikationen. Eine Möglichkeit, künftige Schübe der Erkrankung zu verhindern oder abzumildern, ist bislang nicht bekannt. Die Therapie im akuten Schub ist überwiegend symptomatisch, kombiniert mit ausreichender Analgesie (11).

2.4.1. Schmerztherapie

Die Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis kann sowohl medikamentös, endoskopisch interventionell oder chirurgisch erfolgen. Es liegen nur wenige kontrollierte Studien zur Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis vor, da der pathophysiologische Hintergrund der Schmerzsymptomatik nur unzureichend bekannt und wahrscheinlich multifaktoriell bedingt ist (34). Für die medikamentöse Therapie gibt es klare Empfehlungen, die sich am allgemeinen 3-Stufenschema der WHO orientieren. Der Einsatz von hochdosierten Enzympräparaten zur Schmerztherapie und interventionelle Maßnahmen sind jedoch umstritten. Enzympräparate scheinen nach heutigem Stand keine effektive Schmerzlinderung zu bewirken (35). Als adjuvante Schmerzmedikamente sind trizyklische Antidepressiva oder das Antikonvulsivum Gabapentin aufgrund ihrer Wirkung bei neuropathischen Schmerzen indiziert (36). Der Nutzen einer endosonografischen Blockade des Plexus Coeliacus zur Therapie neuropathischer Schmerzen ist aktuell noch umstritten (37).

2.4.2. Endoskopische (drainierende) Therapieverfahren

Bei Pankreasgangstrikturen bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis besteht die Möglichkeit, diese im Rahmen einer ERCP mittels Ballondilatation und anschließender Implantation eines Kunststoffstents zu erweitern (38, 39). Konkrementen können über Fangkörbchen und Extraktionsballons entfernt werden. Unterstützend kann eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) bei chronisch kalzifizierender Pankreatitis angewandt werden (40, 41). Abszesse und Pseudozysten können über Punktion und Einlage eines Pigtail-Katheters sowohl zystogastral als zystoduodenal abgeleitet werden.

In mehreren Studien konnte für die genannten drainierenden Verfahren eine signifikante Schmerzlinderung gezeigt werden (38, 39, 41, 42). In einer 2007 veröffentlichten prospektiv randomisierten Studie wurde allerdings eine eindeutige Überlegenheit chirurgisch

drainierender Verfahren gegenüber einem endoskopischen Vorgehen beschrieben. 75% der im Rahmen dieser Studie operierten Patienten jedoch nur 32% der endoskopisch behandelten Patienten waren nach zwei Jahren vollständig oder zumindest teilweise schmerzfrei (43).

2.4.3. Therapie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz

Grundlage der Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die Substitution mit Pankreasenzymen. Dabei sind für eine wirksame Reduktion der Steatorrhoe teilweise bis zu 40.000 FIP (Federation-Internationale-Pharmaceutique) Einheiten Lipase pro Hauptmahlzeit notwendig. Bei Auftreten einer endokrinen Insuffizienz ist in den meisten Fällen eine diätische Therapie und Vermeidung der auslösenden Noxe Alkohol ausreichend. Die Indikation für eine intensivierete Insulintherapie wird sehr zurückhaltend gestellt (40).

2.4.4. Chirurgie

Bei erfolgloser konservativer Therapie einer chronischen Pankreatitis bleiben operative Maßnahmen als letzte Möglichkeit, dem Patienten Linderung zu verschaffen. Im Vordergrund stehen hierbei drainierende, organerhaltende Verfahren. Indikation zur Operation sind vorwiegend chronische, nicht beherrschbare Schmerzen oder Karzinomverdacht. Große Pseudozysten können mittels Zystojejunostomie drainiert werden. Bei Pankreasgangstenosen und insbesondere bei Pankreasgangsteinen kann eine Pankreatikojejunostomie nach Pustow durchgeführt werden. Insbesondere bei Vorliegen von Konkrementen konnte eine erhebliche Symptomlinderung beobachtet werden (44, 45). Es ergeben sich zunehmend Hinweise, dass durch chirurgisch drainierende Verfahren eine effektivere und nachhaltigere Schmerzlinderung im Vergleich zu endoskopischen Therapieverfahren zu erzielen ist (43). Als Alternative wird bei unbeherrschbaren Schmerzen häufig die Indikation zur duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion nach Frey gestellt (46, 47, 48). Bei Pankreaskarzinom erfolgt die Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple bzw. an Zentren auch die durch Traverso-Longmire modifizierte Pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie (49).

2.5. Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis

Eine eindeutige Klärung der Mechanismen zur Induktion einer chronischen Pankreatitis ist bis heute nicht gelungen. Am besten untersucht ist bislang die alkoholinduzierte chronische Pankreatitis (50). Als Hypothese existiert zum einen die Gangobstruktionstheorie, die eine Veränderung der Zusammensetzung des Pankreassekretes

mit daraus resultierender Obstruktion der Pankreasgänge in den Vordergrund stellt (51, 52, 53). Das im Pankreassaft vorkommende Protein Lithostatin, dem eine regulatorische Funktion bei der Löslichkeit von Kalziumbikarbonat zugeschrieben wird (54, 55) und das bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in verminderter Konzentration nachgewiesen wurde (51, 56, 57), könnte im Rahmen dieser Hypothese einen protektiven Faktor bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis darstellen.

Die toxisch-metabolische Hypothese vermutet hingegen einen direkten schädigenden Effekt einer Noxe (insbesondere Alkohol) auf das Pankreas mit toxischer Schädigung der Azinuszelle als auslösenden Faktor der Erkrankung und sieht die Gangveränderungen im Rahmen der chronischen Pankreatitis lediglich als Folgezustand an (58, 59, 60, 61).

Die Detoxifikations-Hypothese sieht als ursächlichen Mechanismus der Entstehung der chronischen Pankreatitis die herabgesetzte Entgiftungsfunktion der Leber durch alkoholische Schädigung (62, 63). Durch die hieraus resultierende Vermehrung an freien Radikalen und des folgenden oxidativen Stresses soll es zu einer inflammatorischen Antwort des Pankreas kommen.

2.6. Klassifikation der Pankreatitis

Eine erste zusammenfassende Beschreibung der chronischen Pankreatitis wurde im Jahr 1946 durch Comfort vorgenommen. Bereits hier wurde eine akute von einer chronischen Form unterschieden und ein Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und Auftreten der Erkrankung vermutet (64). 1983 und 1984 wurde diese Klassifikation der Pankreatitis an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Es wurden zudem morphologische Kriterien festgelegt. Die chronische Pankreatitis wurde in eine chronische Pankreatitis mit fokaler Nekrose, in eine chronische Pankreatitis mit segmentaler oder diffuser Fibrose sowie in eine chronische Pankreatitis mit und ohne Kalzifikationen aufgeteilt. Als Sonderform wurde eine obstruktive Form der chronischen Pankreatitis eingeführt (65). In der später formulierten Marseille-Rom-Klassifikation von 1988 wurde zusätzlich zwischen einer chronisch-kalzifizierenden und einer chronisch-entzündlichen Pankreatitis unterschieden.

Die Cambridge-Klassifikation von 1983 bezog sich im Gegensatz zu o.g. Klassifikationen auf Befunde bildgebender Untersuchungen und führte eine Einteilung in Schweregrade ein (66). Diese Klassifikation wurde mehrfach überarbeitet und hat bis heute einen hohen Stellenwert in der klinischen Einteilung der chronischen Pankreatitis.

Jüngere Versuche einer Einteilung konzentrieren sich vermehrt auf die Ursachen der chronischen Pankreatitis wie TIGARO (T-oxisch, I-diopathisch, G-enetisch, A-utoimmun, R-

ekurrent, O-bstruktiv) (67) und die M-ANNHEIM Klassifikation (multiple (M) etiological risk factors: Alcohol (A), Nicotine (N), Nutrition (N), Heredity (H), Efferent duct factors (E), Immunity (I), Miscellaneous factors (M)) (68). Nach M-ANNHEIM kann anhand eines Score-Systems zudem eine Einteilung des Schweregrades vorgenommen werden.

Auch wenn letztgenannte Klassifikationen mit der Einbeziehung ätiologischer Faktoren einen wichtigen Fortschritt darstellen, ist es aufgrund der Heterogenität der Erkrankung bis heute nicht gelungen, eine allumfassende Klassifikation zu erstellen. Auch in Zukunft wird es darum notwendig sein, die vorhandenen Klassifikationen stetig zu überarbeiten (69).

2.7. Epidemiologie und Ätiologie der Pankreatitis

Hauptursachen einer akuten Pankreatitis sind zu 80% Erkrankungen der Gallenwege oder übermäßiger Alkoholkonsum. Gelegentliche Ursachen sind Oberbauchtraumata, Tumore, Infektionen, Medikamente, metabolische Störungen oder eine ERCP. Es existieren zahlreiche weitere äußerst seltene Ursachen. Bei einer erstmals diagnostizierten akuten Pankreatitis lässt sich häufig keine Aussage darüber treffen, ob es sich unter Umständen nicht auch um den ersten Schub einer chronischen Pankreatitis handeln könnte.

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis liegt bei etwa 3,5 - 10/100 000 Einwohner in Mitteleuropa und den USA (70). Der wichtigste ätiologische Faktor ist nach bisherigem Verständnis chronischer Alkoholmissbrauch. Die Häufigkeit der chronisch ethyltoxischen Pankreatitis wird von verschiedenen Arbeitsgruppen mit 70-85% angegeben. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (71, 72). Infolge dessen handelt es sich in 15-30% der Fälle um nicht alkoholische Formen der chronischen Pankreatitis. Etwa 20% werden als idiopathische chronische Pankreatitis bezeichnet, bei der keiner der bisher bekannten Risikofaktoren vorliegt. Weiterhin sind eine hereditäre und eine autoimmune Form der chronischen Pankreatitis beschrieben.

2.7.1. Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis

Alkohol gilt in 60 bis 80% der Fälle als Auslöser einer chronischen Pankreatitis. Meist ist zunächst nicht klar, ob es sich bei einer akuten ethyltoxischen Pankreatitis um ein singuläres Ereignis oder um den ersten Schub einer chronischen Pankreatitis handelt. Trotz der nachgewiesenen Bedeutung des Alkohols bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis zeigen Beobachtungen, dass nur ein geringer Bruchteil der Personen mit deutlichem Alkoholkonsum (mehr als 60g Alkohol pro Tag) eine chronische Pankreatitis

entwickelt. Dies zeigt, dass Alkohol zwar notwendige Voraussetzung ist, aber nicht der alleinige Faktor für das Entstehen einer chronisch ethyltoxischen Pankreatitis sein kann (73). Auch im Tierversuch führt alleiniger Alkoholkonsum nicht zur Entstehung einer Pankreatitis, so dass vermutet werden muss, dass weitere, wahrscheinlich genetische Faktoren vorliegen müssen.

Es wurden anhand von Tiermodellen und histopathologischen Untersuchungen verschiedene Theorien zur Entstehung einer Pankreatitis aufgrund übermäßigem Alkoholkonsums entwickelt. Eine Theorie postuliert einen direkten metabolisch-toxischen Effekt auf die Azinuszellen des Pankreas. Durch Ethanol und seine Abbauprodukte ließen sich im Tierversuch Effekte wie eine erleichterte Trypsinaktivierung und die Entstehung freier Radikale erzielen. Dies bietet einen guten Erklärungsansatz für die Auslösung akuter und rezidivierender Schübe der Pankreatitis. Die Chronifizierung der Erkrankung lässt sich hierdurch jedoch nicht hinreichend erklären (74, 75). Die Nekrose-Fibrose-Theorie ergänzt dieses Konzept und vermutet, dass durch rezidivierende Schübe einer Pankreatitis einwandernde Entzündungszellen eine durch TNF-beta-1 vermittelte Kollagensynthese in den Sternzellen des Pankreas induzieren. Dies führt dann zu einer Obstruktion der Ausführungsgänge, was die Chronifizierung begünstigt. Vergleiche der Zytokinprofile von Patienten mit chronischer Pankreatitis mit gesunden Probanden zeigten in der Tat erhebliche Unterschiede, was ein Hinweis auf eine Stimulation der Sternzellen sein könnte (74, 75).

Der genetische Hintergrund der alkoholischen Pankreatitis ist noch größtenteils unbekannt. Es wurde jedoch eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Inzidenz von Mutationen des pankreatischen Trypsininhibitors SPINK1 beschrieben (76).

2.7.2. Idiopathische chronische Pankreatitis

Bei 15-30% der Patienten mit chronischer Pankreatitis konnte bislang weder eine auslösende Ursache festgestellt werden, noch findet sich eine positive Familienanamnese. Von dieser als idiopathische chronische Pankreatitis bezeichneten Form werden zwei verschiedene Subtypen beschrieben. Die juvenile Form (early-onset) manifestiert sich vor dem 30. Lebensjahr mit einem Inzidenzgipfel im 18. Lebensjahrzehnt. Die Patienten leiden unter rezidivierenden abdominellen Schmerzen mit langsamer Ausbildung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Die senile (late-onset) Form ist selten und verläuft meist ohne Schmerzen (72). Diese unterschiedlichen Verlaufsformen lassen vermuten, dass es sich bei der idiopathischen Pankreatitis keineswegs um eine einheitliche Entität handelt, sondern dass vielmehr verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen (9).

Bei etwa 20% der Patienten, bei denen bislang von einer idiopathischen Pankreatitis ausgegangen wurde, findet sich eine Mutation im Gen des Trypsininhibitors SPINK1 (4). Da auch bei anderen Formen der chronischen Pankreatitis, insbesondere bei der alkoholischen Form, in Signifikanten Mengen SPINK1 Mutationen nachgewiesen werden konnten, liegt ein Zusammenhang zwischen SPINK1 Mutationen und dem Entstehen einer chronischen Pankreatitis nahe. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass der Begriff idiopathische Pankreatitis zunehmend kritisch betrachtet wird, da möglicherweise auch bei den restlichen Patienten mit idiopathischer Pankreatitis bisher noch unbekannte pathogene Mutationen bestehen. Eine besondere Rolle in diesem Zusammenhang spielen Mutationen im Mukoviszidose-Gen CFTR.

2.7.3. Autoimmune Pankreatitis

Die autoimmune Pankreatitis ist seltene Sonderform der chronischen Pankreatitis, die vorwiegend im asiatischen Raum mit einem Anteil von 10% aller chronischen Pankreatitiden auftritt. In den letzten Jahren rückt die Autoimmunpankreatitis auch in Europa vermehrt in den Blickpunkt, da sie sich als eine bedeutende Differentialdiagnose des Pankreaskarzinoms erwiesen hat. In einer retrospektiven Auswertung konnte bei 17 von 150 Operationsresektaten (11%) eine Autoimmunpankreatitis diagnostiziert werden (77). Da eine Autoimmunpankreatitis ausgesprochen gut auf eine Steroidtherapie anspricht, kommt einer Optimierung der präoperativen Diagnostik große Bedeutung zu (77, 78).

Bei der autoimmunen Pankreatitis treten im Gegensatz zur „klassischen“ chronischen Pankreatitis keine Kalzifikationen auf. Die Erkrankung manifestiert sich häufig zuerst über einen Verschlussikterus oder einen Diabetes mellitus Typ1 als Zeichen der endokrinen Insuffizienz. Die Schmerzsymptomatik steht meist nicht im Vordergrund. Häufig kann eine Hypergammaglobulinämie sowie ein erhöhter IgG4-Spiegel nachgewiesen werden (79). Eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen ist beschrieben (77). Sonografisch findet sich ein deutliches Kontrastmittel-Enhancement sowie ein so genanntes „Wurstpellenbild“ der Corpus-Cauda-Region. Häufig erscheint der Pankreaskopf aufgetrieben, so dass eine Abgrenzung zu einem Adenokarzinom schwierig vorzunehmen ist. Eine histologische Sicherung über Feinnadelpunktion sollte in diesem Falle vorgenommen werden (80).

Histopathologisch kann ein diffuser (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis - LPSP) von einem fokalen Typ (idiopathic duct-centric pancreatitis – IDCP) unterschieden werden (81). Unterschiede im klinischen Verlauf zeigen sich für die verschiedenen Formen nicht. Bei Vorliegen des diffusen Typs finden sich allerdings häufig erhöhte unspezifische

Autoantikörper sowie IgG4. Der fokale Typ geht nur selten mit spezifischen serologischen Veränderungen einher.

Die Therapie erfolgt standardisiert mit Glukokortikoiden, was sich als sehr effektiv erwiesen hat. Bei asymptomatischer Autoimmunpankreatitis kann zunächst auf die Kortikoidgabe verzichtet und der Spontanverlauf abgewartet werden (78, 82).

2.7.4. Medikamentös induzierte Pankreatitiden

Medikamente als Auslöser einer akuten Pankreatitis sind selten aber von großer klinischer Relevanz. Lankisch untersuchte 1995 in einer Studie zur Inzidenz und zum Schweregrad einer medikamentös induzierten Pankreatitis über 1600 Patienten. Die Inzidenz lag bei 1,4% und die Patienten zeigten einen meist milden Verlauf. Die mit 9% relativ hohe Mortalität war in erster Linie durch die jeweiligen Grunderkrankungen der Patienten bedingt (83). Im Kindesalter wird der Anteil der medikamenteninduzierten akuten Pankreatitiden auf 10-15% geschätzt. Häufig ist nicht eindeutig zu klären, ob eine Pankreatitis unter Medikamenteneinnahme direkt auf die Wirkung des Medikamentes zurückzuführen ist, oder ob sie vielmehr Folge der behandelten Grunderkrankung oder anderer Faktoren wie Infektionen, Gallensteinen oder Alkohol ist. Aus ethischen und praktischen Gründen ist eine genaue Untersuchung häufig unmöglich, da nach Absetzen des verdächtigten Medikamentes eine Re-Exposition nur selten erfolgt.

Ob Medikamente auch eine chronische Pankreatitis auslösen können, ist größtenteils nicht untersucht. In einer Schweizer Studie wurden allerdings bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und langjährigem Analgetikagebrauch in 10% der Fälle Kalzifikationen des Pankreas festgestellt, ohne dass ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als mögliche Erklärung vorgelegen hätte (84).

2.7.5. Hereditäre Pankreatitis (70)

Comfort beschrieb im Jahr 1952 erstmals die autosomal dominant vererbte Form der chronischen Pankreatitis. Er hatte über lange Jahre eine Familie mit 36 Mitgliedern aus vier Generationen beobachtet, in der sechs Mitglieder an einer rezidivierenden Pankreatitis litten (85). In den folgenden Jahren wurden über hundert betroffene Familien in der ganzen Welt klinisch charakterisiert. Die Erkrankung beginnt im Kindes- oder Jugendalter. Jungen und Mädchen sind im Gegensatz zu anderen Formen der Pankreatitis gleich häufig betroffen. Rezidivierende Schübe der chronischen Pankreatitis, die nicht selten mit zunehmendem Alter milder verlaufen, sind die typische Verlaufsform. Eine Erstmanifestation über eine exokrine

Insuffizienz oder einen Diabetes mellitus als Zeichen der endokrinen Insuffizienz ist bei der hereditären Pankreatitis äußerst selten. Der klinische Verlauf ist ausgesprochen variabel, auch innerhalb derselben Familie können sich Schweregrad und Ausprägung der Erkrankung stark unterscheiden (86, 87).

Im Jahr 1996 konnte erstmals ein zugrunde liegender Gendefekt nachgewiesen werden (88). Die Punktmutation R122H im Gen des kationischen Trypsinogens (PRSS1) auf dem langen Arm von Chromosom 7 konnte bei fünf Familien mit hereditärer Pankreatitis nachgewiesen werden. Kurze Zeit später konnte die gleiche Arbeitsgruppe eine weitere Mutation im gleichen Gen identifizieren (N29I). Es wurde postuliert, dass diese Mutationen zu einer erleichterten Aktivierung und erschwerten Inaktivierung der Trypsinmoleküle führen. Im in-vitro Experiment konnte dies nachgewiesen werden (89). In der Folge wurden Patientenkollektive mit den PRSS1-Mutationen R122H und N29I in mehreren klinischen Studien untersucht. Es zeigte sich eine Penetranz der Erkrankung von 70-80%. Das mediane Manifestationsalter lag bei 10 - 13 Jahren. Das Vollbild einer chronischen Pankreatitis mit exokriner und endokriner Insuffizienz, intrapancreatischen Kalzifikationen und Gangdilatationen ließ sich nur bei 4% der Mutationsträger nachweisen. Wesentliche Unterschiede zwischen beiden Mutationen konnten nicht festgestellt werden (2, 90, 91). Lowenfels beschrieb 1997 eine bis zu 50fach höhere Inzidenz an Pankreaskarzinomen bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Inzidenz bei Patienten mit chronisch ethyltoxischer Pankreatitis ist hingegen lediglich 20fach erhöht. Es ist bislang nicht geklärt, ob dies Folge der Trypsinogenmutation oder lediglich Konsequenz der länger bestehenden chronischen Pankreatitis ist (92).

In der Zwischenzeit wurden zahlreiche weitere Mutationen des kationischen Trypsinogens nachgewiesen, deren Stellenwert bis heute nicht geklärt werden konnte (1). In aktuellen Studien konnten allerdings keine Hinweise dafür gefunden werden, dass diese selteneren Trypsinogenmutationen ebenfalls mit der hereditären Pankreatitis assoziiert sein könnten. Weitere Studien müssen folgen um hier Klarheit zu schaffen (93).

