

16 Alkoholinduzierte Pankreatitis – Pathophysiologie und Klinik

M. M. Lerch, G. Adler

16.1	Einleitung	16.7	Klinik der alkoholinduzierten Pankreatitis
16.2	Geschichtlicher Rückblick	16.7.1	Erstmanifestation, Verlauf und Prognose
16.3	Klassifikation der alkoholinduzierten Pankreatitis	16.8	Diagnostik und Differentialdiagnose
16.4	Inzidenz der alkoholinduzierten Pankreatitis	16.8.1	Labordiagnostik
16.5	Pathomorphologie der alkoholinduzierten Pankreatitis	16.8.2	Bildgebende Verfahren
16.6	Pathogenese und Pathophysiologie der alkoholinduzierten Pankreatitis	16.9	Komplikationen der alkoholinduzierten Pankreatitis
16.6.1	Pathogenese und prädisponierende Faktoren	16.10	Therapie der alkoholinduzierten Pankreatitis
16.6.2	Pathophysiologie der alkoholinduzierten Pankreatitis	16.11	Interventionelle und chirurgische Therapie der alkoholinduzierten Pankreatitis
			Literatur

Zusammenfassung

Häufige Folgeerkrankungen eines fortgesetzten Alkoholabusus sind die akute und die chronische Pankreatitis – wobei bis heute noch nicht geklärt ist, ob die klinisch akute Pankreatitis beim Alkoholiker nicht immer als Ausdruck eines chronischen Pankreasschadens angesehen werden muß. In westlichen Ländern ist der Alkoholabusus die mit großem Abstand häufigste Ursache für eine chronische Pankreatitis. Die Ergebnisse der klinischen Grundlagenforschung der letzten vier Jahren haben unser Wissen über die molekulargenetischen Grundlagen der chronischen Pankreatitis, über die molekularbiologischen Ereignisse, die zur Pankreasfibrose führen, und über die zellbiologischen Mechanismen, die die vorzeitige, intrazelluläre Proteasenaktivierung regulieren, erheblich erweitert. Dennoch gibt es bis heute keine kausale Therapie für die chronische Pankreatitis, und die chronische alkoholinduzierte Pankreatitis bleibt eine häufige Erkrankung mit zwar nur geringer Letalität, aber einer um so belastenderen Morbidität.

16.1 Einleitung

Akute und chronische Pankreatitis sind häufig Folgeerkrankungen des Alkoholabusus. In westlichen Ländern werden zwischen 70 und 80% aller Pankreatitisfälle durch Alkohol verursacht. Bei schweren Trinkern kommt es in ca. 5% der Fälle zur Entwicklung einer Pankreatitis. Obwohl sich eine akute Episode der Pankreatitis durch exzes-

siven Alkoholgenuß auslösen läßt, ist die alkoholinduzierte Pankreatitis in der Regel eine chronische Erkrankung. Sie ist mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden und führt zu schubweisen abdominellen Schmerzen, zur Malabsorption, zur Mangelernährung und zum Diabetes mellitus. Oft verlieren Patienten mit alkoholischer Pankreatitis ihre Arbeitsstelle und werden schmerzmittelabhängig. Die pathophy-

logischen Erklärungsversuche für die Entstehung der alkoholischen Pankreatitis sind immer noch unzureichend, insbesondere weil noch keine Tiermodelle der Krankheit etabliert werden konnten. Bei der Behandlung von Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis steht die Alkoholabstinenz im Vordergrund. Es gibt keine spezifische Therapie der Pankreatitis. Die therapeutischen Ansätze konzentrieren sich auf die symptomatische Behandlung des akuten Schubes, die Substitution der exokrinen und endokrinen Insuffizienz sowie die Beeinflussung der chronisch rezidivierenden Schmerzen. Die Langzeitprognose der Patienten wird am ehesten durch eine konsequente Alkoholabstinenz bestimmt.

16.2 Geschichtlicher Rückblick

Nachdem durch Claessen erstmalig eine Beschreibung der verschiedenen morphologischen Varianten der Pankreatitis vorgenommen worden ist (Claessen 1842), wurde durch Friedreich 1878 die chronisch interstitielle Pankreatitis als „Trinkerpankreas“ charakterisiert. Somit ist seit mehr als 100 Jahren die alkoholinduzierte Ätiologie der Pankreatitis bekannt (Friedreich 1878). Die erste systematische Untersuchung erfolgte nach dem 2. Weltkrieg durch Comfort und Mitarbeiter (Comfort et al. 1946). Seit dieser Zeit hat die Inzidenz dieser Form der Pankreatitis besonders in westlichen Ländern deutlich zugenommen. Die Ursache für diese Zunahme ist wahrscheinlich der gestiegene Pro-Kopf-Konsum alkoholischer Getränke (Pollock 1959; Trapnell und Duncan 1975; Böcker und Seifert 1972). In Großbritannien hat sich beispielsweise die Anzahl der stationären Krankenhausaufnahmen wegen alkoholischer Pankreatitis von der Mitte der 60er bis Mitte der 80er Jahre verdreifacht (Veghelyi et al. 1950). Dieses entsprach einem Anstieg des Alkoholkonsums im gleichen Zeitraum von 4,9 auf 7,7 l pro Kopf.