2.8. SPINK1 und CFTR als Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis

In den letzten Jahren verdichten sich die Hinweise, dass neben der autosomal dominant vererbten hereditären Pankreatitis auch bei anderen Formen der chronischen Pankreatitis genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen könnten. So wurden sowohl bei der alkoholischen als auch bei der idiopathischen Form der chronischen Pankreatitis in

teils hoher Prävalenz Mutationen des Trypsininhibitors SPINK1 sowie des Mukoviszidosegens CFTR nachgewiesen.

2.8.1. SPINK 1

Der Serinprotease-Inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1), der auch als pankreatischer sekretorischer Trypsininhibitor (PSTI) bezeichnet wird, ist ein spezifischer intrapancreatischer Inhibitor des Trypsins und anderer Verdauungsproteasen. Das humane SPINK1-Gen umspannt etwa 7,5 Kilobasen DNA auf Chromosom 5 und besteht aus vier Exons, die für ein Proteinprodukt von 79 Aminosäuren Länge kodieren (94). SPINK1 wird neben der Bauchspeicheldrüse auch in Lunge, Leber, Niere, Brust und Ovarien exprimiert (95, 96). Die Inaktivierung des Trypsins erfolgt über eine kovalente Bindung an das reaktive Zentrum von SPINK1. Diese Inaktivierung ist allerdings nur temporär, da der gebildete Komplex selbst als Substrat von Trypsin dient (97). Eine darüber hinausgehende Trypsinaktivierung muss nach heutiger pathogenetischer Vorstellung von anderen, weniger potenten Mechanismen abgefangen werden. Geschieht dies nicht, kommt es zur Pankreatitis.

Bei etwa 20-40% aller Patienten mit einer idiopathischen chronischen Pankreatitis konnte eine Mutation im SPINK1-Gen nachgewiesen werden (4, 98). Bei Patienten mit alkoholischer Pankreatitis fand sich ebenfalls eine Häufung von SPINK1-Mutationen, die jedoch weitaus niedriger ausfiel als bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis. Die Ursache hierfür ist nach wie vor umstritten (76, 99, 100). Bei Patienten mit tropischer Pankreatitis konnten ebenfalls erhöhte Mutationsraten nachgewiesen werden (101, 102). Die mit 80-90% häufigste SPINK1-Mutation ist N34S, eine Substitution von Alanin durch Guanin in Exon 3, die zu dem Ersatz der Aminosäure 34 Asparagin durch Serin führt. Andere Mutationen wie P55 oder M1T sind sehr selten. Unter der Internetadresse <http://www.uni-leipzig.de/pancreasmutation/> kann ein Überblick über bisher nachgewiesene Mutationen im SPINK1-Gen gewonnen werden.

Für die beiden seltenen SPINK1-Mutationen L14P und L14R konnte eine massive intrazelluläre Degradierung von SPINK1 nachgewiesen werden, die dazu führt, dass das Protein nicht sezerniert wird. Diese beiden Mutationen können somit eindeutig der hereditären Pankreatitis zugeordnet werden (103, 104).

Der pathophysiologische Mechanismus der N34S-Mutation ist bis heute vollkommen unverstanden. Es wurde vermutet, dass eine durch Malformation bedingte verminderte Inhibitor Kapazität den entscheidenden Mechanismus darstellen würde, was im Experiment allerdings nicht bestätigt werden konnte. Auch die Frage, ob die N34S-SPINK1-Mutation

der Auslöser oder nur ein begünstigender Umstand bei Hinzukommen anderer umweltbedingter oder genetischer Faktoren ist, muss noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Darüber hinaus existieren nur sehr wenige Studien über den Krankheitsverlauf der mit SPINK1-Mutation assoziierten chronischen Pankreatitis, die eine Aussage über den Schweregrad dieser Form der Erkrankung zulassen würden (105).

2.8.2. CFTR (106)

Das CFTR-Gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ist auf dem langen Arm von Chromosom 7 lokalisiert. Es umfasst 250 kb und besteht aus 27 Exonen (107, 108). CFTR kodiert für einen aus 1480 Aminosäuren bestehenden cAMP abhängigen Chlorid-Ionenkanal, der auf der Oberfläche der meisten Epithelien nachweisbar ist. Das Molekül besteht aus zwei Nukleotidbindungsdomänen und einer regulatorischen Domäne mit multiplen Phosphorylierungsstellen (109, 110, 111).

Durch Mutationen im CFTR-Gen wird die autosomal rezessiv vererbte Mukoviszidose oder cystische Fibrose (CF) ausgelöst (Inzidenz ca. 1:2500). Die Erkrankung ist durch eine chronische obstruktive Lungenerkrankung mit proximalen Bronchiektasien, durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz und durch erhöhte Chloridwerte im Schweiß charakterisiert. Weitere klinische Manifestationen sind eine biliäre Leberfibrose, ein Mekoniumileus, Nasenpolypen und eine chronische Sinusitis. Circa 95% der männlichen Patienten sind aufgrund einer obstruktiven Azoospermie infertil.

Im Pankreas wird CFTR in der apikalen Membran der duktilären Zellen exprimiert, nicht aber in den Azinuszellen. Eine Mukoviszidose führt zu einer Obstruktion der Pankreasgänge durch eingedickten Pankreassaft, der durch eine gestörte Bikarbonat-Sekretion verursacht wird. Hieraus resultiert ein Untergang von Azinuszellen mit interstitieller Fibrose und Umbau zu Fettgewebe. Etwa 85% der Mukoviszidosepatienten leiden an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Obwohl die Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose streng genommen eine chronische Pankreatitis darstellt, wurde die Erkrankung nicht in die Marseille-Rom-Klassifikation der Pankreatitis aufgenommen. Lediglich 1-2% der Mukoviszidosepatienten leiden unter dem Vollbild einer chronischen Pankreatitis (112, 113).

Bislang sind über 1500 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen nachgewiesen worden. Die häufigste bei Mukoviszidosepatienten nachgewiesene Mutation ist eine Deletion von 3 Basenpaaren in Exon 10, F508del, die zum Abbau des fehlerhaften Proteins im endoplasmatischen Retikulum führt (114).

Der Schweregrad der pulmonalen Komponente der Mukoviszidose korreliert kaum mit dem jeweiligen Genotyp (115, 116). Im Gegensatz dazu finden sich bei der Einschränkung der Pankreasfunktion deutliche Abhängigkeiten zum jeweiligen Genotyp. So gehen milde CFTR-Mutationen meist mit einer suffizienten Pankreasfunktion einher (117, 118).

Untersuchungen in den letzten Jahren haben ergeben, dass die Anzahl an CFTR-Mutationen bei Patienten mit chronisch idiopathischer Pankreatitis im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutlich erhöht ist (119, 120). Etwa 4% der Gesamtbevölkerung sind asymptotische Träger einer heterozygoten CFTR-Mutation (121, 122). Die Frage, warum heterozygote Träger einer CFTR-Mutation ein erhöhtes Risiko haben, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken, ist jedoch bislang wenig verstanden. Freedman et al. vermuten als Ursache der Pankreatitis eine Erniedrigung des duktales pH-Wertes, der über eine Löslichkeitsveränderung und einen daraus resultierenden veränderten intrazellulären Transport zu einer erleichterten Autoaktivierung führen soll. Da eine heterozygote CFTR-Mutation zu einer geringfügigen CFTR-Funktionseinschränkung führen kann, könnte hierdurch die Entstehung einer chronischen Pankreatitis begünstigt werden. Es wurde vermutet, dass die Kombination von zwei milden bzw. einer milden und einer schweren CFTR-Mutation den Ausschlag zur Entstehung der chronischen Pankreatitis geben könnte (123). Andere Arbeitsgruppen vermuten eher eine Kombination einer heterozygoten CFTR-Mutation mit einer anderen Mutation in den PRSS1-, PRSS2-, SPINK1- oder weiteren bisher noch nicht identifizierten Genen (124, 125).

2.9. Andere genetische Faktoren

In den letzten Jahren wurden weitere genetische Polymorphismen identifiziert, von denen vermutet wurde, dass sie ebenfalls in Verbindung mit der Entstehung einer chronischen Pankreatitis stehen könnten. So konnten von Rosendahl et al. Mutationen des Chymotrypsin C (p.R254W und p.K247_R254del) gehäuft bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden. Im in vitro Experiment konnten zudem Hinweise auf eine durch diese Mutationen verursachte herabgesetzte Aktivität bzw. herabgesetzte Sekretion des Chymotrypsin C gefunden werden (126). Chymotrypsin C spielt nach heutigem Erkenntnisstand eine entscheidende Rolle in der physiologischen Inaktivierung von kationischem Trypsinogen (127). Aktuelle Publikationen bestätigen die o.g. Ergebnisse und legen nahe, dass Mutationen des Chymotrypsin C ein ähnlich hoher Stellenwert in der Genetik der chronischen Pankreatitis zukommt wie Mutationen im SPINK1-Gen und im CFTR-Gen (128).

Weiterhin mehren sich Hinweise, dass Mutationen des CASR (calcium sensing receptor), der in der Nebenschilddrüse und den renalen Tubuli exprimiert wird, in enger Assoziation zur chronischen Pankreatitis stehen könnten. Es ist bekannt, dass durch CASR-Mutationen die hypocalciurische Hypercalciämie verursacht wird (129). In einigen Arbeiten konnten bislang nicht beschriebene Mutationen des CASR bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden, was eine genetische Prädisposition durch diese Mutationen möglich erscheinen lässt. In einer beträchtlichen Anzahl der Fälle wurde zusätzlich zu einer CASR-Mutation auch eine SPINK1-Mutation nachgewiesen, was die Theorie einer multifaktoriellen Genese der chronischen Pankreatitis stützt (130, 131, 132).

Zahlreiche weitere Gene wurden und werden aufgrund ihrer physiologischen Funktion verdächtigt, eine Rolle bei der Erkrankungsentstehung zu spielen. Rosendahl et al. untersuchten Mutationen im PRSS3-Gen (Mesotrypsin) oder im TPST2-Gen (tyrosylprotein sulfotransferase-2). Mesotrypsin ist in der Lage, physiologische Trypsinaktivatoren abzubauen, die vor einer chronischen Pankreatitis schützen. Durch TPST2 erfolgt eine Sulfatierung des Trypsinogens, was eine vermehrte Autoaktivierung zur Folge hat. Eine Assoziation von Mutationen dieser beiden Gene mit einer chronischen Pankreatitis konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (133, 134).

Witt et al. sowie Masson et al. untersuchten unabhängig voneinander Mutationen des Glykoproteins 2, das regulatorisch für die Endozytose der Zymogengranula wirkt. Auch hier konnte keine erhöhte Mutationsrate bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden (135, 136).

Weiterhin wurde vermutet, dass der Insertions-/Deletionspolymorphismus im Intron 16 des ACE-Gens, der eine Steigerung der ACE-Aktivität verursacht, eine Bedeutung bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis haben könnte. Hucl et al. konnten jedoch keine Assoziation zur chronischen Pankreatitis nachweisen (137).

Witt et al. untersuchten im Jahr 2006 Mutationen des anionischen Trypsinogen (PRSS2). Es fanden sich entgegen vorheriger Vermutungen PRSS2-Mutationen signifikant seltener bei Patienten mit chronischer Pankreatitis im Vergleich zur Kontrollgruppe, was einen protektiven Effekt dieser Mutation impliziert (138). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Folge auch von anderen Arbeitsgruppen publiziert (139, 128). Dieser Entdeckung ist besonders bedeutsam, da es sich hierbei um die erste und bislang einzige Beschreibung eines protektiven genetischen Faktors handelt.

2.10. Zielstellung der Arbeit

Die chronische Pankreatitis ist nach heutigem Kenntnisstand eine genetisch ausgesprochen heterogene Erkrankung. Neben der inzwischen gut verstandenen, seltenen hereditären Form sind in den letzten Jahren verschiedene weitere Mutationen in den Blickpunkt gerückt. Mutationen des SPINK1-Genes, des CFTR-Genes sowie des Chymotrypsin C und des CASR konnten in mehreren Untersuchungen gehäuft bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden. Insbesondere für SPINK1 und CFTR gilt eine Assoziation zur chronischen Pankreatitis als sicher. Der genaue Stellenwert der einzelnen Mutationen ist bis heute allerdings völlig unklar. Die Frage, ob beispielsweise eine mit SPINK1-assoziierte chronische Pankreatitis durch eine unterschiedliche klinische Verlaufsform im Vergleich zur „idiopathischen“ chronischen Pankreatitis charakterisiert ist, kann aktuell nicht beantwortet werden. Untersuchungen zum klinischen Verlaufsform in Abhängigkeit zur jeweiligen Mutation mit einer ausreichend hohen Patientenzahl liegen bislang nicht vor.

Im Rahmen der Pankcourse-Studie wurden zwischen 2004 und 2007 bei über 200 Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis umfangreiche Befragungen und Datenerhebungen vorgenommen. Zudem wurde genetisches Material von jedem einzelnen Patienten gewonnen. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war eine Auswertung dieser Daten in Hinblick auf die Mutationshäufigkeit der zahlenmäßig bedeutsamsten SPINK1-Mutation (N34S) und der nachgewiesenen CFTR-Mutationen. Der Schwerpunkt der Untersuchung lag in der Betrachtung des Krankheitsverlaufes der chronischen Pankreatitis in Abhängigkeit von der jeweiligen Mutation. Ausgehend von einer genetisch heterogenen Erkrankung wurde untersucht, ob sich für eine mit SPINK1 bzw. CFTR assoziierte chronische Pankreatitis charakteristische Unterschiede im Vergleich zur „idiopathischen“ chronischen Pankreatitis aufzeigen lassen, wie z.B. eine frühere Krankheitsmanifestation oder ein protrahierter Krankheitsverlauf. Ein möglicher unterschiedlicher Einfluss der Alkoholanamnese in Bezug auf die jeweilige Mutation wurde ebenfalls untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. Rekrutierung

Die dieser Auswertung zugrunde liegenden Patientendaten wurden im Rahmen der Pankcourse Studie im Zeitraum von 2004 bis 2007 an der Medizinischen Klinik II der Universität Leipzig erhoben. Hierzu wurden einerseits Patienten rekrutiert, die sich innerhalb dieses Zeitraumes aufgrund der Diagnose einer chronischen Pankreatitis in stationärer Behandlung befanden. Ferner wurden Patienten kontaktiert, die ab dem Jahr 1999 mit dieser Diagnose in Behandlung, in dem Zeitrahmen der Datenaufnahme jedoch nicht in stationärer Behandlung waren. Dank einer Kooperation mit dem St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig, dem Kreiskrankenhaus Torgau, der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, dem Parkkrankenhaus Leipzig und dem Ev.-Luth. Diakonissenkrankenhaus Leipzig konnten auch von dort Patienten gewonnen werden. Weiterhin wurden Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet erfasst, deren Blutproben in den Jahren vor und nach 2004 zum Zwecke einer genetischen Diagnostik an die Medizinische Klinik II der Universität Leipzig gesandt worden waren.

Der Kontakt zu den an der Medizinischen Klinik II stationären Patienten erfolgte persönlich, die übrigen Patienten wurden telefonisch und über den Postweg kontaktiert. Notwendige Blutentnahmen und persönlicher Kontakt erfolgten dann nach Absprache mit dem Patienten in der Ambulanz der Medizinischen Klinik II oder durch freundliche Mithilfe der jeweiligen Hausärzte. Notwendige Voraussetzung zur Teilnahme war eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten sowie die Entbindung der behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht.

3.2. Ethikvotum

Die Durchführung der Pankcourse-Studie und die damit verbundene Datenerhebung wurde 2004 durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (AZ: 160/04).

3.3. Datenerhebung

Die zur Fragestellung benötigten Parameter wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang) und anhand der jeweiligen Patientenunterlagen gewonnen. Benötigt wurden insbesondere die schriftlichen Befunde aller verfügbaren bildgebenden Untersuchungen seit Krankheitsbeginn. Die hierfür notwendigen Befunde wurden dem Archiv der Universitätsklinik Leipzig entnommen, sofern die Patienten an der

Universität Leipzig behandelt worden waren. Auswärtige Befunde wurden mit Einverständnis der Patienten von den jeweiligen behandelnden Ärzten angefordert. Für die genetische Analyse wurde von jedem teilnehmenden Patienten eine Blutprobe entnommen. Die Auswertung der Proben erfolgte im Genetiklabor der Medizinischen Klinik II der Universität Leipzig und an der medizinischen Fakultät der Charité Berlin.

Folgende Daten wurden erhoben (der verwendete Fragebogen findet sich auf S. 82 ff.):

1. Angaben zur Person
 - Alter
 - Geschlecht
 - Größe
 - Gewicht und Gewichtsverlauf
2. Suchtmittelanamnese
 - Nikotinkonsum bis Erstmanifestation und danach
 - Alkoholkonsum bis Erstmanifestation und danach
3. Familienanamnese
4. Manifestationsalter
5. Beschwerden
 - Art der Beschwerden
 - Häufigkeit und Intensität der Schmerzen
 - Zeitpunkt der ersten Krankenhausaufenthalte aufgrund der Pankreatitis
6. Diabetes mellitus
 - Zeitpunkt der Erstdiagnose
 - Therapie
7. Zeichen der exokrinen Insuffizienz
 - Vorkommen und Häufigkeit von Diarrhöe
 - Notwendigkeit der Einnahme von Enzympräparaten
8. direkte Zeichen der chronischen Pankreatitis
 - Erstdiagnose von Stenosen, Dilatationen oder Unregelmäßigkeiten des D. pancreaticus
 - Erstdiagnose von Kalzifikationen oder Gangkonkrementen
 - Erstdiagnose von Pseudozysten
9. weitere Komplikationen
 - Erstdiagnose einer Milzvenenthrombose

- Erstdiagnose einer Duodenalstenose
- Erstdiagnose einer DHC-Stenose
- Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms

10. Zeitpunkt der stationären Krankenhausaufenthalte

11. Zeitpunkt chirurgischer Interventionen

3.3.1. Bemerkungen zur Suchtmittelanamnese

Die Patienten wurden bezüglich des Nikotinkonsums zur Dauer ihrer Raucherkarriere und zur durchschnittlichen Zigarettenmenge befragt. Hieraus erfolgte die Berechnung von Pack-years zur Einschätzung des Nikotinkonsums. Der Nikotinkonsum wurde bei der im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Auswertung allerdings nicht berücksichtigt.

Bei der Frage nach ihrem Alkoholkonsum konnten die Patienten „keinen“, „gelegentlichen“ oder „regelmäßigen Konsum“ angeben. Bei regelmäßigem Konsum erfolgte zusätzlich die Erfassung des jeweiligen Getränkes und der durchschnittlichen täglichen Menge. Um Vergleichbarkeit herzustellen erfolgte analog zum Nikotinkonsum die Umrechnung in „Drink-years“ (Dy). So ergibt sich beispielsweise für einen Patienten, der täglich über zwei Jahre einen Drink (1Bier = 20g Ethanol) trinkt, ein Wert von 2 Dy. Für die in dieser Arbeit vorgenommenen Auswertungen wurden Patienten in zwei Gruppen eingeordnet. Die Patienten mit keinem oder nur gelegentlichem Alkoholkonsum wurden in die Gruppe ohne positive Alkoholanamnese, die Patienten mit regelmäßigem Konsum in die Gruppe mit positiver Alkoholanamnese eingeordnet. Aufgrund teilweise ungenauer Angaben wurden Patienten mit einem regelmäßigen Konsum von bis zu 5 Dy in die Gruppe ohne Alkoholanamnese eingeordnet (siehe auch Kapitel 5.1).

3.3.2. Bemerkungen zum Manifestationsalter

Da viele Patienten bei ersten Symptomen einer chronischen Pankreatitis zunächst keine ärztliche Behandlung aufsuchen und auch teilweise bei der ersten Konsultation noch keine Organveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis nachweisbar sind, ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mit dem Manifestationsalter gleichzusetzen. Aus diesem Grunde wurden die Patienten nach dem erstmaligen Auftreten der Symptome befragt, die sie retrospektiv der chronischen Pankreatitis zuschreiben konnten. Dieser Zeitpunkt wurde als Manifestationszeitpunkt der Erkrankung festgelegt.

3.4. Genetik:

3.4.1. SPINK1

Die SPINK1-Analyse erfolgte durch Mitarbeiter der Universität Leipzig im Genetiklabor der Medizinischen Klinik II der Universität Leipzig. Hierzu wurde Leukozyten-DNA aus den vorliegenden EDTA-Blutproben gewonnen. Anschließend wurden die 4 Exone des SPINK1-Genes sequenziert. Die N34S-Mutation wurde mittels Schmelzkurvenanalyse mit Hilfe des LightCycler® der Firma Roche Diagnostics nachgewiesen.

3.4.2. CFTR

Nach Abschluss der SPINK1-Analyse wurden sämtliche Blutproben an die medizinische Fakultät der Charité Berlin zu Händen von Herrn Prof. Dr. med. H. Witt eingesandt. Durch ihn erfolgte die Testung auf 37 verschiedene CFTR-Varianten: p.E60X, p.R75Q, p.G85E, p.R117H, p.I148T, c.621+1G>T, c.711+1G>T, c.1078delT, p.R334W, p.R347P, 9/10/11/12/13TG, 5T/7T/9T, p.A455E, p.M470V, p.F508del, c.1716G>A (p.E528E), c.1717-1G>A, p.G542X, p.S549N, p.R553X, p.R560T, c.1898+1G>A, c.2143delT, c.2183AA>G, c.2694T>G, c.2789+5G>A, p.L997F, p.I1005R, p.Y1092X, p.D1152H, p.R1162X, c.3659delC, p.S1235R, p.S1251N, p.W1282X, p.N1303K und c.4521G>A.

3.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS für Windows (Version 11.5.1.) Primär wurden die Daten mit Microsoft Excel (2002) erfasst und bearbeitet und anschließend in SPSS transformiert. Folgende statistische Methoden kamen zur Anwendung:

- Kaplan Meier Überlebenszeitanalysen: Der Vergleich des Krankheitsverlaufes zwischen den jeweiligen Patientengruppen erfolgte im Rahmen von Fall-Kontroll-Analysen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Es wurden Überlebenszeiten für jedes erfasste Merkmal in den einzelnen Gruppen bestimmt und anschließend verglichen.
- Log-Rank-Test: Der Vergleich der jeweiligen Überlebenszeiten erfolgte mittels Log-Rank-Test. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.
- Mittelwertsvergleich (T-Test): Der T-Test fand Anwendung beim Vergleich des Erkrankungsalters und im Rahmen der Stratifizierung der Gruppenbildung zur Fall-Kontroll-Analyse. Auch hier wurde ein $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse und Datenanalyse

4.1. Patientenkollektiv

Im Verlauf der Rekrutierungsphase konnten 222 Patienten für die Studie gewonnen werden. Es waren für jeden Patienten alle verfügbaren, die Pankreatitis betreffenden Epikrisen sowie die schriftlichen Befunde der durchgeführten bildgebenden Untersuchungen (ERCP, CT, MRT, Sonografie) angefordert worden. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase erfolgte die Auswertung dieser Daten. Bei 31 Patienten konnten anhand der Untersuchungsbefunde keine organomorphologischen Merkmale einer chronischen Pankreatitis bestätigt werden, weshalb diese aus der weiteren Betrachtung ausschieden.

4.2. Erkrankungsalter

Die verbliebenen 191 Patienten setzten sich aus 54 Frauen (28 %) und 137 Männern (72 %) zusammen. Das Erkrankungsalter der Patienten lag zwischen 1 und 77 Lebensjahren annähernd normalverteilt, wobei das mittlere Manifestationsalter 36,9 Jahre betrug. Geschlechtsspezifisch lag das mittlere Erkrankungsalter der Frauen bei 31,37 Jahren und das der Männer bei 39,08 Jahren. Dieser Unterschied von 7,71 Jahren erwies sich als statistisch hoch signifikant ($p = 0,006$).

Tab. 1: Geschlechterverteilung

Geschlecht	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Frauen	54	28
Männer	137	72

Tab. 2: Geschlechtsspezifisches Erkrankungsalter

	minimales Erkrankungsalter	maximales Erkrankungsalter	mittleres Erkrankungsalter
gesamt	1	77	36,9
Männer	3	77	39,1
Frauen	1	67	31,4

98 Patienten hatten angegeben, vor Erkrankungsbeginn regelmäßig Alkohol getrunken zu haben. Hierunter waren 9 Frauen und 89 Männer. Dies entspricht einem Anteil von 17% der Frauen und 64% der Männer mit Alkoholanamnese.

Tab. 3: Alkoholverteilung im gesamten Patientenkollektiv

	Alkohol	kein Alkohol	Anteil ohne Alkohol
Gesamt	98	93	49 %
Frauen	9	45	83 %
Männer	89	48	36 %

Bei der isolierten Betrachtung der Patientengruppe ohne Alkoholanamnese, betrug das mittlere Erkrankungsalter des gesamten Kollektives 31,76 Jahre. Wiederum zeigte sich ein geringeres mittleres Erkrankungsalter in der Gruppe der Frauen von 28,87 Jahren gegenüber 34,48 Jahren in der Gruppe der Männer. Allerdings konnte hier keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,15$).

Tab. 4: Erkrankungsalter bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis:

	minimales Erkrankungsalter	maximales Erkrankungsalter	mittleres Erkrankungsalter
gesamt	1	77	31,8
Männer	3	77	34,5
Frauen	1	67	28,9

4.3. Nachgewiesene Mutationen

Bei 74 Patienten ließ sich eine Mutation nachweisen. Eine SPINK1-Mutation (N34S) fand sich bei insgesamt 24 Patienten. Zwei dieser Patienten waren homozygote Mutationsträger. Eine heterozygote CFTR Mutation konnte bei 43 Patienten nachgewiesen werden. Auffallend war hier, dass bei insgesamt 3 männlichen Patienten sowohl eine heterozygote N34S-SPINK1-Mutation als auch eine CFTR-Mutation vorlag. Weiterhin wurde bei 7 Patienten eine PRSS1-Hochrisikomutation (N29I und R122H) festgestellt. Die Geschlechterverteilung und die prozentuale Verteilung kann Tabelle 5 entnommen werden.

Tab. 5: Mutationsverteilung

	Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%
Mutationen insg.	74	38,7	22	40,7	52	38,0
N34S heterozygot	22*	11,5	5	9,2	17*	12,4
N34S homozygot	2	1,0	1	1,8	1	0,7
CFTR heterozygot	46*	24,0	11	20,3	35*	25,5
N29I	4	2,0	3	5,6	1	0,7
R122H	3	1,5	2	3,7	1	0,7

* bei 3 männlichen Patienten lag sowohl eine CFTR-Mutation als auch eine heterozygote SPINK1-Mutation vor

Im Folgenden wird nun auf die beiden im Fokus der Auswertung stehenden Patientengruppen, SPINK1 und CFTR, eingegangen. Der Anteil der Patienten mit einer Alkoholanamnese aus diesen beiden Gruppen kann Tabelle 6 entnommen werden.

Tab. 6: Alkoholverteilung für N34S-SPINK1 und CFTR

	Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%
N34S heterozygot	8	36,4	0	0,0	8	47,1
CFTR	28	60,9	2	18,2	26	74,3

4.4. SPINK1 (N34S-Mutation)

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Patienten mit N34S-SPINK1-Mutation wurden zunächst nur die Patienten mit einer heterozygoten Mutation herangezogen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden. Die beiden Patienten mit einer homozygoten Mutation wurden anschließend gesondert betrachtet. Die 3 Patienten, bei denen sowohl eine N34S-Mutation als auch eine heterozygote CFTR-Mutation nachgewiesen werden konnte, wurden für die folgende Auswertung der N34S-Gruppe zugewiesen.

4.4.1. Erkrankungsalter SPINK1 (N34S)

Zunächst erfolgte der Vergleich des Erkrankungsalters unter der Fragestellung einer früheren Manifestation bei Patienten mit einer N34S-Mutation. Den 22 Patienten mit einer heterozygoten N34S-Mutation wurden hierzu 117 Patienten ohne eine nachgewiesene Mutation gegenübergestellt. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit nachgewiesener Mutation lag mit 28,5 Jahren deutlich unter dem der Patienten ohne Mutation mit 39,3 Jahren. Für diese Differenz konnte eine hohe statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,002$).

Tab. 7: Erkrankungsalter N34S gesamt vs. keine Mutation

	N34S	Keine Mutation
Patienten (N)	22	117
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	3	2
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	54	77
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	28,5	39,3
Differenz (Jahre)	10,77 ($p = 0,002$)	

Auch bei getrennter Betrachtung der Gruppen mit und ohne Alkoholanamnese ließ sich jeweils ein signifikant niedrigeres mittleres Erkrankungsalter in der Gruppe der Mutationsträger nachweisen (s. Tab. 8 und 9).

Tab. 8: Erkrankungsalter N34S ohne Alkohol vs. keine Mutation ohne Alkohol

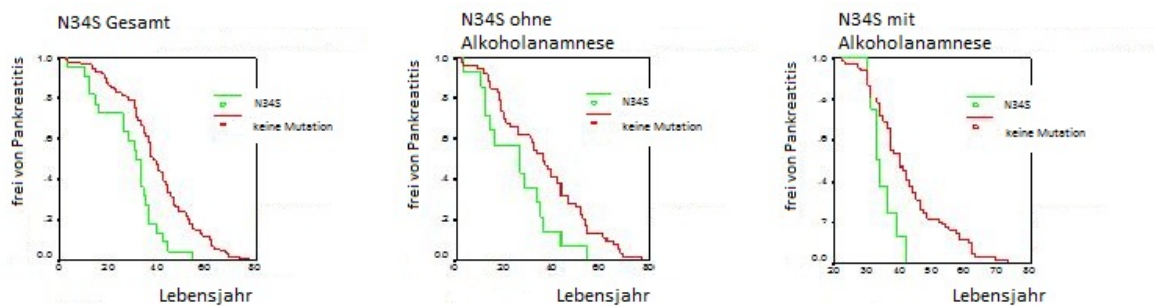
	N34S	Keine Mutation
Patienten (N)	14	53
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	3	2
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	54	77
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	24,9	35,8
Differenz (Jahre)	10,9 ($p = 0,04$)	

Tab. 9: Erkrankungsalter N34S mit Alkohol vs. keine Mutation mit Alkohol

	N34S	Keine Mutation
Patienten (N)	8	64
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	30	22
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	42	73
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	34,8	42,1
Differenz (Jahre)	7,38 (p = 0,001)	

Auch die Durchführung einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit dem Erkrankungsbeginn als Zielereignis zeigte deutlich die frühere Manifestation der Erkrankung in der Gruppe mit N34S-Mutation.

Abb. 1: Manifestationsalter (N34S)



4.4.2. Krankheitsverlauf SPINK1 (N34S)

Die Untersuchung, ob zusätzlich zu einem früheren Manifestationsalter ein schwererer Verlauf einer chronischen Pankreatitis bei einer N34S-SPINK1-Mutation vorliegt, erfolgte als Fall-Kontroll-Analyse. Hierzu wurden jedem Patienten mit nachgewiesener Mutation jeweils 3 Patienten ohne Mutation mit möglichst gleichem Manifestationsalter und Nachbeobachtungszeitraum zugewiesen. Als tolerable Abweichung wurden hier in beiden Fällen ± 10 Jahre akzeptiert. Die anschließende Stratifizierung zeigte vergleichbare Gruppen (mittlerer Follow up \pm SD: N34S gesamt: $7,2 \pm 7,9$ Jahre, Kontrollgruppe gesamt: $9,4 \pm 7,3$ Jahre, $p=0,25$). Patienten, für die sich so keine passenden Partner finden ließen, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Analog zur Auswertung des Manifestationsalters wurde zunächst die Gesamtheit der Patienten mit heterozygoter N34S-Mutation betrachtet. Anschließend erfolgte in gleicher Weise die Betrachtung getrennt nach der Alkoholanamnese. Auch hier konnten vergleichbare Gruppen gebildet werden (mittlerer Follow up \pm SD: N34S

ohne Alk: $6,8 \pm 8,1$ Jahre, Kontrollgruppe ohne Alk: $9,8 \pm 8,1$ Jahre, $p=0,26$ / N34S mit Alk: $8,9 \pm 8,3$ Jahre, Kontrollgruppe mit Alk $7,1 \pm 5,9$ Jahre, $p=0,5$). Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen kann Tabelle 10 entnommen werden.

Tab. 10: Gruppeneinteilung zur Fall-Kontroll-Analyse (N34S)

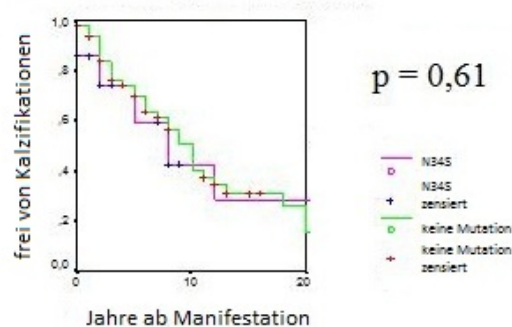
	gesamt	kein Alkohol	Alkohol
N34S	21 Pat.	12 Pat.	8 Pat.
Kontrollgruppe	63 Pat.	36 Pat.	24 Pat.

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes erfolgte nun die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier einzeln für jede erfasste Organmanifestation. Startpunkt der Analyse war die Manifestation der Pankreatitis. Zielereignis war jeweils die Erstdiagnose der jeweiligen Organmanifestation.

4.4.2.1. Kalzifikationen

Hinweise für ein früheres Auftreten von Kalzifikationen bei einer N34S-Mutation konnten nicht gefunden werden. In der Gruppe aller Patienten mit Mutation waren nach 8 Jahren bei 50% der Patienten Kalzifikationen aufgetreten. In der Kontrollgruppe war dies nach 11 Jahren der Fall. Ein signifikanter Unterschied konnte mittels des Log-Rank-Testes nicht nachgewiesen werden (Abb. 2).

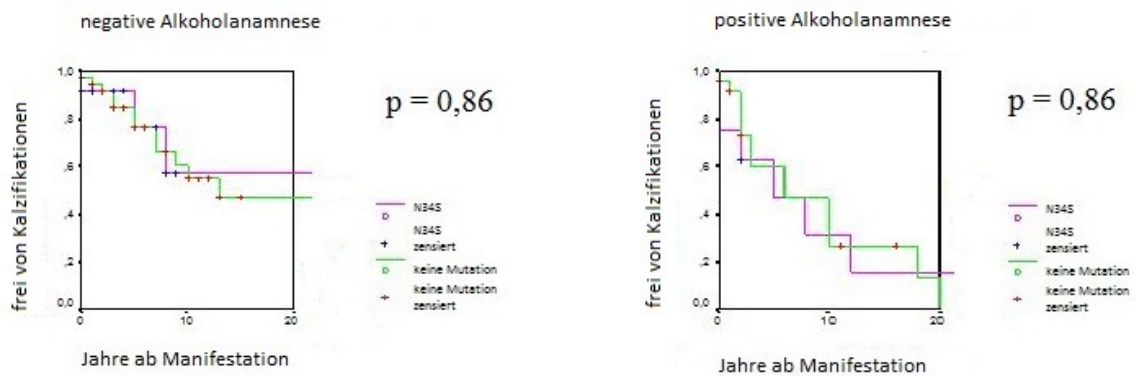
Abb. 2: Kalzifikationen (N34S - gesamt)



Bei der Analyse der Gruppen mit und ohne Alkoholanamnese fiel ein früheres Auftreten von Kalzifikationen bei Patienten mit Alkoholanamnese auf. Es konnte jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Gruppe mit N34S-Mutation und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit lag bei 29 Jahren (N34S)

und 13 Jahren (Kontrolle) bei Patienten ohne Alkoholanamnese sowie bei 5 Jahren (N34S) und 6 Jahren (Kontrolle) bei Patienten mit Alkoholanamnese (Abb. 3).

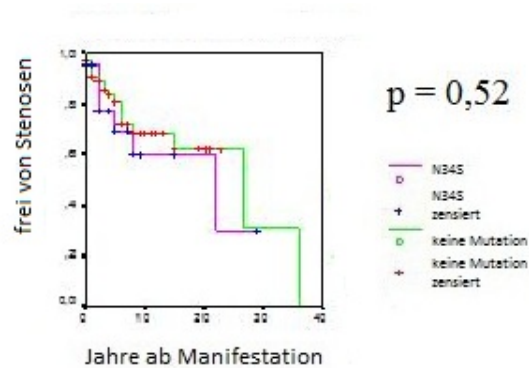
Abb. 3: Kalzifikationen (N34S - nach Alkoholanamnese)



4.4.2.2. Stenosierung des D. pancreaticus

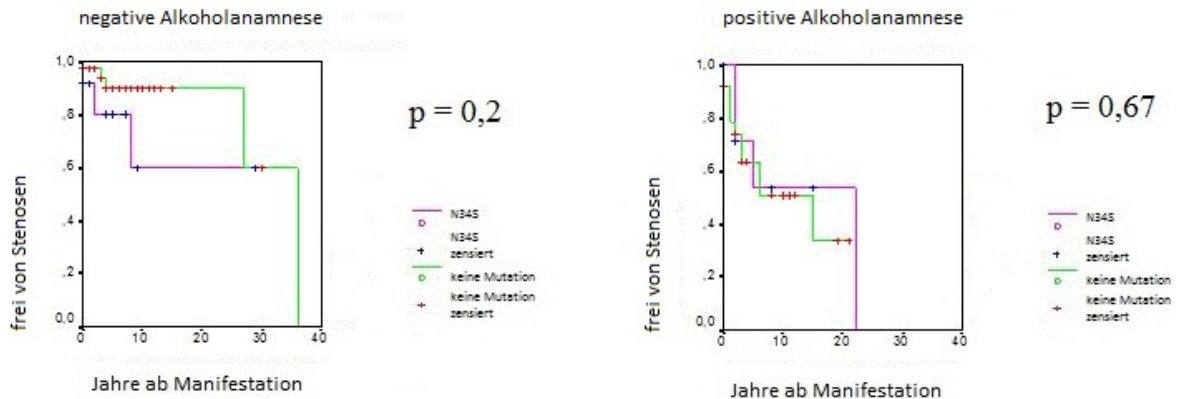
Bei der Betrachtung aller Patienten fiel ein früheres Auftreten von Stenosen des D. pancreaticus in der Gruppe mit N34S-Mutation auf. Die mediane Überlebenszeit liegt in der Gruppe mit Mutation bei 22 Jahren und bei 27 Jahren in der Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz konnte hierfür jedoch nicht nachgewiesen werden (Abb. 4).

Abb. 4: Pankreasgangstenosen (N34S - gesamt)



Auch bei der getrennten Betrachtung nach der Alkoholanamnese konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Pankreasgangstenosen festgestellt werden (Abb. 5).

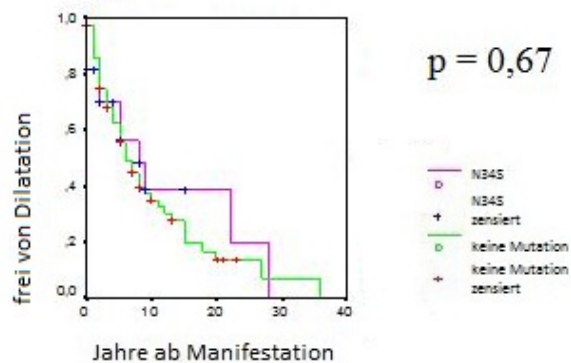
Abb. 5: Pankreasgangstenosen (N34S - nach Alkoholanamnese)



4.4.2.3. Dilatation des D. pancreaticus

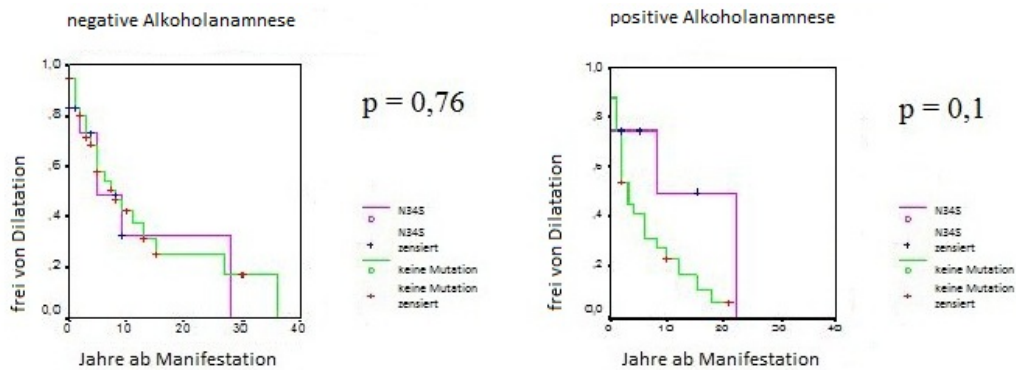
Beim Auftreten von Erweiterungen des D. pancreaticus konnte bei der Gesamtbetrachtung kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Mutation und der Kontrollgruppe festgestellt werden (Abb. 6).

Abb. 6: Dilatation des Pankreasganges (N34S-gesamt)



Auch bei Patienten ohne Alkoholanamnese zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf. In der Analyse mit Alkoholanamnese zeigte sich ein deutlich späteres Auftreten von Dilatationen in der Gruppe mit einer N34S-Mutation, das jedoch aufgrund der geringen Ereigniszahl und hohem Anteil an Zensierungen keine statistische Signifikanz besitzt (Abb. 7).

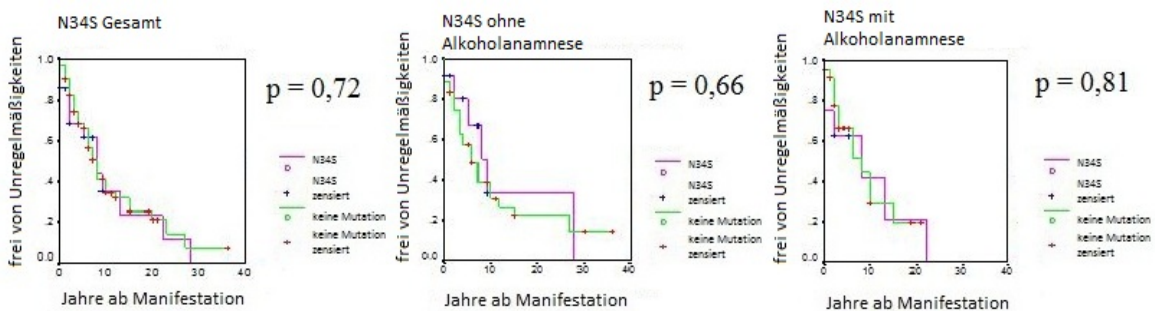
Abb. 7: Pankreasgangerweiterungen (N34S – nach Alkoholanamnese)



4.4.2.4. Unregelmäßigkeiten des D. pancreaticus

Ein Unterschied bezüglich des Diagnosezeitpunktes von perlschnurartigen Unregelmäßigkeiten des Pankreasganges zwischen Patienten mit N34S-Mutation und der Kontrollgruppe konnte in keiner der durchgeführten Analysen nachgewiesen werden (Abb. 8).

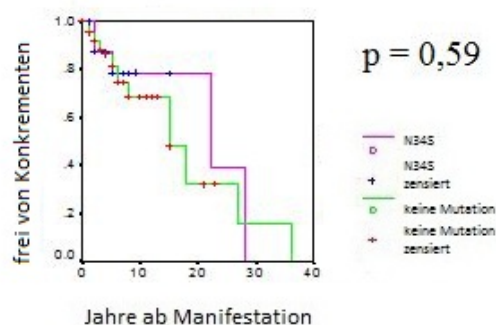
Abb. 8: Gangunregelmäßigkeiten (N34S)



4.4.2.5. Konkremete im D. pancreaticus

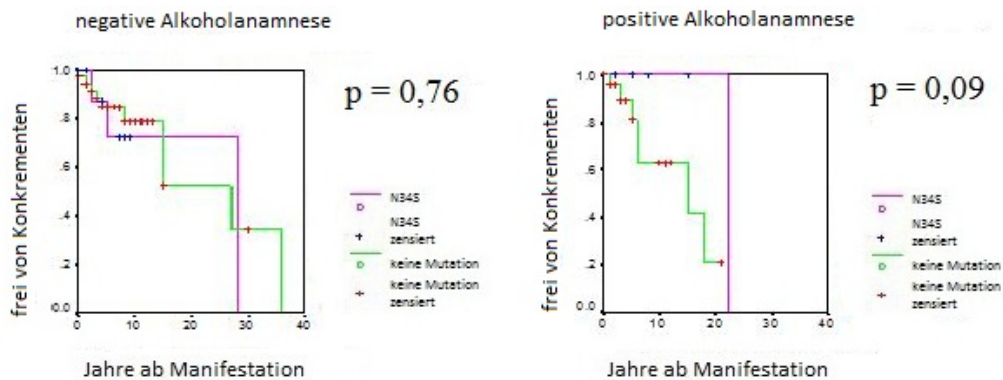
Die Analyse der Pankreasgangkonkremente zeigte keinen signifikanten Unterschied im Auftreten im Vergleich zwischen der Gesamtheit der Patienten mit N34S-Mutation und der Kontrollgruppe (Abb. 9).

Abb. 9: Pankreasgangkonkremente (N34S-gesamt)



Es zeigte sich jedoch, dass bei Patienten mit Alkoholanamnese deutlich später Pankreasgangkonkremente in der Gruppe mit N34S-Mutation im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Abb. 10).

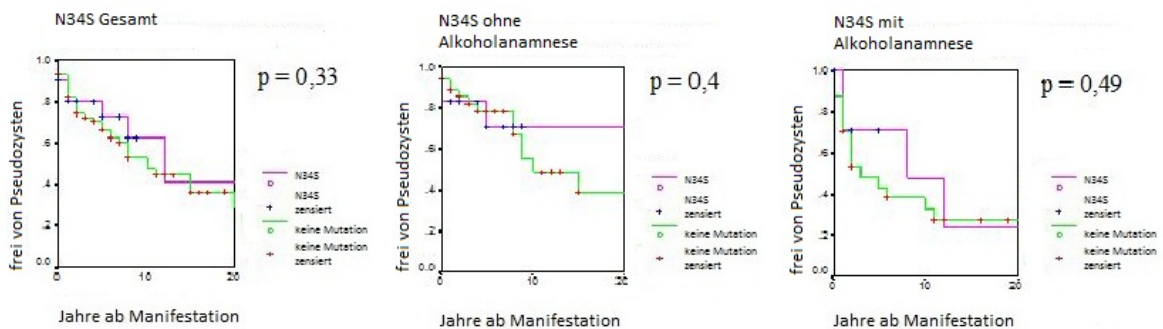
Abb. 10: Pankreasgangkonkremente (N34S – nach Alkoholanamnese)



4.4.2.6. Pseudozysten

Ein Unterschied im Diagnosezeitpunkt von Pankreaspseudozysten zwischen Patienten mit N34S-Mutation und der Kontrollgruppe konnte in keiner der durchgeführten Analysen nachgewiesen werden (Abb. 11).

Abb. 11: Pseudozysten (N34S)



4.4.2.7. Endokrine und exokrine Insuffizienz

Auch bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus als Zeichen der endokrinen Insuffizienz und bei der Erstdiagnose einer exokrinen Insuffizienz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit N34S-Mutation und der jeweiligen Kontrolle nachgewiesen werden (Abb. 12 und 13).

Abb. 12: Diabetes mellitus (N34S)

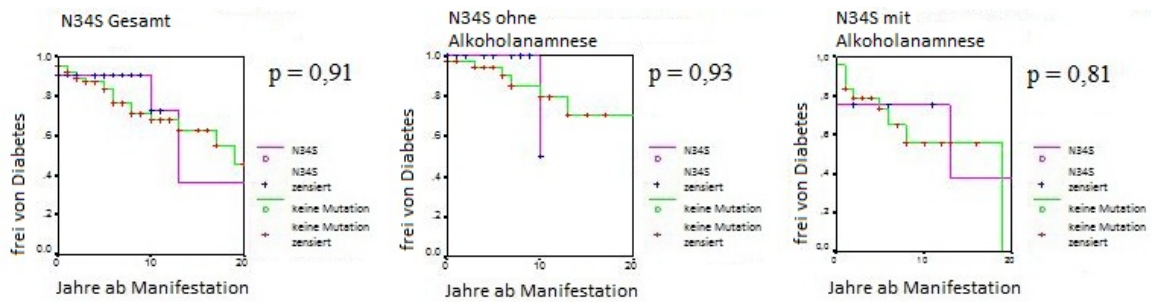
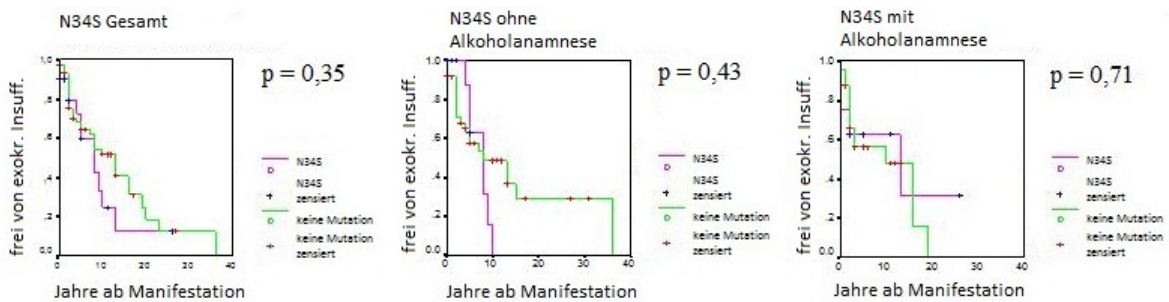


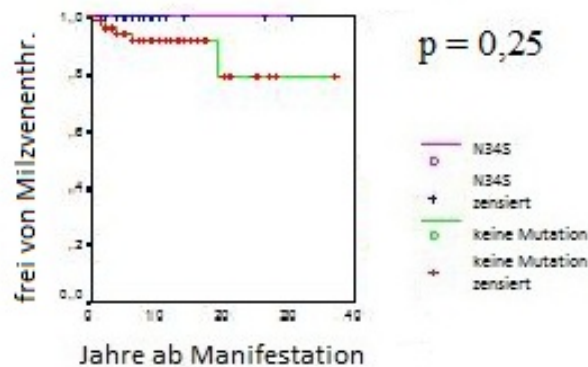
Abb. 13: Exokrine Insuffizienz (N34S)



4.4.2.8. Milzvenenthrombose

Eine Milzvenenthrombose fand sich bei keinem Patienten mit N34S-Mutation jedoch bei 5 Patienten ohne eine nachgewiesene Mutation. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten dieser Komplikation konnte aufgrund dieser geringen Ereigniszahl nicht abgeleitet werden (Abb. 14). Eine Auswertung mit Berücksichtigung der Alkoholanamnese war aus diesem Grunde ebenfalls nicht sinnvoll.

Abb. 14: Milzvenenthrombosen (N34S)



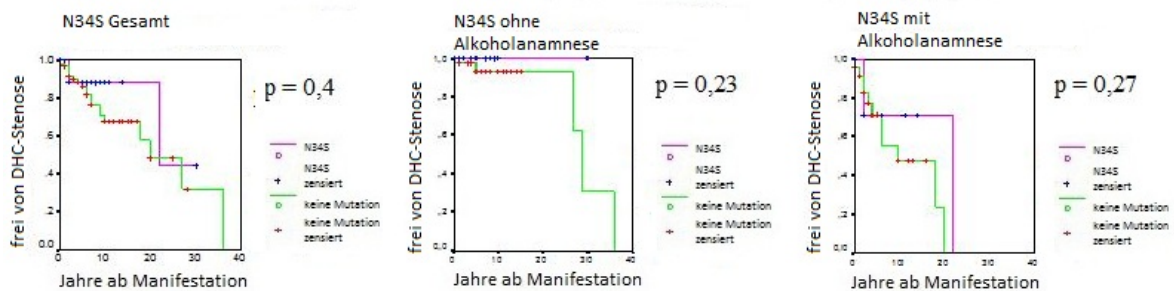
4.4.2.9. Duodenalstenose

Eine Duodenalstenose fand sich lediglich bei 2 Patienten in dem zu untersuchenden Kollektiv. Bei einem dieser Patienten konnte eine N34S-Mutation nachgewiesen werden. Eine statistische Auswertung war aufgrund dieser geringen Ereignisrate nicht möglich.

4.4.2.10. DHC-Stenose

Eine DHC-Stenose trat bei Patienten mit einer N34S-Mutation seltener auf als bei Patienten ohne nachgewiesene Mutation. Nur bei 3 von 21 Patienten mit nachgewiesener Mutation wurde eine DHC-Stenose diagnostiziert. In der Kontrollgruppe wurde diese Diagnose hingegen bei 19 von 63 Patienten gestellt. Bei Patienten ohne Alkoholanamnese wurde in der Gruppe mit N34S-Mutation überhaupt keine DHC-Stenose diagnostiziert. Ein signifikanter Unterschied konnte durch die erhobenen Daten allerdings nicht nachgewiesen werden (Abb. 15).

Abb. 15: DHC-Stenosen (N34S)



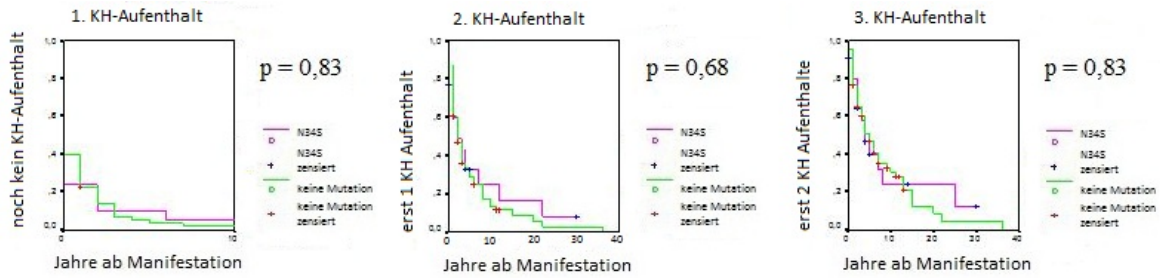
4.4.2.11. Pankreaskarzinom

Ein Pankreaskarzinom wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei keinem der in die Analyse einbezogenen Patienten diagnostiziert.

4.4.2.12. Krankenhausaufenthalte

Die große Mehrheit der in die Analyse einbezogenen Patienten hatte ihren ersten stationären Krankenhausaufenthalt aufgrund der chronischen Pankreatitis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes des ersten, zweiten oder dritten Krankenhausaufenthaltes als Zeichen einer möglichen schwereren Verlaufsform ließ sich zwischen den Patienten mit N34S-Mutation und der Kontrollgruppe nicht feststellen (Abb. 16).

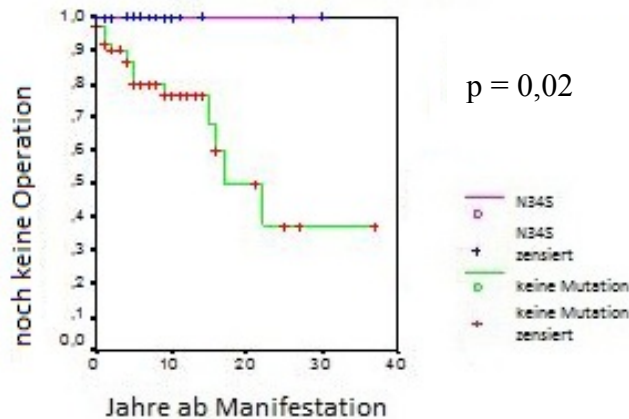
Abb. 16: Krankenhausaufenthalte (N34S)



4.4.2.13. Operationen

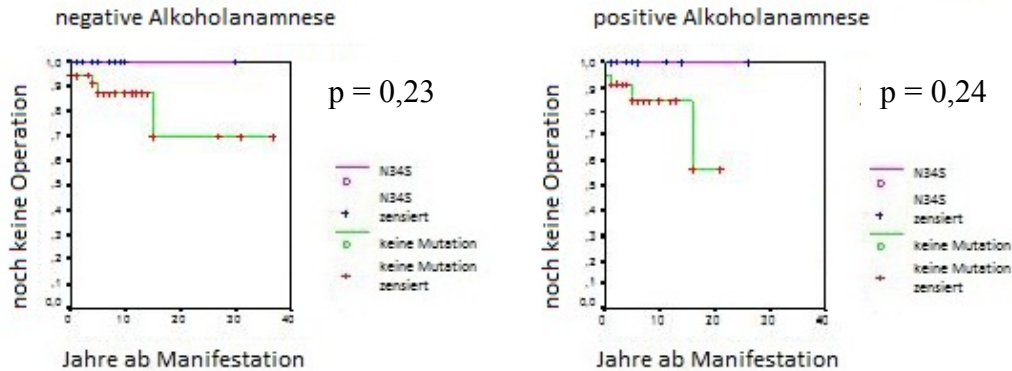
Bei der Auswertung der Operationen fiel bei Betrachtung aller Patienten eine signifikant niedrigere Operationsrate bei Patienten mit N34S-Mutation auf. Während des Beobachtungszeitraumes wurde keiner der in die Analyse einbezogenen Patienten mit N34S-Mutation operiert, wohingegen bei 16 Patienten aus der Kontrollgruppe eine Operation durchgeführt wurde. Die mediane Überlebenszeit bezogen auf die erste Operation in der Kontrollgruppe lag bei 17 Jahren (Abb. 17). Bei zwei Patienten aus der Kontrollgruppe wurde zudem ein Zweiteingriff durchgeführt.

Abb. 17: Zeit bis zur 1. Operation (N34S-gesamt)



Bei getrennter Betrachtung nach der Alkoholanamnese bestätigte sich dieses Ergebnis. Allerdings konnte aufgrund der kleineren Patientenzahl und der geringeren Ereignisraten hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Abb. 18).

Abb. 18: Zeit bis zur 1. Operation (N34S – nach Alkoholanamnese)



4.4.3. SPINK1 homozygot

Bei lediglich zwei Patienten konnte eine homozygote N34S-SPINK1-Mutation nachgewiesen werden. Die Krankheitsmanifestation lag in beiden Fällen im Kindesalter. Der Krankheitsverlauf stellt sich sehr unterschiedlich dar. Bei dem ersten Patienten, einem Mädchen, das bereits im ersten Lebensjahr erstmalig unter Beschwerden im Rahmen der chronischen Pankreatitis litt, konnten erst nach 21 Jahren Organmanifestationen der chronischen Pankreatitis wie Pankreasgangveränderungen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden. Der zweite Patient, ein Junge, erkrankte im 5. Lebensjahr. Bereits zu diesem Zeitpunkt waren ausgeprägte Pankreasgangveränderungen, eine exokrine Insuffizienz sowie Pseudozysten nachweisbar. Eine statistische Auswertung dieser Daten war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

4.5. CFTR

Bei 46 Patienten konnten eine oder mehrere heterozygote CFTR Mutationen nachgewiesen werden. Da bei drei Patienten zusätzlich auch eine mit höherem Risiko zu bewertende N34S-SPINK1-Mutation vorlag, wurden diese Patienten in der nun folgenden Auswertung nicht einbezogen. Es verblieben somit 43 Patienten. Lediglich zwei Patienten hiervon waren compound heterozygot. Eine Einzelbetrachtung der jeweiligen CFTR-Mutationen war bei der hierfür zu niedrigen Patientenmenge nicht sinnvoll und wurde aus diesem Grunde nicht durchgeführt.

4.5.1. Erkrankungsalter CFTR

Analog zur Auswertung der SPINK1-Ergebnisse erfolgte zunächst der Vergleich des Erkrankungsalters der Patienten mit CFTR-Mutation mit der Gruppe ohne nachgewiesene Mutation mit der Fragestellung einer mit der Mutation assoziierten früheren Manifestation. Hierbei ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Das mittlere Erkrankungsalter in der CFTR-Gruppe lag mit 40,1 Jahren sogar geringfügig höher als das Erkrankungsalter der Kontrollpopulation mit 39,3 Jahren.

Tab. 11: Erkrankungsalter CFTR gesamt vs. keine Mutation

	CFTR	Keine Mutation
Patienten (N)	43	117
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	7	2
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	62	77
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	40,1	39,3
Differenz (Jahre)	0,8 (p = 0,76)	

Auch bei der getrennten Betrachtung der Gruppen nach Alkoholanamnese konnte keine signifikant frühere Manifestation in der CFTR-Gruppe nachgewiesen werden (s. Tabelle 12 und 13).

Tab. 12: Erkrankungsalter CFTR ohne Alkohol vs. keine Mutation ohne Alkohol

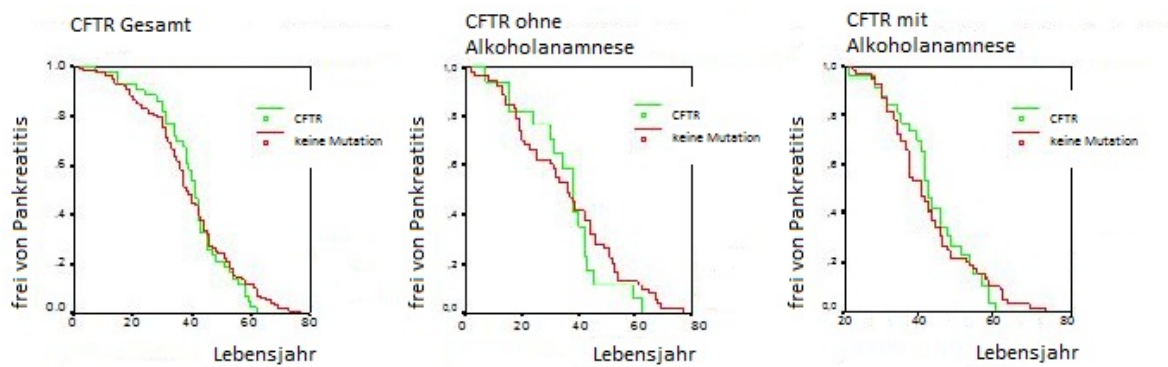
	CFTR	Keine Mutation
Patienten (N)	17	53
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	7	2
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	62	77
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	35,5	35,8
Differenz (Jahre)	0,36 (p = 0,94)	

Tab. 13: Erkrankungsalter CFTR mit Alkohol vs. keine Mutation mit Alkohol

	CFTR	Keine Mutation
Patienten (N)	26	64
Minimales Erkrankungsalter (Jahre)	21	22
Maximales Erkrankungsalter (Jahre)	60	73
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	43,1	42,1
Differenz (Jahre)	0,95 (p = 0,71)	

Die nahezu deckungsgleich verlaufenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier-Analyse veranschaulichen diese Ergebnisse (Abb. 19).

Abb. 19: Manifestationsalter (CFTR)



4.5.2. Krankheitsverlauf CFTR

Die Untersuchung, ob bei Patienten mit CFTR-Mutation ein schwererer Krankheitsverlauf im Vergleich zu den Patienten ohne nachgewiesene Mutation vorliegt, erfolgte wiederum analog zur SPINK1-Auswertung als Fall-Kontroll-Analyse. Hierzu wurden jedem Patienten mit nachgewiesener Mutation Patienten ohne Mutation mit möglichst gleichem Manifestationsalter und Nachbeobachtungszeitraum zugewiesen. Als tolerable Abweichung wurden hier in beiden Fällen ± 10 Jahre akzeptiert. Patienten, für die sich so keine passenden Partner finden ließen, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Analog zur Auswertung des Manifestationsalters wurde zunächst die Gesamtheit der Patienten mit CFTR-Mutation betrachtet. Hier konnten jedem Patienten mit einer CFTR Mutation jeweils 3 Patienten ohne Mutation zugewiesen werden. Die Stratifizierung zeigte vergleichbare Gruppen (mittlerer Follow up \pm SD: CFTR-gesamt: $6,7 \pm 6,8$ Jahre, Kontrollgruppe-gesamt: $7,7 \pm 6,3$ Jahre, $p=0,44$). Anschließend erfolgte in gleicher Weise die Betrachtung getrennt

nach der Alkoholanamnese. Aufgrund einer nicht ausreichenden Patientenzahl ohne nachgewiesene Mutation in den Gruppen mit und ohne Alkoholanamnese konnte hier nur jeweils ein Patient zugewiesen werden. Auch hier zeigten sich die Gruppen vergleichbar (mittlerer Follow up \pm SD: CFTR ohne Alk: $7,8 \pm 9,3$ Jahre, Kontrollgruppe ohne Alk: $7,8 \pm 6,6$ Jahre, $p=1,0$ / CFTR mit Alk: $6,4 \pm 4,8$ Jahre, Kontrollgruppe mit Alk $7,0 \pm 4,2$ Jahre, $p=0,6$). Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen kann Tabelle 14 entnommen werden.

Tab. 14: Gruppeneinteilung zur Fall-Kontroll-Analyse (CFTR)

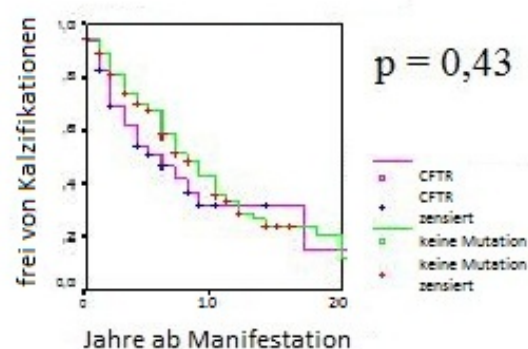
	gesamt	Kein Alkohol	Alkohol
CFTR	35 Pat.	15 Pat.	26 Pat.
Kontrollgruppe	105 Pat.	15 Pat.	26 Pat.

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes erfolgte nun die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier einzeln für jede erfasste Organmanifestation. Als Zielereignis wurde hierbei jeweils die Erstdiagnose der jeweiligen Manifestation festgesetzt.

4.5.2.1. Kalzifikationen

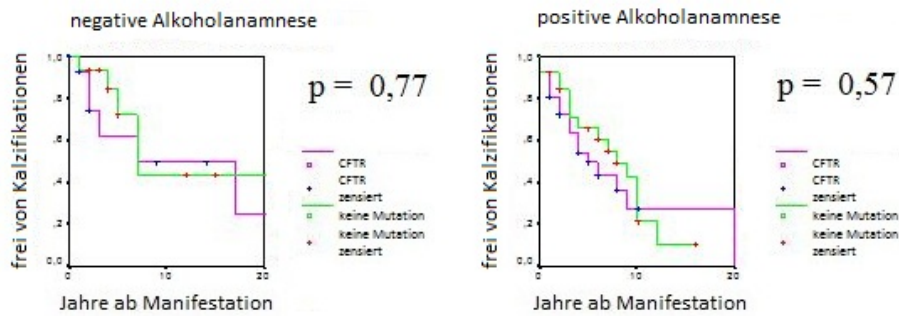
Ein früheres Auftreten von Kalzifikationen bei Patienten mit CFTR-Mutation konnte in der durchgeführten Überlebenszeitanalyse nicht nachgewiesen werden (Abb. 20).

Abb. 20: Kalzifikationen (CFTR-gesamt)



Auch die getrennte Betrachtung nach Alkoholanamnese zeigte kein signifikant früheres Auftreten von Kalzifikationen in der jeweiligen CFTR-Gruppe (Abb. 21).

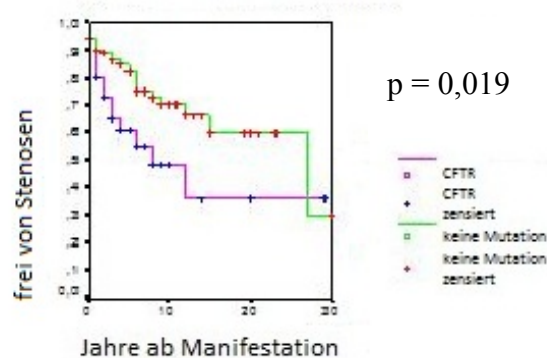
Abb. 21: Kalzifikationen (CFTR – nach Alkoholanamnese)



4.5.2.2. Stenosierung des D. pancreaticus

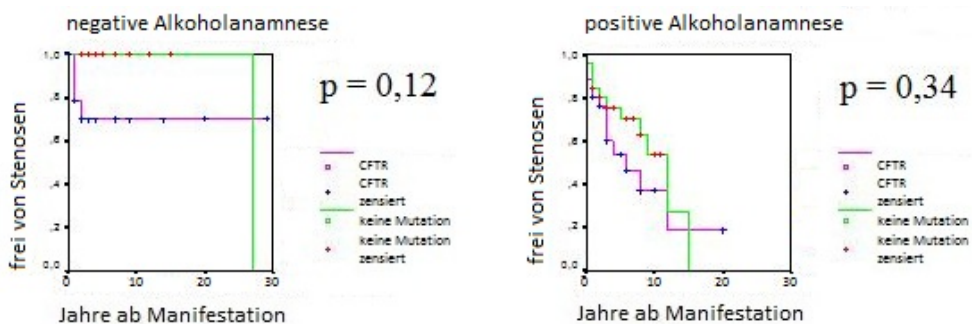
Bezüglich einer Stenosierung des D. pancreaticus zeigte sich ein signifikant früheres Auftreten bei Patienten mit einer CFTR-Mutation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die 50%-Überlebensrate lag bei 8 Jahren in der Gruppe mit Mutation und bei 27 Jahren in der Kontrollgruppe (Abb. 22).

Abb. 22: Pankreasgangstenosen (CFTR-gesamt)



Bei der getrennten Betrachtung nach Alkoholanamnese zeigte sich ebenfalls ein früheres Auftreten von Gangstenosen bei CFTR-Mutation im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz konnte hier allerdings nicht nachgewiesen werden (Abb. 23).

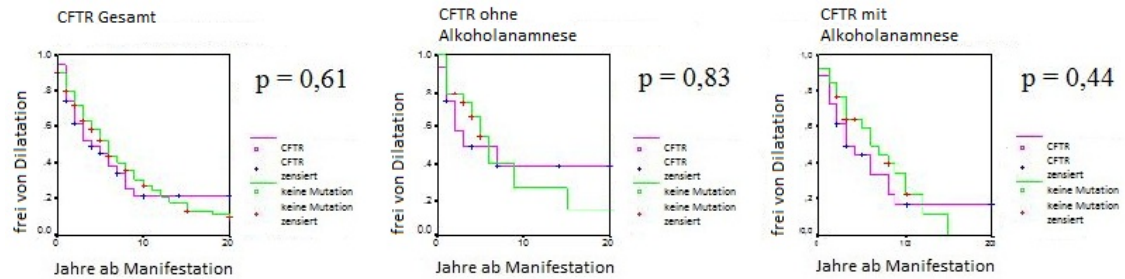
Abb. 23: Pankreasgangstenosen (CFTR – nach Alkoholanamnese)



4.5.2.3. Dilatation des D. pancreaticus

Unterschiede im Auftreten von Erweiterungen des D. pancreaticus zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und der Kontrollgruppe konnten nicht nachgewiesen werden (Abb. 24).

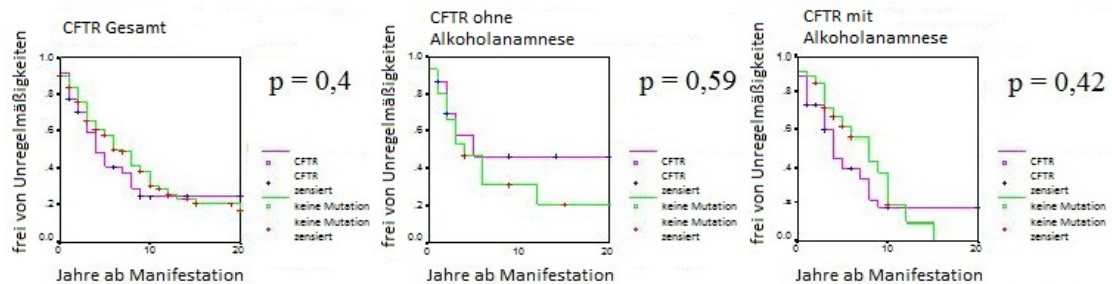
Abb. 24: Pankreasgangerweiterungen (CFTR)



4.5.2.4. Unregelmäßigkeiten des D. pancreaticus

Bezüglich perlschnurartiger Gangunregelmäßigkeiten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und der jeweiligen Kontrollgruppe (Abb. 25).

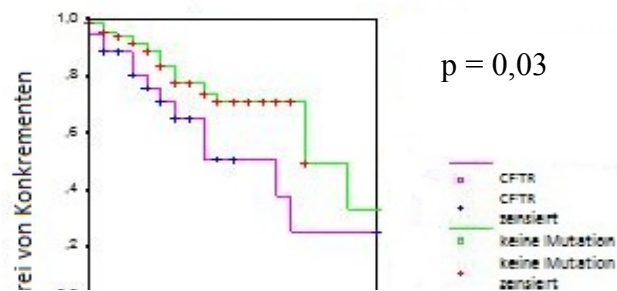
Abb. 25: Gangunregelmäßigkeiten (CFTR)



4.5.2.5. Konkreme im D. pancreaticus

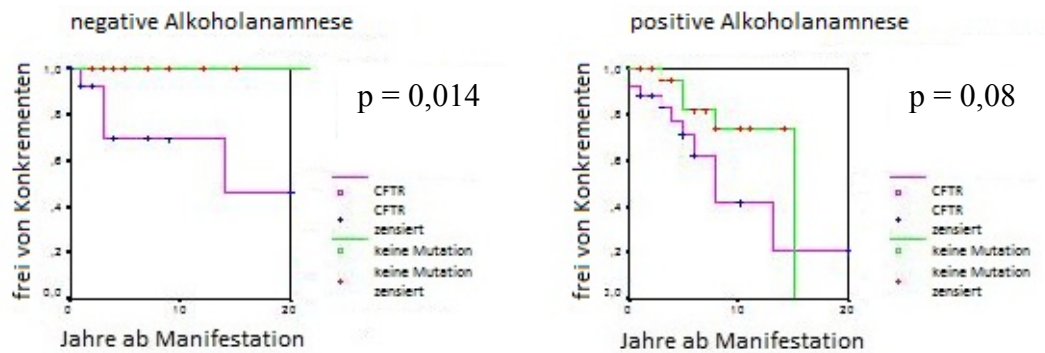
Pankreasgangkonkremente traten bei Patienten mit CFTR-Mutation signifikant früher als in der Kontrollgruppe auf. Die 50% Überlebensrate in der CFTR-Gruppe lag bei 13 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 15 Jahren (Abb.26).

Abb. 26: Pankreasgangkonkremente (CFTR-gesamt)



Auch bei alleiniger Betrachtung der Patienten nach Alkoholanamnese zeigte sich ein früheres Auftreten von Pankreasgangkonkrementen bei Patienten mit CFTR-Mutation im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Im Falle der Patienten ohne Alkoholanamnese konnte wiederum statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Abb. 27).

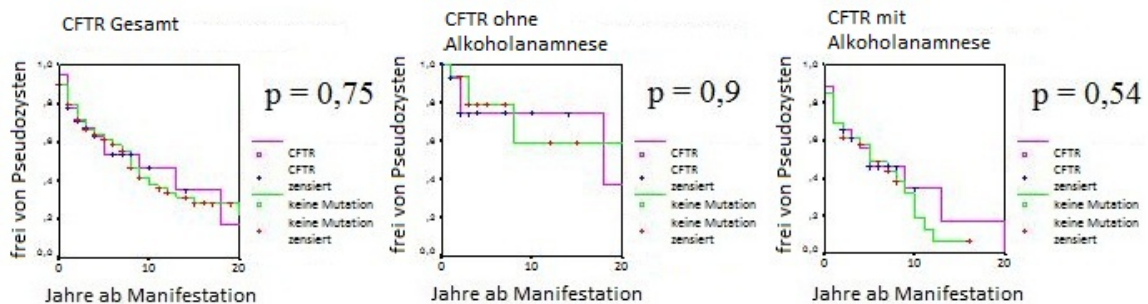
Abb. 27: Pankreasgangkonkremente (CFTR – nach Alkoholanamnese)



4.5.2.6. Pseudozysten

Ein Unterschied im Auftreten von Pankreaspseudozysten konnte nicht dargestellt werden (Abb. 28).

Abb. 28: Pankreaspseudozysten (CFTR)



4.5.2.7. Endokrine und exokrine Insuffizienz

Auch bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus als Zeichen der endokrinen Insuffizienz und bei der Erstdiagnose einer exokrinen Insuffizienz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und der jeweiligen Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Abb. 29 und 30).

Abb. 29: Diabetes mellitus (CFTR)

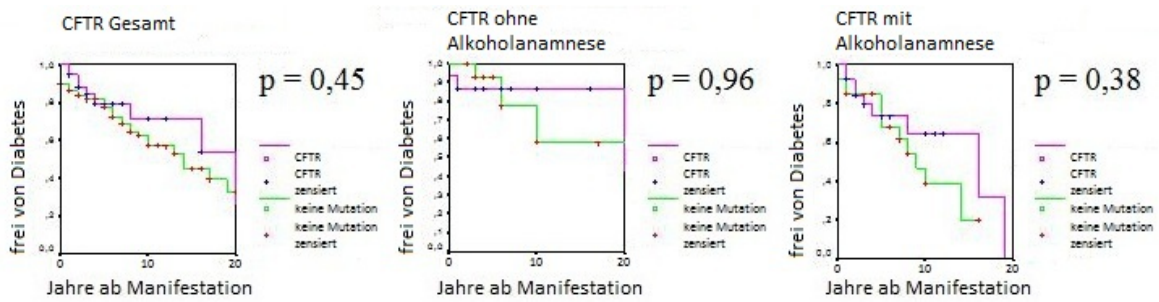
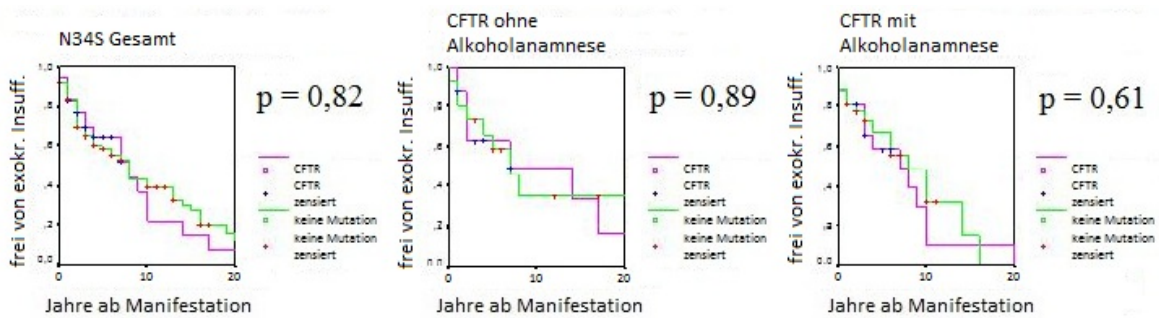


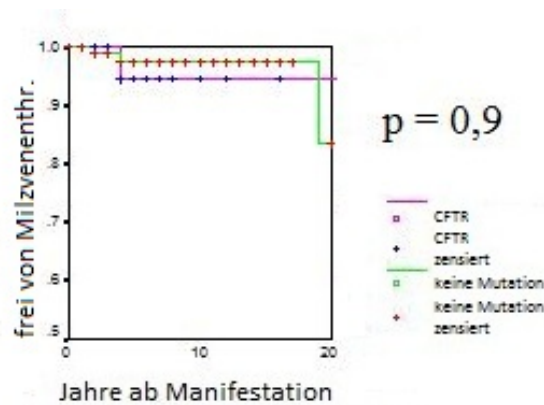
Abb. 30: Exokrine Insuffizienz (CFTR)



4.5.2.8. Milzvenenthrombose

Eine Milzvenenthrombose fand sich bei einem Patienten mit CFTR-Mutation und bei 3 Patienten ohne eine nachgewiesene Mutation. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten dieser Komplikation konnte aufgrund dieser geringen Ereigniszahl nicht abgeleitet werden (Abb. 31). Eine Auswertung mit Berücksichtigung der Alkoholanamnese war aus diesem Grunde ebenfalls nicht sinnvoll.

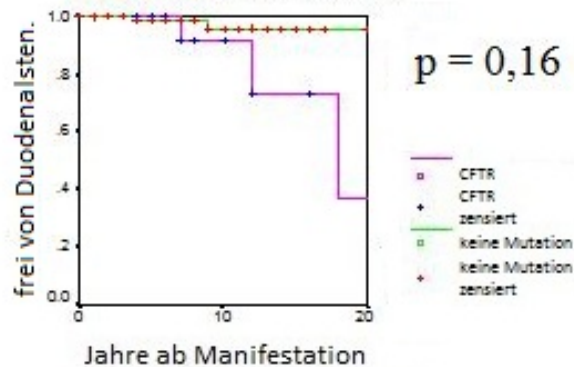
Abb. 31: Milzvenenthrombose (CFTR)



4.5.2.9. Duodenalstenose

Bezüglich einer Duodenalstenose zeigte sich in der durchgeführten Analyse ein früheres Auftreten bei Patienten mit CFTR-Mutation. Aufgrund der geringen Gesamtereigniszahl konnte hierfür allerdings keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Abb. 32).

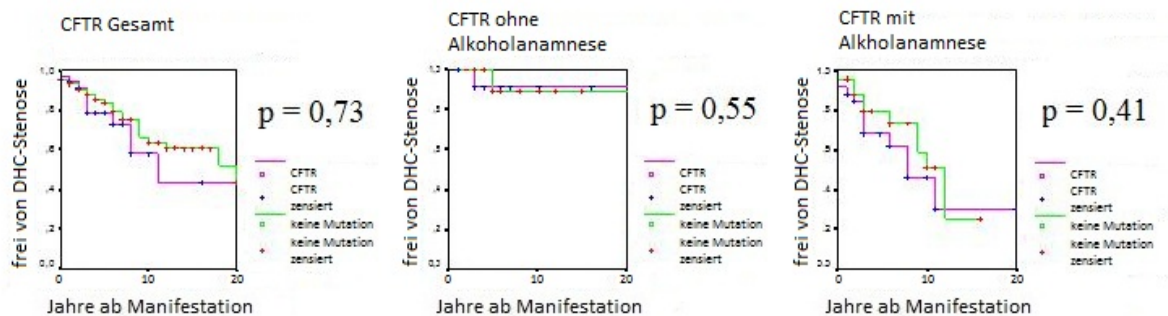
Abb. 32: Duodenalstenose (CFTR)



4.5.2.10. DHC-Stenose

Ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Stenose des D. hepatocholedochus zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und der jeweiligen Kontrollgruppe konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 33).

Abb. 33: DHC-Stenose (CFTR)



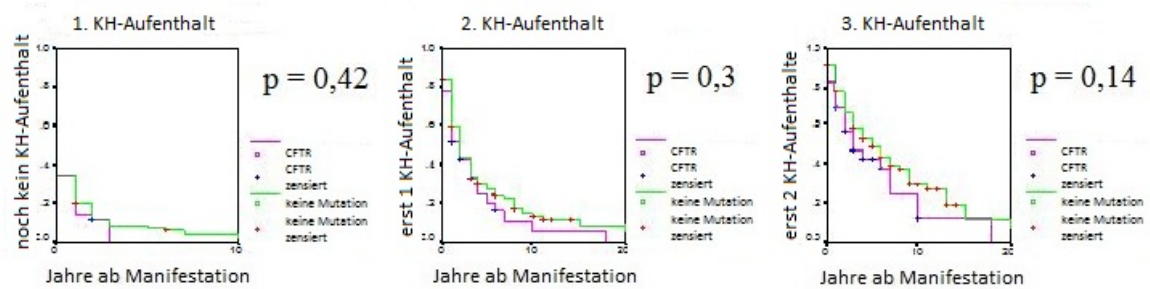
4.5.2.11. Pankreaskarzinom

Bei den in die Analyse einbezogenen Patienten fand sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes lediglich bei einem Patienten ohne nachgewiesene Mutation ein Pankreaskarzinom. Eine Überlebenszeitanalyse ist aufgrund dieser niedrigen Ereigniszahl nicht möglich.

4.5.2.12. Krankenhausaufenthalte

Die große Mehrheit der in die Analyse einbezogenen Patienten hatte ihren ersten stationären Krankenhausaufenthalt aufgrund der chronischen Pankreatitis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes des ersten, zweiten oder dritten Krankenhausaufenthaltes als Zeichen einer möglichen schwereren Verlaufsform ließ sich zwischen den Patienten mit CFTR-Mutation und der Kontrollgruppe nicht feststellen (Abb. 34).

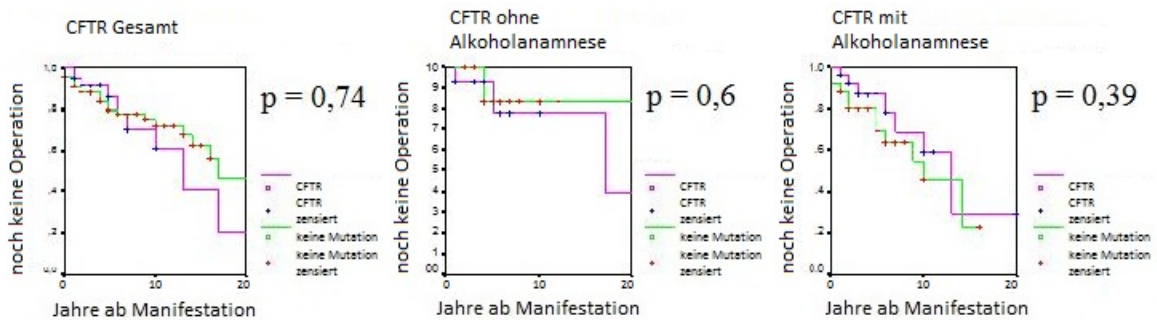
Abb. 34: Krankenhausaufenthalte (CFTR)



4.5.2.13. Operationen

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes durchgeführter Operationen am Pankreas konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 35).

Abb. 35: Zeit bis zur 1. Operation (CFTR)



5. Diskussion

5.1. Generelle Probleme der Auswertung

Probleme bei der Auswertung bereiteten zum einen die relativ kleine Anzahl von Patienten mit Mutation und zum anderen die teilweise stark voneinander abweichenden Nachbeobachtungszeiträume. So musste bei der Gruppenbildung zur Fall-Kontrollanalyse eine hohe Abweichung im Nachbeobachtungszeitraum in Kauf genommen werden (± 10 Jahre), um auswertbare Gruppen zu erhalten. Trotz dieser im Einzelfall hohen Abweichungen konnten dennoch vergleichbare Gruppen generiert werden. Einige Patienten mussten allerdings ausgeschlossen werden, da keine adäquate Paarbildung möglich war.

Die Qualität der durch die Studienteilnehmer geleisteten anamnestischen Angaben zeigte ausgesprochen hohe Schwankungen. So waren insbesondere die Angaben zum Alkoholkonsum problematisch. Es wurde bereits vor Beginn der Befragung angenommen, dass hier einige Probanden deutlich weniger als den eigentlichen Konsum angeben würden. Andererseits gab es auch Hinweise darauf, dass manche Patienten anscheinend einen regelmäßigen Konsum angegeben hatten, obwohl diese lediglich gelegentlich Alkohol tranken. Anscheinend wurde die Formulierung des Fragebogens von einigen Teilnehmern missverstanden, was dazu führte, dass sie sowohl „gelegentlich“ ankreuzten und anschließend bei der Frage nach dem regelmäßigen Konsum weitere Angaben machten. Es ist anzunehmen, dass diese Teilnehmer den Fragebogen lediglich besonders gründlich ausfüllen und ihren gelegentlichen Alkoholkonsum präzisieren wollten. Dennoch mussten diese Patienten in der Auswertung mit einem regelmäßigen Alkoholkonsum berücksichtigt werden. Aufgrund dieser Ungenauigkeiten gestaltete sich insbesondere die Grenzziehung in dem besonders interessanten Bereich zwischen Patienten mit relevanter Alkoholanamnese und Patienten mit lediglich gelegentlichem Konsum schwierig. Eine Schwellendosis für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis ist zudem nicht bekannt (140). Nicht zuletzt aus diesem Grunde wurde entschieden, Patienten, die einen regelmäßigen Konsum angegeben hatten, aber unter einer bestimmten - letztendlich willkürlich gewählten – Alkoholmenge von 5 DY lagen, in die Gruppen ohne Alkoholanamnese einzuordnen (vgl. Kapitel 3.3.1.). Auch wenn die Abhängigkeit der chronischen Pankreatitis vom jeweiligen Alkoholkonsum nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, stellt die Mutationshäufigkeit in Abhängigkeit von der Alkoholanamnese z.B. bei SPINK1-Mutationen einen interessanten Nebenaspekt dar, der in dieser Auswertung berücksichtigt wurde. Ungenauigkeiten in der Verteilung der Mutationshäufigkeit können aufgrund der ungenauen Angaben jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Problem bei der Auswertung stellte der Fragenkomplex 4 (s. Fragebogen) zur Schmerzsymptomatik dar. Ziel dieses Fragenkomplexes war es, den subjektiv empfundenen Schweregrad zum jeweiligen Zeitpunkt der Erkrankung zu erfassen und damit eine noch genauere Beurteilung des Krankheitsverlaufes vornehmen zu können, da bildgebende Befunde nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen einhergehen müssen (9). Dieser Fragenkomplex wurde vom Großteil der Studienteilnehmer jedoch entweder gar nicht oder nur sehr unvollständig bearbeitet. Dies liegt wahrscheinlich in der komplizierten Formulierung begründet. Lediglich bei mündlicher Befragung konnten bei einzelnen Patienten verwertbare Angaben erhoben werden. Aufgrund von nur sehr wenigen auswertbaren Angaben war eine Auswertung dieses Fragenkomplexes leider nicht möglich. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes konnten lediglich die unabhängig von der Patientenbefragung erhobenen Daten aus den jeweiligen Behandlungsakten herangezogen werden.

Die retrospektive Bestimmung des Manifestationsalters beruhte, wie in Kapitel 3.3.2. beschrieben, ebenfalls auf Angaben der Patienten und konnten nicht anhand objektiver Befunde überprüft werden. Auch Keim et al. beschreiben die Möglichkeit einer retrospektiven Annäherung des Krankheitsbeginnes als limitiert (1, 141). Bei diesem Vorgehen ist eine Differenzierung zu unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden natürlich nur unsicher möglich. Die Vergleichbarkeit zwischen Patienten mit nachgewiesener Mutation gegenüber Patienten ohne Mutation sollte hierdurch jedoch nicht beeinträchtigt worden sein, da ein eventueller systematischer Fehler sich auf alle Gruppen gleichermaßen hätte auswirken müssen. Die absoluten Angaben des jeweiligen mittleren Manifestationsalters müssen allerdings kritischer betrachtet werden und werden daher in dieser Diskussion nur am Rande behandelt.

5.2. Zum Geschlechterunterschied

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte für die weiblichen Studienteilnehmer ein signifikant niedrigeres mittleres Erkrankungsalter nachgewiesen werden. Ein ähnlicher Sachverhalt wurde in keiner der bisherigen Publikationen zu diesem Thema dargestellt. Allerdings ist dieses Ergebnis kritisch zu betrachten, da die Ursache hierfür in einem selektionsbedingten Fehler liegen könnte. Der Anteil der Patienten mit positiver Alkoholanamnese ist unter den männlichen Studienteilnehmern mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmern. Dies liegt unter anderem daran, dass etwa die Hälfte der Patienten während eines stationären Aufenthaltes bei einer akuten Exazerbation

ihrer Erkrankung rekrutiert wurde. Hierbei war der Anteil der Frauen sehr gering und bei dem Großteil der Patienten war die Alkoholanamnese positiv. Der andere Anteil der Patienten rekrutierte sich aus dem gesamten Bundesgebiet aus Patienten, bei denen deutlich seltener eine positive Alkoholanamnese vorlag und bei denen ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vorlag. Dies wird dadurch bestätigt, dass bei der isolierten Betrachtung der Patienten ohne Alkoholanamnese kein signifikanter Unterschied im mittleren Manifestationsalter nachgewiesen werden kann (s. Tab.6).

5.3. Diskussion der SPINK1-Ergebnisse

5.3.1. SPINK1 - der aktuelle Stand

Die Bedeutung der SPINK1-Mutationen in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis ist zum heutigen Zeitpunkt nicht umfassend geklärt. In verschiedenen Studien konnten zum Teil deutlich erhöhte Mutationsraten nachgewiesen werden. So beschreibt Keim einen Anteil von 20-40% an SPINK1-Mutationen bei Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis, 5% bei Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis und 30% bei Patienten mit familiär gehäuft auftretender chronischer Pankreatitis. Bei Patienten mit tropischer Pankreatitis beschreibt er sogar einen Anteil von 50% (105). Andere Arbeiten kommen auf ähnliche Ergebnisse (142, 143, 144, 145). In der Normalbevölkerung tritt eine heterozygote SPINK1-Mutation (N34S) jedoch nur mit einer Häufigkeit von 1-2% auf (98, 146). Die aktuelle wissenschaftliche Diskussion befasst sich mit der Frage, ob diese teils hohen Mutationszahlen mit dem tatsächlichen Risiko korrelieren, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken. Eine Risikokalkulation anhand der nachgewiesenen Mutationshäufigkeiten ergab ein um 20-40% erhöhtes Risiko bei einer heterozygoten N34S-SPINK1-Mutation, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken (147). Verglichen mit dem allseits anerkannten Risiko bedingt durch Alkohol, das von White et al. zwischen 3,5-11% angegeben wird (148), würde eine heterozygote N34S-Mutation einen beträchtlichen Faktor bei der Entstehung einer Pankreatitis darstellen. Pfützer et al. stellten allerdings die These auf, dass die Mutation lediglich ein unterstützender Faktor und nicht die Ursache der chronischen Pankreatitis sei (149). Da zudem auch 1-2% der nicht erkrankten Normalbevölkerung Träger einer SPINK1-Mutation sind, liegt die Vermutung nahe, dass zumindest ein weiterer Faktor – sei er genetisch oder umweltbedingt – hinzukommen müsse, um eine chronische Pankreatitis zu verursachen (70). Eine eindeutige Klärung dieser Problematik kann nur über das

Verständnis des pathophysiologischen Mechanismus der N34S-Mutation sowie der übrigen SPINK1-Mutationen erfolgen (150).

Als grundlegender Mechanismus bei der Entstehung einer genetisch bedingten Pankreatitis wird die vermehrte Aktivierung bzw. die verminderte Inaktivierung von kationischem Trypsinogen angesehen. Diese Theorie konnte durch die Identifizierung der autosomal dominanten Hochrisikomutationen, die zu einer verfrühten Trypsinaktivierung führen, bestätigt werden (89). Im *in vitro* Experiment konnte für Mutationen des PRSS1-Aktivierungspeptides eine Begünstigung der intrazellulären Trypsinaktivierung nachgewiesen werden (151). Witt konnte erstmals für eine Mutation des anionischen Trypsinogens (PRSS2) eine verminderte Trypsinaktivierung und damit einen protektiven Faktor für die Entstehung einer Pankreatitis nachweisen (138).

Der pathophysiologische Mechanismus der quantitativ häufigsten Mutation im SPINK1-Gen (N34S) bei der Entstehung einer Pankreatitis ist jedoch nach wie vor nicht verstanden. Im Tierversuch konnte zwar durch gezielte Ausschaltung des Inhibitorgenes (SPINK3 bei der Maus) eine vermehrte Autophagie der Azinuszellen gezeigt werden (152). Der Ansatz einer verminderten Inhibition des kationischen Trypsinogen durch Malformation des Trypsininhibitors bei N34S-Mutation muss jedoch angezweifelt werden, da sich im Laborversuch kein Unterschied in der Inhibitorkapazität zwischen Wildtyp-SPINK1 und der Mutation N34S nachweisen ließ (153). Eine verminderte Inhibitorkapazität könnte dennoch in einem *in vivo* stattfindenden früheren Abbau begründet liegen, was allerdings bisher nicht belegt werden konnte (154). Király et al. konnten für einige seltene SPINK1-Mutationen eine Maltransformation nachweisen (L14P und L14R), die einen dramatischen Funktionsverlust des Inhibitors zur Folge hatten. Sie mussten aber ebenso feststellen, dass der zur Pankreatitis führende Mechanismus bei einer N34S-Mutation nicht durch eine verminderte Sekretion oder durch eine herabgesetzte Inhibitorkapazität zu erklären ist (103). Auch Kereszturi et al. konnten für eine weitere seltene SPINK1-Mutation (c.194+2T>C) im *in-vitro*-Experiment eine verminderte Inhibitorkapazität aufzeigen, konnten aber wiederum keine Veränderungen in Sekretion oder Funktion für die N34S-Variante finden, die eine Erklärung des pathophysiologischen Mechanismus ermöglichen würden (155).

5.3.2. Diskussion der erhobenen Daten

5.3.2.1. Zur Mutationshäufigkeit

Bei 11,5% der Patienten des untersuchten Patientenkollektives konnte eine N34S-SPINK1-Mutation nachgewiesen werden. Da der Anteil in der Normalbevölkerung mit ca. 1-2% angegeben wird (70), bestätigt sich die in anderen Arbeiten bereits beschriebene Häufung dieser Mutation bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Der Mutationsanteil von Patienten mit Alkoholanamnese lag bei 8%, von Patienten mit „idiopathischer Pankreatitis“ bei 15%. Somit liegt der Anteil dieser Mutation bei Patienten mit Alkoholanamnese etwas höher und bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis etwas niedriger als nach den bisher publizierten Ergebnissen zu erwarten gewesen wäre (4, 105, 142, 143, 144, 145). Die eindeutige Unterscheidung zwischen „idiopathischer“ und „alkoholischer“ Pankreatitis anhand der Alkoholanamnese ist im Einzelfall jedoch nur schwer vorzunehmen, da keine Schwellendosis bekannt ist, die zum Auftreten einer chronischen Pankreatitis führen würde (140). So wurde die Einteilung der Patienten im Rahmen der Auswertung, wie bereits beschrieben, anhand einer willkürlich gewählten (wenn auch sinnvoll erscheinenden) Alkoholdosis von 5 DY vorgenommen. Berücksichtigt man die hierdurch bedingten Ungenauigkeiten, liegen die Ergebnisse durchaus im anhand der bisher publizierten Ergebnisse zu erwartenden Bereich. Insbesondere bestätigt sich eindeutig die deutlich höhere Mutationsrate bei Patienten mit „idiopathischer“ Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit Alkoholanamnese. Die Schlussfolgerung, dass es sich also um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelt, erscheint somit zulässig und die Bedeutung einer SPINK1-Mutation (N34S) bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis wird durch die erhobenen Daten bestätigt.

5.3.2.2. Zum Manifestationsalter

Bei der Auswertung der erhobenen Daten zeigte sich eine hoch signifikante deutlich frühere Krankheitsmanifestation für Patienten mit einer heterozygoten N34S-SPINK1-Mutation gegenüber Patienten ohne nachweisbare Mutation.

Dieses Ergebnis muss kritisch betrachtet werden, da durch die Art der Patientenrekrutierung ein Selektionsfehler nicht ausgeschlossen werden kann. Zum einen wurden Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet in die Studie eingeschlossen, bei denen bereits vorab der Verdacht auf eine hereditäre Ursache der Erkrankung bestand. Unter diesen Patienten fanden sich überwiegend Kinder und Jugendliche. Der Großteil der Patienten wurde im laufenden stationären Betrieb des Universitätsklinikums Leipzig rekrutiert. Da bei den

Erstgenannten sozusagen bereits eine Vorauswahl getroffen worden war, kann eine quantitative Überrepräsentation junger Patienten mit nachgewiesener Mutation gegenüber jungen Patienten ohne Mutation nicht ausgeschlossen werden.

Gegen einen schwerwiegenden Selektionsfehler spricht allerdings die Auswertung der Daten der CFTR-Mutationen, die kein früheres Manifestationsalter für Patienten mit einer CFTR-Mutation zeigt, was bei einem systematischen Selektionsfehler wie oben genannt aber der Fall sein müsste, da sie das gleiche Vergleichskollektiv nutzt. Berücksichtigt man zudem die beiden Patienten mit einer homozygoten N34S-Mutation, die jeweils im frühesten Kindesalter erkrankten, weisen die erhobenen Daten eindeutig auf eine frühere Krankheitsmanifestation in Verbindung mit der N34S-Mutation hin. Die Frage, ob diese Mutation die Ursache der Erkrankung ist oder eben nur ein begünstigender Faktor, der zu einem früheren Erkrankungsbeginn führt (149), lässt sich anhand dieser Daten jedoch nicht klären.

Vergleicht man das mittlere bzw. das mediane Manifestationsalter (jeweils ca. 35 Jahre) der Patienten mit N34S-Mutation in absoluten Zahlen mit bisher veröffentlichten Arbeiten, zeigen sich Unterschiede. Keim et al. konnten bei 59 Patienten mit N34S-Mutation ein medianes Manifestationsalter von etwa 12 Jahren ermitteln (1). Da die in Kapitel 5.1. beschriebenen, aus der Bestimmung des Manifestationsalters resultierenden Ungenauigkeiten eher zu einem falsch niedrigen Manifestationsalter führen müssten, kann hierin kein Erklärungsansatz liegen. Die Vergleichbarkeit beider Kollektive erscheint bei genauerer Betrachtung allerdings zweifelhaft. So findet sich in dem von Keim et al. untersuchten Kollektiv ein erheblicher Anteil von Patienten mit einer homozygoten N34S-Mutation, denen nach heutigem Kenntnisstand ein deutlich höheres Risiko zukommt (105). Andererseits finden sich auch hier zahlreiche Patienten, die erst jenseits des 30. Lebens erkrankten. Es kann also durchaus angenommen werden, dass das im Rahmen dieser Auswertung ermittelte mittlere Manifestationsalter den tatsächlichen Verhältnissen nahe kommt.

5.3.2.3. Zum Krankheitsverlauf

Ein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf nach Manifestation der Erkrankung zwischen Patienten mit N34S-Mutation und Patienten ohne nachgewiesene Mutation konnte durch die vorliegenden Daten in der Fall-Kontroll-Analyse nicht belegt werden. Ein früheres Auftreten typischer Organmanifestationen wie Gangveränderungen, Diabetes mellitus oder einer exokrinen Insuffizienz bei Patienten mit nachgewiesener Mutation als Zeichen eines protrahierten Krankheitsverlaufes konnte nicht nachgewiesen

werden. Es fand sich im Gegenteil sogar eine signifikant niedrigere Operationsrate bei Patienten mit N34S-Mutation im Vergleich zur Kontrollgruppe, worauf im Folgenden noch gesondert eingegangen wird. Ein schwererer Krankheitsverlauf scheint jedenfalls durch eine heterozygote N34S-Mutation nicht ausgelöst zu werden. Diese Aussage deckt sich mit einigen bereits veröffentlichten Arbeiten.

Bei einer Untersuchung rumänischer Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis wurde eine erhöhte Rate von N34S-Mutationen von 5% gegenüber einer gleich großen Kontrollgruppe ohne Pankreatitis von 1% nachgewiesen. Beim Vergleich des Krankheitsverlaufes im Rahmen einer Metaanalyse mit Patienten ohne nachgewiesene Mutation konnte für diese allerdings sehr kleine Patientengruppe (4 Patienten) ebenfalls keinen schwereren Krankheitsverlauf gegenüber Patienten ohne Mutation nachgewiesen werden (146). Keim beschreibt sogar ein deutlich späteres Auftreten von Komplikationen wie Pankreasgangveränderungen oder Diabetes mellitus bei Patienten mit nachgewiesener N34S-Mutation im Vergleich mit Patienten mit alkoholischer Pankreatitis (105).

Im Falle einer homozygoten Mutation wäre ein protrahierter Krankheitsverlauf zumindest vorstellbar, da zumindest bei einem der zwei beobachteten Patienten frühzeitig multiple Organmanifestationen nachweisbar waren. Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch eine fundierte Aussage zum Krankheitsverlauf bei homozygoter Mutation nicht zulässig.

5.3.2.4. Zur Operationsrate

Bei der Betrachtung der Operationsraten zeigte sich wie bereits erwähnt, dass bei Patienten mit einer N34S-Mutation später und seltener eine Operation erfolgt war als bei Patienten ohne eine nachgewiesene Mutation. Bei keinem der Patienten mit Mutation war im Beobachtungszeitraum eine Operation durchgeführt worden, jedoch waren 16 Patienten ohne Mutation im Krankheitsverlauf operiert worden. Dieses Ergebnis erwies sich als statistisch signifikant. Die Frage nach durchgeführten Operationen war wie die Zeitpunkte der Krankenhausbehandlungen unter anderem deswegen in den Fragenkatalog aufgenommen worden, um einen subjektiveren, von den bildgebenden Verfahren unabhängigen Indikator für den Schweregrad der Erkrankung zu besitzen. Es ließe sich also aus diesen Ergebnissen ableiten, dass eine N34S-SPINK1-Mutation eher mit einem milderen als mit einem protrahierten Krankheitsverlauf assoziiert sein könnte.

Da bei allen anderen erhobenen Parametern keine Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen beiden Gruppen dargestellt werden konnten, lag die Vermutung nahe, dass ein systematischer Fehler Ursache dieser auffallenden Ergebnisse sein könnte. Sollten die

erfassten operativen Eingriffe beispielsweise bereits vor längerer Zeit durchgeführt worden sein, was bei den teilweise sehr langen Beobachtungszeiträumen durchaus hätte möglich sein können, wäre eine Auswertung problematisch, da die Indikationsstellung zur Operation bei chronischer Pankreatitis in jüngerer Vergangenheit zunehmend zurückhaltender gestellt wird. Aus diesem Grunde wurden alle 16 Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf eine Operation durchgeführt wurde, einzeln betrachtet. Es erwies sich jedoch, dass lediglich bei 6 Patienten eine Operation vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurde. Kein einziger der Eingriffe fand vor dem Jahr 1990 statt. Die durchführenden Kliniken waren in großer Mehrheit Universitätskliniken. Die Indikationen zur Operation waren: Karzinomverdacht, chronische Schmerzen und große Pankreaspseudozysten.

5.3.3. Zusammenfassung SPINK1 (N34S)

Die Häufigkeit der in der Pankcourse-Studie erfassten N34S-SPINK1-Mutationen in den jeweiligen Patientengruppen lag im anhand der bereits publizierten Arbeiten zu diesem Thema zu erwartenden Bereich mit deutlich erhöhter Mutationsrate insbesondere bei Patienten mit so genannter „idiopathischer“ Pankreatitis. Darüber fand sich ein signifikant früheres mittleres Erkrankungsalter bei Patienten mit nachgewiesener N34S-Mutation. Diese Ergebnisse lassen auf eine erhebliche Bedeutung dieser Mutation in der Entstehung einer chronischen Pankreatitis schließen. Die Frage, ob eine N34S-SPINK1-Mutation Auslöser oder lediglich ein begünstigender Faktor der chronischen Pankreatitis ist, kann nur über den Nachweis des pathophysiologischen Mechanismus geklärt werden, was bislang noch nicht gelungen ist.

Weiterhin lässt sich aus den erhobenen Daten schlussfolgern, dass der Krankheitsverlauf einer mit der N34S-Mutation assoziierten Pankreatitis nach Manifestation im Vergleich zu einer Pankreatitis ohne nachweisbare genetische Komponente nicht protrahiert abläuft. Im Gegenteil könnte die niedrigere Operationsrate auf eine mildere Verlaufsform hinweisen. Zur weiteren Klärung dieses Sachverhaltes wäre die Untersuchung eines größeren Patientenkollektives notwendig.

5.4. Diskussion der CFTR-Ergebnisse

5.4.1. CFTR und chronische Pankreatitis

Mutationen im CFTR-Gen finden sich ähnlich wie SPINK1-Mutationen gehäuft bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. In der gesunden Normalbevölkerung findet sich bei etwa 4% eine heterozygote CFTR-Mutation (121, 122). Sharer et al. hatten im Jahr 1998 134 Patienten mit chronischer Pankreatitis auf 22 CFTR-Mutationen untersucht. Eine heterozygote CFTR-Mutation fand sich bei Patienten mit alkoholbedingter Pankreatitis zweimal häufiger und bei Patienten mit so genannter idiopathischer Pankreatitis viermal häufiger als erwartet (119). Cohn et al. konnten im gleichen Jahr bei 27 Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis sogar sechsmal häufiger als in der Normalbevölkerung eine CFTR-Mutation nachweisen (120). Es war hier nach 17 Mutationen gesucht worden. Keiles konnte 2006 durch eine Erweiterung der Suche auf 166 verschiedene CFTR-Mutationen bei 381 Patienten mit chronischer Pankreatitis bei 32% der Probanden eine Mutation nachweisen (156). In mehreren weiteren Publikationen zu diesem Thema bestätigte sich die Tendenz einer erhöhten CFTR-Mutationsrate bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, jedoch zeigten sich auch widersprüchliche Ergebnisse (147, 157, 158, 159, 160, 144, 161). Auch bei der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms fand sich ein moderat erhöhtes Risiko für Patienten mit CFTR-Mutation (162).

Die Frage, warum eine CFTR-Mutation ein erhöhtes Risiko für eine chronische Pankreatitis verursacht, ist nach wie vor wenig verstanden und umstritten. Ausgang der theoretischen Überlegungen war die Tatsache, dass im Rahmen einer Mukoviszidose häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz und seltener das Vollbild einer chronischen Pankreatitis auftritt (112, 163). Problematisch ist die Vielzahl der bereits bekannten Mutationen im CFTR-Gen mit teilweise unklarer klinischer Relevanz. Es ist vollkommen ungeklärt, ob jede CFTR-Mutation mit einem erhöhten Risiko einer Pankreatitis einhergeht. Beobachtungen bei Mukoviszidosepatienten zeigten so z.B. ein erhöhtes Pankreatitisrisiko eher für Patienten mit CFTR-Mutationen, die einen mildereren Phänotyp verursachen im Vergleich zu Patienten mit moderaten bis schweren CFTR-Mutationen (118, 163).

Ein mögliches Erklärungsmodell wäre, dass nicht eine einzelne heterozygote CFTR-Mutation sondern die compound heterozygote Kombination zweier milder bzw. einer milden und einer schweren heterozygoten CFTR-Mutation zum Auftreten einer Pankreatitis und die Kombination zweier schwerer Mutationen zum Auftreten einer cystischen Fibrose führen würde (70, 124, 125). Obwohl in den meisten Fällen mit idiopathischer chronischer

Pankreatitis nur eine einzelne heterozygote Mutation nachgewiesen wurde, erscheint diese Theorie vielversprechend. Da in sämtlichen bisherigen Untersuchungen nur ein Bruchteil der bekannten CFTR-Mutationen untersucht wurde, ist es sehr gut möglich, dass bei weiterführenden Untersuchungen weitere, seltenere Mutationen bei diesen Patienten nachgewiesen werden können. In einigen Fällen konnte dies bereits gezeigt werden (70, 124, 125).

5.4.2. Diskussion der erhobenen Daten

5.4.2.1. Zur Mutationshäufigkeit

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei 24% der untersuchten Individuen eine heterozygote Mutation im CFTR-Gen nachgewiesen werden. Diese Daten bestätigen die Bedeutung einer heterozygoten CFTR-Mutation bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Im Gegensatz zur SPINK1-Auswertung fand sich kein Unterschied im Auftreten von CFTR-Mutationen zwischen Patienten mit und ohne Alkoholanamnese. Truninger et al. hatten bereits im Jahr 2001 ein vermehrtes Auftreten von CFTR-Mutationen auch bei Patienten mit alkoholbedingter chronischer Pankreatitis beschrieben (164). Eine Auswertung der compound heterozygoten Mutationsträger war aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

5.4.2.2. Zum Manifestationsalter und Krankheitsverlauf

Signifikante Unterschiede im Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und Patienten ohne nachgewiesene Mutation konnten durch die erhobenen Daten nicht festgestellt werden. Pelletier et al. hatten 2010 im Gegensatz hierzu anhand eines Kollektives von 100 Patienten mit idiopathischer Pankreatitis von denen 50 Träger einer CFTR-Mutation waren ein signifikant früheres mittleres Erkrankungsalter bei CFTR-Mutation nachgewiesen (161).

Ein früheres Auftreten von klinischen oder radiologischen Manifestationen im Krankheitsverlauf hatte sich durch die von Pelletier ausgewerteten Daten nicht nachweisen lassen. Dies wird durch die im Rahmen der Pankcourse-Studie ausgewerteten Daten bestätigt. Die Verlaufsbeobachtung der Patienten mit CFTR-Mutation erbrachte ebenfalls kein signifikant früheres Auftreten von Kalzifikationen oder extrapancreatischen Komplikationen. Auffallend war jedoch ein signifikant früheres Auftreten von Stenosen und Konkrementen des D. pancreaticus bei Patienten mit nachgewiesener CFTR-Mutation. Konkremente waren in

der Arbeit von Pelletier nicht im Einzelnen erfasst worden. Es weisen einige bisher veröffentlichte Arbeiten darauf hin, dass gerade Steine im Pankreasgang, die zur Obstruktion führen, mit starken Schmerzen einhergehen können (165) und erhebliches therapeutisches Handeln bis hin zur Operation verlangen (44, 45, 43). Eine vermehrte Konkrementbildung und Stenosierung im Pankreasgang wäre also durchaus als relevant für den Krankheitsverlauf zu betrachten. Sie erscheint zudem bei Patienten mit CFTR-Mutation im Zuge einer Viskositätssteigerung des Pankreassekretes durchaus plausibel.

Diese Ergebnisse könnten auf einen protrahierten Krankheitsverlauf bei mit CFTR-Mutationen assoziierter Pankreatitis hinweisen. Da dies in Widerspruch zu bislang publizierten Daten steht, muss allerdings abgewartet werden, ob sich in anderen Arbeiten ein ähnlicher Sachverhalt aufzeigen lässt. Ein früheres und vermehrtes Auftreten von Pankreasgangkonkrementen bei Patienten mit heterozygoten CFTR-Mutationen könnte Grundlage für ein besseres Verständnis der Erkrankungsentstehung sein, sofern sich diese Ergebnisse in anderen Untersuchungen reproduzieren lassen.

5.4.3. Zusammenfassung CFTR

Die bereits in einigen Arbeiten beschriebene enge Assoziation heterozygoter CFTR-Mutationen mit dem Risiko an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken, konnte durch die erhobenen Daten bestätigt werden. Eine frühere Krankheitsmanifestation konnte entgegen früherer Untersuchungen nicht nachgewiesen werden (161). Auch ein protrahierter Krankheitsverlauf kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Hinweise auf eine vermehrte Konkrementbildung und Stenosierung des D. pancreaticus bei CFTR-Mutationen könnten jedoch Grundlage weiterer Untersuchungen sein. Insgesamt sind weitere klinische Studien erforderlich, um die Bedeutung heterozygoter CFTR-Mutationen bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis umfassend zu verstehen. Insbesondere eine Risikoeinschätzung der einzelnen CFTR-Mutationen gezielt in Hinblick auf eine chronische Pankreatitis, wie es Ooi bereits versucht hat (163), erscheint sinnvoll. Auch eine Erweiterung der untersuchten CFTR-Mutationen erscheint vielversprechend. Insbesondere der nachgewiesene Anteil compound heterozygoter Patienten könnte hierdurch steigen (70, 124, 125). Sollte dies gelingen, könnte der Krankheitsverlauf in weiteren Studien weitaus differenzierter untersucht werden, als es in dieser Untersuchung möglich war. Darüber hinaus wäre die Betrachtung weitaus größerer Patientenzahlen notwendig, um eine ausreichende Anzahl an relevanten Mutationen nachweisen zu können.

5.5. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick

Alle bislang durchgeführten Studien zur Genetik der chronischen Pankreatitis führen zu dem Ergebnis, dass es sich um eine genetisch ausgesprochen heterogene Erkrankung handelt. Das frühere Manifestationsalter für Patienten mit SPINK1-Mutation (N34S) mit geringerer Operationsrate sowie das frühere Auftreten von Pankreasgangveränderungen bei Patienten mit CFTR-Mutation, lässt den Schluss zu, dass in Abhängigkeit von der jeweiligen genetischen Konstellation ein anderer Verlauf der Erkrankung vorliegen könnte. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich die in dieser Arbeit aufgezeigten Tendenzen bestätigen lassen.

Es ist zu vermuten, dass der Begriff der idiopathischen und auch der hereditären Pankreatitis in nächster Zeit eine Überarbeitung erfahren wird. Autosomal dominante Mutationen erklären lediglich eine Minderheit der beobachteten Fälle. Die Mehrheit der nachgewiesenen Mutationen folgt eher einem rezessiven oder komplexen Erbgang (70). Zu den bisher am ausführlichsten untersuchten Mutationen PRSS1, SPINK1 und den CFTR-Mutationen, für die ein erhöhtes Pankreatitisrisiko als sicher gilt, sind in jüngster Zeit Mutationen des CTSC (Chymotrypsinogen C) und des CASR (Calcium-sensing receptor) in den Blickpunkt gerückt. Weitere genetische Polymorphismen wurden bereits beschrieben und noch weitere werden folgen. Weiterhin besteht große Hoffnung, diejenigen genetischen Mechanismen zu identifizieren, die unter Umständen das Auftreten einer chronischen Pankreatitis verhindern können, was für Mutationen des PRSS2 bereits gezeigt werden konnte (138). Eine große Bedeutung wird zudem der Untersuchung möglicher Interaktionen zwischen verschiedenen Mutationen sowie Umwelteinflüssen zukommen (6, 166).

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Die N34S-SPINK1-Mutation und Mutationen des CFTR-Gens als Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis

Eine retrospektiv epidemiologische Studie zum Krankheitsverlauf

eingereicht von: Hans Martin Heuer

geb. 23.04.1981

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Mössner

betreut von: Prof. Dr. med. Volker Keim

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Bödeker

August 2011

Die chronische Pankreatitis ist eine rezidivierende Erkrankung, die durch wiederkehrende Schmerzschübe und eine zunehmende Funktionseinschränkung der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet ist. In den letzten Jahren wurde eine Assoziation zu verschiedenen Genen beschrieben. Insbesondere heterozygote Mutationen des SPINK1- und CFTR-Genes konnten von mehreren Arbeitsgruppen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis vermehrt nachgewiesen werden. Studien zum Krankheitsverlauf liegen allerdings bis heute kaum vor. In dieser Arbeit wurden die häufigste SPINK1-Mutation (N34S, 80-90%) sowie heterozygote CFTR-Mutationen an einem Kollektiv von 222 Patienten betrachtet. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung anhand der Daten der Pankcourse-Studie (Leipzig 2004-2007) war es, den Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit der jeweiligen Mutation darzustellen.

SPINK1 (N34S):

Bei 22 Patienten konnte eine heterozygote N34S-SPINK1-Mutation nachgewiesen werden. Dies entspricht 11,5% der in die Auswertung einbezogenen Patienten (n=191). Der Anteil an SPINK1-Mutationen unter Patienten mit Alkoholanamnese lag mit 8% niedriger als unter Patienten ohne oder nur mit gelegentlicher Alkoholanamnese mit 15%. Das mittlere

Erkrankungsalter war mit 28,5 Jahren in der SPINK1-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (39,3 Jahre). Auch bei weiterer Auftrennung der Gruppen nach Alkoholanamnese zeigte sich ein signifikant früheres Erkrankungsalter bei Patienten mit N34S-SPINK1-Mutation (ohne Alkohol: 24,9/35,8 Jahre, mit Alkohol: 34,8/42,1 Jahre).

Die Betrachtung des Krankheitsverlaufes erfolgte als Fall-Kontroll-Studie zwischen Patienten mit der N34S-Mutation und Patienten ohne nachgewiesene Mutation. Der Nachbeobachtungszeitraum und das Manifestationsalter dienten als Paarbildungskriterien. Ein signifikant früheres Auftreten von intra- oder extrapankreatischen Veränderungen fand sich in keiner der beiden Gruppen. Auch eine exokrine oder endokrine Insuffizienz trat in keiner der beiden Gruppen signifikant früher auf. Auffallend war jedoch, dass Patienten mit N34S-SPINK1-Mutation signifikant später operiert wurden als Patienten ohne Mutationsnachweis.

CFTR- heterozygot:

Bei 46 Patienten konnte eine heterozygote CFTR-Mutation nachgewiesen werden. Dies entspricht 24% der in die Auswertung einbezogenen Patienten. Unterschiede in der Mutationshäufigkeit in Abhängigkeit von der Alkoholanamnese fanden sich nicht. Signifikante Unterschiede im Manifestationsalter zwischen Patienten mit CFTR-Mutation und Patienten ohne nachgewiesene Mutation konnten ebenfalls nicht dargestellt werden. In beiden Gruppen lag das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 40 Jahren.

Die Betrachtung des Krankheitsverlaufes erfolgte analog zur SPINK1-Auswertung als Fall-Kontroll-Analyse. Für Patienten mit CFTR-Mutation konnte ein signifikant früheres Auftreten von Stenosen und Konkrementen des Pankreasganges im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Eine exokrine oder endokrine Insuffizienz trat in keiner der beiden Gruppen signifikant früher auf. Auch bezüglich der Krankenhausaufenthalte oder Operationen konnten keine Unterschiede ausgemacht werden.

Fazit:

Die Bedeutung der untersuchten Mutationen in Assoziation zur chronischen Pankreatitis konnte durch die durchgeführte Untersuchung bestätigt werden. Das frühere Manifestationsalter für Patienten mit SPINK1-Mutation (N34S) mit geringerer Operationsrate sowie das frühere Auftreten von Pankreasgangveränderungen bei Patienten mit CFTR-Mutation lässt den Schluss zu, dass in Abhängigkeit von der jeweiligen genetischen Konstellation ein anderer Verlauf der Erkrankung vorliegen könnte. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die in dieser Studie aufgezeigten Tendenzen bestätigt werden können.

7. Literaturverzeichnis

1. Keim V, Witt H, Bauer N, Boedeker H, Rosendahl J, Teich N, Mössner J. The course of genetically determined chronic pancreatitis. *JOP*. 2003 Jul;4(4):146-154.
2. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J: Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med*. 2001;111(8):622-6.
3. Keim V. Identification of patients with genetic risk factors of pancreatitis: impact on treatment and cancer prevention. *Dig Dis*. 2003;21(4):346-50.
4. 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 Jun;25(2):213-6.
5. Sharer N, Schwarz M, Malone G et al.: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Engl J Med* 1998, 339: 645-52
6. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med*. 2010;61:413-24.
7. Bertolini R. Systematische Anatomie des Menschen, 5. Auflage 1995 Ullstein Mosby, S. 264 – 268.
8. Renz-Polster H., Krautzig S, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin 3. Auflage 2004 Elsevier, S. 706 – 726.
9. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1995 Jun 1;332(22):1482-90
10. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med*. 2001 May;40(5):368-75.
11. Mössner J, Keim V. Therapie der chronischen Pankreatitis. *Internist (Berl)*. 2003 Dec;44(12):1515-23.
12. Löser C. [Diagnosis of chronic pancreatitis]. *Praxis (Bern 1994)*. 1998 Nov 11;87(46):1542-7.
13. Lakatos G, Tulassay Z. The epidemiology of pancreatic cancer. *Orv Hetil*. 2010 Oct 31;151(44):1816-22.
14. Ammann R. [Diagnosis and therapy of chronic alcoholic pancreatitis. A critical review of the status]. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*. 1985;19:42-51
15. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14–5.
16. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1985 Jun;88(6):1973-95.

17. Poves E, del-Pozo D, Tabernero S, Bardina A, Martínez P, Castillo MC. Clinical impact of high-definition endoscopic ultrasonography (EUS) in a district hospital. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Dec;102(12):698-703.
18. Maluf-Filho F, Sakai P, Cunha JE, Garrido T, Rocha M, Machado MC, Ishioka S. Radial endoscopic ultrasound and spiral computed tomography in the diagnosis and staging of periampullary tumors. *Pancreatol.* 2004;4(2):122-8.
19. Frank C. *Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls.* Dietrich von Thieme, Stuttgart (Gebundene Ausgabe - 9. Januar 2008) 236-242
20. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993 Nov;25(9):555-64.
21. Giovannini M, Seitz JF. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy.* 1994 Sep;26(7):579-85.
22. Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001 Oct;33(10):824-31.
23. Ma ZH, Ma QY, Sha HC, Wu SL, Wen J. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the detection of pancreatic duct stones in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2009 May 28;15(20):2543-6.
24. Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S, Giussani A, Testoni PA. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis.* 2009 Oct;41(10):753-8.
25. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Pancreas divisum and "santorinicele": diagnosis with dynamic MR cholangiopancreatography with secretin stimulation. *Radiology* 2000; 217: 403–8.
26. Fulcher AS, Turner MA, Franklin KJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography – a case control study. *Radiology* 2000; 215: 71–80.
27. Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2892–9.
28. Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol.* 2009 Apr;39 Suppl 2:S153-7.
29. Gaa J. *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 392–394 [Heft 7]

30. Sica GT, Bravr J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology* 1999; 210: 605–10.
31. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):190-3.
32. Schima W. Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie: Untersuchungstechnik und klinische Wertigkeit. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 2004; 2 (4), 24-28.
33. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):425-39.
34. American Gastroenterological Association medical position statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis, *Gastroenterology* 1998;115:763-764
35. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion*. 1992;53(1-2):54-66.
36. Hammer H, Schöfl R, Hammer J. Chronische Pankreatitis: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Teil 2: Behandlung der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz: Diät und Medikamente. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 2006; 4 (2), 7-11.
37. Seicean A. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis: where are we now? *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 14;16(34):4253-63.
38. Pai CG, Alvares JF. Endoscopic pancreatic-stent placement and sphincterotomy for relief of pain in tropical pancreatitis: results of a 1-year follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jul;66(1):70-5.
39. Avula H, Sherman S. What is the role of endotherapy in chronic pancreatitis? *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 Nov;3(6):367-82.
40. Lankisch G, Layer P. Chronische Pankreatitis Update: Diagnostik und Therapie 2000, *Dt. Ärztebl*. 2000; 97: A 2169–2177 [Heft 33]
41. Tandan M, Reddy DN, Santosh D, Vinod K, Ramchandani M, Rajesh G, Rama K, Lakhtakia S, Banerjee R, Pratap N, Venkat Rao G. Extracorporeal shock wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi-a large single center experience. *Indian J Gastroenterol*. 2010 Jul;29(4):143-8.
42. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):145-65.

43. 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 Feb 15;356(7):676-84.
44. Li JS, Zhang ZD, Tang Y, Jiang R. Retrospective analysis of 88 patients with pancreatic duct stone. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007 Apr;6(2):208-12.
45. Liu BN, Zhang TP, Zhao YP, Liao Q, Dai MH, Zhan HX. Pancreatic duct stones in patients with chronic pancreatitis: surgical outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Aug;9(4):423-7
46. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Beger HG. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas: a new standard operation in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1997;114:1081-3.
47. Amikura K, Arai K, Kobari M, Matsuno S. Surgery for chronic pancreatitis--extended pancreaticojejunostomy. *Hepatogastroenterology*. 1997 Nov-Dec;44(18):1547-53.
48. Negi S, Singh A, Chaudhary A. Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2010 Jul;97(7):1087-95.
49. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors. *Chirurg*. 2008 Dec;79(12):1107-14.
50. Lerch MM, Albrecht E, Ruthenbürger M, Mayerle J, Halangk W, Krüger B. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):291-6.
51. Sahel J, Sarles H (1978) Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig Dis Sci* 24: 897—905
52. Renner IG, Rinderknecht H, Valenzuela JE, Douglas AP (1980) Studies of pure pancreatic secretions in chronic alcoholic subjects without pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 15: 241--244
53. Reber HA, Roberts C, Way LW (1979) The pancreatic duct mucosal barrier. *Am J Surg* 137: 128—134
54. Giorgi D, Bernard JP, De Caro A, Multigner L, Lapointe R, Sarles H, Dagorn JC (1985) Pancreatic stone protein: I. Evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology* 89: 381—386
55. Yamadera K, Moriyama T, Makino I (1990) Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice. *Pancreas* 5: 255--260
56. Schmiegel WH, Burchert M, Kalthoff H, Thiele HG, Bützow GH, Klose G, Greten H (1986) Pancreatic stone protein in serum of patients with pancreatitis. *Lancet* II: 686—687
57. Schmiegel W, Burchert M, Kalthoff H, Roeder C, Bützow G, Grimm H, Kremer B, Soehendra N, Schreiber HW, Thiele HG, Greten H (1990) Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders. *Gastroenterology* 99: 1421—1430

58. Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, Cristina ML, Salgado A, Dreiling DA (1977) Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 68: 278—285
59. Noronha M, Bordalo O, Dreiling DA (1981a) Alcohol and the pancreas. II: Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 76: 120--124
60. Noronha M, Salgado A, Ferreira De Almeida MJ, Dreiling DA, Bordalo O (1981b) Alcohol and the pancreas. I: Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 77: 114—119
61. Lerch MM, Guignard AP, Lutz M, Mattfeldt T, Adler G (1994) Basolateral membrane alterations in pancreatic acinar cells induced by ethanol. *Gastroenterology* 106: A282
62. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guien C, Pastor J, Le Roy F (1965) Observations of 205 confirmed cases of acute pancreatitis. *Gut* 6: 545—559
63. Braganza JM (1983) Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"? *Lancet* II: 1000—1003
64. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1946 May;6:376-408.
65. Singer MV, Gyr KE, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report on the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-690
66. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Cambridge 1983. *Gut* 1984; 25: 756-759
67. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
68. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):101-19.
69. Milosavljevic T, Kostic Milosavljevic M, Krstic M, Jovanovic I. Classification of chronic pancreatitis. *Dig Dis*. 2010;28(2):330-3. Epub 2010 Sep 1.
70. Witt H. Genetische Grundlagen der chronischen Pankreatitis, Habilitationsschrift Sept. 2003 – Charité Berlin
71. Singh M, Simsek H. Ethanol and the pancreas. Current status. *Gastroenterology*. 1990 Apr;98(4):1051-62.
72. Amman RW, Bühler H, Münch R, Freiburghaus AU, 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: 368-77.

73. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology*. 2002;2(5):469-77.
74. Pandol SJ, Gukovsky I, Satoh A, Lugea A, Gukovskaya AS. Emerging concepts for the mechanism of alcoholic pancreatitis from experimental models. *J Gastroenterol* 2003;38:623-8.
75. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2256-70.
76. Witt H, Luck W, Becker M et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001;285:2716-7.
77. Schneider A, Löhr JM. [Autoimmune pancreatitis]. *Internist (Berl)*. 2009 Mar;50(3):318-30.
78. Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K, Egawa N, Kubota N. The natural course of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2009 May-Jun;56(91-92):866-70.
79. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
80. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006 Dec 21;355(25):2670-6.
81. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and Clinical Subtypes of Autoimmune Pancreatitis: The Honolulu Consensus Document. *Pancreatology*. 2011 Jan 18;10(6):664-672.
82. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1504-7.
83. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565-7.
84. Hangartner PJ, Bühler H, Münch R, Zaruba K, Stamm B, Ammann R. Chronische Pankreatitis als wahrscheinliche Folge eines Analgetikaabusus. *Schweiz Med Wochenschr* 1987;117:638-42.
85. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
86. Stoll C, Bigel R, Levy JM. Hereditary chronic pancreatitis: an autosomal dominant disease (author's transl). *Sem Hop*. 1979 May 18-25;55(19-20):1016-20.
87. das Neves MM, Oliveira CV, Chebli JM, de Oliveira SC. Hereditary pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras*. 1994 Oct-Dec;40(4):297-9.

88. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genet* 1996;14:141-5.
89. Sahin-Tóth M, Tóth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:286-9.
90. Teich N, Mössner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):115-30.
91. Lal A, Lal DR. Hereditary pancreatitis. *Pediatr Surg Int*. 2010 Aug 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20697897.
92. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:442-6.
93. Szmola R, Sahin-Tóth M. Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variants as hereditary pancreatitis-associated mutations. *J Med Genet*. 2010 May;47(5):348-50.
94. Kazal LA, Spicer DS, Brahinsky RA. Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas. *J Am Chem Soc*. 1948 Sep;70(9):3034-40.
95. Shibata T, Ogawa M, Matsuda K, Miyauchi K, Yamamoto T, Mori T. Purification and characterization of pancreatic secretory trypsin inhibitor in human gastric mucosa. *Clin Chim Acta*. 1986 Aug 30;159(1):27-36.
96. Shibata T, Ogawa M, Takata N, Matsuda K, Niinobu T, Uda K, Wakasugi C, Mori T. Distribution of pancreatic secretory trypsin inhibitor in various human tissues and its inactivation in the gastric mucosa. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1987 Feb;55(2):243-8.
97. Laskowski M, Wu FC. Temporary inhibition of trypsin. *J Biol Chem*. 1953 Oct;204(2):797-805.
98. Pfützner RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:615-23.
99. Drenth JP, te Morsche R, Jansen JB. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2002 May;50(5):687-92.
100. Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2008 Apr 16;3(4):e2003.
101. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet*. 2002 May;39(5):347-51.

102. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, Witt H. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1020-5.
103. Király O, Boulling A, Witt H, Le Maréchal C, Chen JM, Rosendahl J, Battaggia C, Wartmann T, Sahin-Tóth M, Férec C. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Hum Mutat*. 2007 May;28(5):469-76.
104. Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jan 4;2:1
105. Keim V. Genetics of pancreatitis. *Scand J Surg*. 2005;94(2):103-7.
106. Rosendahl J. CFTR-, PRSS1- und SPINK1-Varianten bei chronischer Pankreatitis, Dissertation, Charité Berlin 2007
107. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
108. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, Rommens J, Tsui LC. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991 May;10(1):214-28.
109. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73. Erratum in: *Science* 1989 Sep 29;245(4925):1437.
110. Riordan JR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:609-30.
111. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1 Suppl):S23-45.
112. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*. 1975 Jan;55(1):86-95.
113. Pletz MW, Sauer-Heilborn A, Köhnlein T, Seidler U, Lamprecht G. Cystic fibrosis in adults. *Internist (Berl)*. 2010 Mar;51 Suppl 1:277-88.
114. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (1994) Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mut* 4:167-177.
115. Lester LA, Kraut J, Lloyd-Still J, Karrison T, Mott C, Billstrand C, Lemke A, Ober C. Delta F508 genotype does not predict disease severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. *Pediatrics*. 1994 Jan;93(1):114-8.
116. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B; Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic

Fibrosis. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Nov;32(5):343-50.

117. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med.* 1993 Oct 28;329(18):1308-13.

118. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002 Dec;123(6):1857-64.

119. Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Engl J Med* 1998;339:645-52.

120. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Engl J Med* 1998;339:653-8.

121. Atlas AB, Orenstein SR, Orenstein DM. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992 May;120(5):756-9. Erratum in: *J Pediatr* 1992 Aug;121(2):329.

122. del Rosario JF, Putnam PE, Orenstein DM. Chronic pancreatitis in a patient with cystic fibrosis and clinical pancreatic insufficiency. *J Pediatr.* 1995 Jun;126(6):951-2.

123. Freedman SD, Blanco P, Shea JC, Alvarez JG. Mechanisms to explain pancreatic dysfunction in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000 May;84(3):657-64, x.

124. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121; 1310-9.

125. Audrézet MP, Chen JM, Le Maréchal C, et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10; 100-6.

126. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, Schulz HU, Gress TM, Pfützner R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RH, Drenth JP, Truninger K, Macek M Jr, Puhl G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):78-82.

127. Szmola R, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jul 3; 104(27):11227-32.

128. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for "protective" (PRSS2) and "destructive" (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Jan;119(1):26-9.

129. Nanjo K, Nagai S, Shimizu C, Tajima T, Kondo T, Miyoshi H, Yoshioka N, Koike T. Identification and functional analysis of novel calcium-sensing receptor gene mutation in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr J*. 2010 Sep;57(9):787-92.
130. Felderbauer P, Klein W, Bulut K, Ansorge N, Dekomien G, Werner I, Eppelen JT, Schmitz F, Schmidt WE. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*. 2006 Mar;41(3):343-8.
131. Muddana V, Lamb J, Greer JB, Elinoff B, Hawes RH, Cotton PB, Anderson MA, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor Kazal 1 type and alcohol. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 28;14(28):4486-91.
132. Murugaian EE, Premkumar RM, Radhakrishnan L, Vallath B. Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Jan;43(1):117-21.
133. Rosendahl J, Teich N, Kovacs P, Szmola R, Blüher M, Gress TM, Hoffmeister A, Keim V, Löhr M, Mössner J, Nickel R, Ockenga J, Pfützner R, Schulz HU, Stumvoll M, Wittenburg H, Sahin-Tóth M, Witt H. Complete analysis of the human mesotrypsinogen gene (PRSS3) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):243-9.
134. Rosendahl J, Rónai Z, Kovacs P, Teich N, Wittenburg H, Blüher M, Stumvoll M, Mössner J, Keim V, Bradbury AR, Sahin-Tóth M. Sequence analysis of the human tyrosylprotein sulfotransferase-2 gene in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):165-72.
135. Witt H, Rosendahl J, te Morsche RH, Santhosh S, Chacko A, Schulz HU, Landt O, Teich N, Keim V, Mössner J, Gress TM, Ockenga J, Schmidt H, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Kage A, Groneberg DA, Jansen JB, Nickel R, Drenth JP. Mutational analysis of the gene encoding the zymogen granule membrane glycoprotein 2 (GP2) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Mar;39(2):188-92.
136. Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Prakash S, Scotet V, Reddy DN, Le Maréchal C, Ratan Chandak G, Chen JM, Férec C. Genetic analysis of the glycoprotein 2 gene in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Apr;39(3):353-8.
137. Hucl T, Kylanpää ML, Künzli B, Witt H, Lempinen M, Schneider A, Kempainen E, Löhr M, Haas SL, Friess H, Ockenga J, Rosendahl J, Schulz HU, Gress T, Singer MV, Pfützner RH. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism in patients with acute and chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;21(9):1032-5
138. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W, Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Maréchal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M Jr, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Böck W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfützner R, Löhr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Güldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M,

- Nickel R, Férec C. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2006 Jun;38(6):668-73.
139. Sundaresan S, Chacko A, Dutta AK, Bhatia E, Witt H, Te Morsche RH, Jansen JB, Drenth JP. Divergent roles of SPINK1 and PRSS2 variants in tropical calcific pancreatitis. *Pancreatology.* 2009;9(1-2):145-9. Epub 2008 Dec 13.
140. Sarles H. An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion* 1973; 9: 389-403
141. Keim V. Familiäre Pankreatitis und assoziiertes Pankreaskarzinom, 6. Januar 2010, *Gastroenterologie* 2010 · 5:32–38
142. Garg PK, Khajuria R, Kabra M, Shastri SS. Association of SPINK1 gene mutation and CFTR gene polymorphisms in patients with pancreas divisum presenting with idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Oct;43(9):848-52.
143. Midha S, Khajuria R, Shastri S, Kabra M, Garg PK. Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut.* 2010 Jun;59(6):800-7.
144. Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes AM, de Muckadell OB. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig Dis Sci.* 2010 Oct;55(10):2988-98.
145. Gasiorska A, Talar-Wojnarowska R, Czupryniak L, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Kulig A, Malecka-Panas E. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010 Jul 30.
146. Diaconu BL, Ciobanu L, Mocan T, Pfützner RH, Scafaru MP, Acalovschi M, Singer MV, Schneider A. Investigation of the SPINK1 N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009 Jun;18(2):143-50.
147. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA: Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterol* 2001;121:1310–1319
148. White IR, Altmann DR, Nanchahal K: Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *BMJ* 2002;325:191–197
149. Pfützner RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC: SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 2000;119:615–623
150. Keim V. Mutations of the SPINK1 Gene and Their Relation to Chronic Pancreatitis *Pancreatology* 2005;5:311

151. Kereszturi E, Sahin-Tóth M. Intracellular autoactivation of human cationic trypsinogen mutants causes reduced trypsinogen secretion and acinar cell death. *J Biol Chem*. 2009 Nov 27;284(48):33392-9. Epub 2009 Sep 29.
152. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2006 Dec;82(974):775-8.
153. Kuwata K, Hirota M, Shimizu H, Nakae M, Nishihara S, Takimoto A, Mitsushima K, Kikuchi N, Endo K, Inoue M, Ogawa M: Functional analysis of recombinant pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino-acid substitution. *J Gastroenterol* 2002;37:928–934
154. Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. *JOP*. 2003 Mar;4(2):83-8.
155. Kereszturi E, Király O, Sahin-Tóth M. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr;58(4):545-9.
156. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2006 Oct;33(3):221-7.
157. Ockenga J, Stuhmann M, Ballmann M, Teich N, Keim V, Dörk T, Manns MP. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2061-7.
158. Arduino C, Gallo M, Brusco A, Garnerone S, Piana MR, Di Maggio S, Gerbino Promis G, Ferrone M, Angeli A, Gaia E. Polyvariant mutant CFTR genes in patients with chronic pancreatitis. *Clin Genet*. 1999 Nov;56(5):400-4.
159. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut*. 2001 Jan;48(1):70-4.
160. Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R, Cotton P, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Lewis MD, Baillie J, Sherman S, Disario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, George R, Kassabian S, Martinson J, Slivka A, Yadav D, Oruc N, Barmada MM, Frizzell R, Whitcomb DC. Combined Bicarbonate Conductance-Impairing Variants in CFTR and SPINK1 Are Associated with Chronic Pancreatitis in Patients without Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct 23.
161. Pelletier AL, Bienvenu T, Rebours V, O'Toole D, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsniwski P, Lévy P. CFTR gene mutation in patients with apparently idiopathic pancreatitis: lack of phenotype-genotype correlation. *Pancreatol*. 2010;10(2-3):158-64.
162. McWilliams RR, Petersen GM, Rabe KG, Holtegaard LM, Lynch PJ, Bishop MD, Highsmith WE Jr. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2010 Jan 1;116(1):203-9.
163. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. Type of CFTR Mutation

Determines Risk of Pancreatitis in Patients With Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*. 2010 Nov 8.

164. Truninger K, Malik N, Ammann RW, Muellhaupt B, Seifert B, Muller HJ, Blum HE. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2657-61.

165. Devière J, Delhaye M, Cremer M. Pancreatic duct stones management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998 Jan;8(1):163-79.

166. Lerch MM, Mayerle J, Aghdassi AA, Budde C, Nitsche C, Sauter G, Persike M, Günther A, Simon P, Weiss FU. Advances in the etiology of chronic pancreatitis. *Dig Dis*. 2010;28(2):324-9. Epub 2010 Sep 1.

Name: _____, Geburtsdatum: ____/____/19____, Datum: ____/____/20____
Nachname Vorname T T M M J J T T M M J J

Fragebogen chronische Pankreatitis, retrospektive Erhebung

1 Beschwerden

1.1 Welche Beschwerden hatten Sie, die Sie aus heutiger Sicht Ihrer Pankreatitis zuordnen würden?

- | | | Jahr des ersten Auftretens |
|---|---|----------------------------|
| Oberbauchschmerzen | <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, wenn ja, wann erstmals?: | _____ |
| Rückenschmerzen | <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, wenn ja, wann erstmals?: | _____ |
| Übelkeit/Erbrechen | <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, wenn ja, wann erstmals?: | _____ |
| Durchfall | <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, wenn ja, wann erstmals?: | _____ |
| Wenn andere, welche und seit wann?: _____ | | |

1.2 Traten die Beschwerden erstmals im Zusammenhang mit besonderen Lebensumständen auf (wie z.B. Alkoholgenuss / Feierlichkeit, fettes Essen)?

nein ja, wenn ja, welche Beschwerden: _____

1.3 Wann und wo haben Sie sich erstmals aufgrund dieser Beschwerden in ärztliche Behandlung begeben (z.B. Hausarzt oder Krankenhaus)?

Jahr Name der Klinik oder bei Praxis Name des Hausarztes

1.4 Warum begaben Sie sich mit diesen Beschwerden in ärztliche Behandlung?

- ich hatte damals erstmals Beschwerden
- die Beschwerden traten wiederholt und/oder häufiger auf
- die Beschwerden hatten zugenommen
- eine andere Person hatte mir dazu geraten
- es ist zufällig entdeckt worden, als ich aus anderen Gründen beim Arzt war
- andere Gründe: _____

2 Erstdiagnose der Pankreatitis

2.1 Wann und wo hatten Sie Ihren ersten stationären Aufenthalt wegen dieser Beschwerden?

Name der Klinik Ort (Monat)/Jahr

2.2 Wann und wo wurde die Diagnose Ihrer Pankreatitis erstmals gestellt?

Name der Klinik Ort (Monat)/Jahr

3 Krankenhausbehandlungen

Wie oft und wann waren Sie aufgrund Ihrer Pankreatitis bis jetzt in einem Krankenhaus in Behandlung? Bei Behandlung in niedergelassenen Praxen, bitte Praxis angeben.

Wann?	In welchem Krankenhaus/in welcher Praxis?

4 Schmerzsymptomatik

4.1 Wie viele Schmerzsübe hatten Sie in den letzten Jahren?

dieses Jahr (innerhalb der letzten 12 Monate)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> >5
letztes Jahr (in den 12 Monaten davor)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> >5
Vorletztes Jahr (in der Zeit vor über 2 Jahren)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> >5

4.2 Ist die Häufigkeit der Schmerzsübe seit Erkrankungsbeginn rückläufig, gleich geblieben oder zunehmend?

	Insgesamt rückläufige Tendenz	Im Wesentlichen gleich geblieben	Insgesamt zunehmende Tendenz	Tendenz wechselnd	Damals bestanden noch keine Beschwerden
dieses Jahr (innerhalb der letzten 12 Monate)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
letztes Jahr (in den 12 Monaten davor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vorletztes Jahr (in der Zeit vor über 2 Jahren)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.3 Ist die Dauer der Schmerzsübe seit Erkrankungsbeginn rückläufig, gleich geblieben oder zunehmend?

	Insgesamt rückläufige Tendenz	Im Wesentlichen gleich geblieben	Insgesamt zunehmende Tendenz	Tendenz wechselnd	Damals bestanden noch keine Beschwerden
dieses Jahr (innerhalb der letzten 12 Monate)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
letztes Jahr (in den 12 Monaten davor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vorletztes Jahr (in der Zeit vor über 2 Jahren)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5 Durchfallbeschwerden

- Leiden Sie an Durchfall? gar nicht
 weniger als 1x/Woche
 fast täglich
 mehrmals täglich
 seit Einnahme von Medikamenten kein Durchfall mehr

5.1 Wenn Sie an Durchfall Leiden, seit wann sind ihre Durchfallbeschwerden so stark, wie oben angegeben ? _____
Monat/Jahr

5.2 Nehmen Sie Medikamente dagegen ein?

Nein Ja, wenn ja was/wieviel: _____
Name Dosis/Tag

seit wann nehmen Sie diese Medikamente: _____
Monat/Jahr

6 Diabetes mellitus

Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt? Ja Nein

Wenn ja, seit wann ist die Erkrankung bekannt? _____
Monat/Jahr

Halten Sie deswegen Diät? Ja Nein

Wenn ja, seit wann? _____
Monat/Jahr

Nehmen Sie Medikamente gegen den Diabetes mellitus ein? Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

Seit wann? _____
Monat/Jahr

Spritzen Sie Insulin? Ja Nein

Wenn ja, welches und wie viele Einheiten? _____

Seit wann? _____
Monat/Jahr

7 Operationen an der Bauchspeicheldrüse:

Wurden Sie bereits an der Bauchspeicheldrüse operiert? Ja Nein

Wenn ja, wo und wann wurden Sie operiert?: _____
Klinik Monat/Jahr

8 Durchgeführte Diagnostik

8.1 Wurde eine ERCP (Endoskopie der Bauchspeicheldrüse/des Pankreas) durchgeführt?
 Ja Nein weiß nicht

Wenn ja, wann und wo wurde diese durchgeführt? _____

Klinik Monat/Jahr

Wurde bei Ihnen im Rahmen dieser Untersuchung ein Stent eingesetzt?

- Ja, Stent liegt noch
- Ja, Stent wurde bereits entfernt
- Nein
- weiß ich nicht

Wurde bei Ihnen eine MRT (Magnetresonanztomografie) oder eine CT (Computertomografie) des Oberbauches durchgeführt?
 Ja Nein weiß nicht

Wenn ja, wann und wo wurden diese Untersuchungen durchgeführt?

Klinik Untersuchung (MRT oder CT) (Monat)/Jahr

9 Medikamente

Nehmen Sie Medikamente ein? Ja Nein

Wenn ja, welche Medikamente und seit wann?

Name des Medikaments

Dosis/Tag

Jahr (Seit wann eingenommen?)

10 Größe

Wie groß sind Sie? _____ cm

11 Gewichtsverlauf

Wie ist Ihr jetziges Gewicht? _____ kg

Wie war Ihr Gewicht ca. bei Krankheitsbeginn? _____ kg

Wie war Ihr maximales Gewicht seit Krankheitsbeginn? _____ kg

Wann war das? _____ Jahr

Wie war Ihr minimales Gewicht seit Krankheitsbeginn? _____ kg

Wann war das? _____ Jahr

12 Rauchen Sie?

O Ja O Nein

Wenn ja, seit wann? _____ Jahr

Wenn nein, haben Sie geraucht? O Ja O Nein

Von wann bis wann haben Sie geraucht? von: _____ bis: _____
Jahr Jahr

Wie viele Zigaretten pro Tag rauchen Sie bzw. haben Sie geraucht?
(durchschnittlich über die Jahre) _____
Zigaretten/Tag

13 Trinken Sie Alkohol?

O Nie

O Gelegentlich, aber nicht täglich

O Regelmäßig seit _____

O Trinke seit _____ keinen Alkohol mehr

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Wolfsburg, 31.08.2011

.....
Hans Martin Heuer

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Volker Keim und Herrn Privatdozent Dr. med. Hans Bödeker für die gute Betreuung bei der Durchführung der Arbeit sowie beim Verfassen der Dissertation.

Für die Durchführung der CFTR-Analyse danke ich Herrn Professor Dr. med. Heiko Witt und der medizinischen Fakultät der Charité Berlin.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich Zeit meines Lebens liebevoll unterstützten. Ohne sie wären ein erfolgreiches Studium und die Anfertigung dieser Arbeit nur schwer möglich gewesen.

Großer Dank gilt auch meinen beiden Freunden Herrn Dr. med. Ulrich Miede und Herrn Falk Gröger für zahlreiche fachliche Diskussionen und moralische Unterstützung, wann immer ich sie brauchte.