16.3 Klassifikation der alkoholinduzierten Pankreatitis

Pankreatitiden werden in akute und chronische Verlaufsformen unterteilt. Die Begriffe der akut rezidivierenden und chronisch rezidivierenden Pankreatitis haben sich im klinischen Alltag wenig bewährt und werden heute kaum noch benutzt (Gyr et al. 1984). Die akute Pankreatitis ist durch Abdominalschmerz und Erbrechen und einen Anstieg der Serumwerte für Amylase oder Lipase auf mehr als das Dreifache der Norm charakterisiert. Der Schweregrad reicht von einer milden, selbstlimitierenden Erkrankung bis zu einer schweren Verlaufsform mit hoher Letalität.

Man geht davon aus, daß es nach einem einmaligen Schub einer akuten Pankreatitis zu einer kompletten Ausheilung des Pankreas kommt. Ob dies auch für die akute Episode einer alkoholinduzierten Pankreatitis gilt oder ob es sich dabei immer um den Schub einer grundsätzlich chronischen Erkrankung handelt, ist heute umstritten. Bei der chronischen Pankreatitis führt die fortbestehende oder rezidivierende Entzündung der Bauchspeicheldrüse zu irreversiblen morphologischen Veränderungen mit Ersatz des Parenchyms durch Bindegewebe, häufigen, rezidivierenden Schmerzen und Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion.

Die Unterscheidung zwischen einer akuten und einer chronischen Pankreatitis ist bei Aufnahme des Patienten in die Klinik oft schwierig, weil die akute Pankreatitis rezidivieren kann und sich andererseits eine chronische Pankreatitis durch einen akuten Schub erstmals klinisch manifestieren kann. Durch klinisch-chemische Parameter läßt sich die akute Pankreatitis nicht von einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis unterscheiden, allerdings ist auch die Behandlung beider Verlaufsformen in der akuten Phase gleich. Wie bereits erwähnt, wird von einigen Autoren angenommen, daß es sich auch bei dem ersten akuten Schub einer alkoholischen Pankreatitis um ein chronisches Leiden handelt, bei dem die morphologischen Veränderungen irreversibel fortschreiten, solange der Alkoholabusus besteht

(Strum und Spiro 1971; Howard und Ehrlich 1960). Chronischer Alkoholabusus kann aber auch zu einer chronischen Pankreatitis mit Pankreasfibrose führen, ohne daß bei diesen Patienten in der Vorgeschichte klinische Zeichen einer akuten Pankreatitis aufgetreten sind (Pitchumoni et al. 1984). Letztendlich ist die Frage nicht geklärt, ob auch beim ersten akuten Schub einer alkoholischen Pankreatitis bereits chronische entzündliche Veränderungen am Pankreas vorliegen. Es gibt allerdings zunehmend klinische und morphologische Beweise dafür, daß eine chronische Pankreatitis immer Folge wiederholter akuter Entzündungen der Bauchspeicheldrüse ist (Ammann und Muellhaupt 1974). In einer prospektiven klinischen Studie fanden sich bei Patienten, die an einer akuten alkoholischen Pankreatitis verstorben sind, im Pankreas nur in 47% der Fälle Hinweise auf chronische Veränderungen (Renner et al. 1985). Diese klinischen Befunde unterstützen die Hypothese der Nekrose-Fibrose-Sequenz von Klöppel (Klöppel 1990). Danach sind die morphologischen Veränderungen einer chronischen Pankreatitis immer Folge akuter Schäden (Nekrosen), die eine Zerstörung des Azinuszuges und eine Fibrose des Pankreas zur Folge haben.

16.4 Inzidenz der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die Inzidenz der alkoholinduzierten Pankreatitis variiert stark zwischen verschiedenen westlichen Ländern und sogar zwischen verschiedenen Studien innerhalb eines Landes (siehe Kapitel 2). Dies liegt am ehesten an der Selektion des Studienkollektivs in einzelnen Untersuchungen. In unseren Breiten liegt die Inzidenz der alkoholischen Pankreatitis etwa zwischen 3 und 7 Fällen pro 100 000 Einwohner im Jahr.

16.5 Pathomorphologie der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die subzellulären Veränderungen, die bei chronischem Alkoholabusus ohne manifeste Pankreatitis auftreten, bestehen aus akkumulierten Fett-

tröpfchen, mitochondrialen Veränderungen und einer Hyperplasie des endoplasmatischen Retikulums (Sarles et al. 1971). Sie sind somit durchaus mit den Veränderungen im Pankreas, die bei chronisch mit Äthanol gefütterten Tieren auftreten, vergleichbar (Wilson et al. 1982). Anders verhält es sich mit der charakteristischen Fibrose, die bei der chronischen Pankreatitis auftritt. Hierfür gibt es kein relevantes experimentelles Tiermodell, obwohl in dieser Richtung in jüngerer Zeit Fortschritte erzielt wurden (Bockman und Merlino 1992). Die Bindegewebsvermehrung und die Ablagerung von extrazellulärer Matrix sind grundsätzlich dynamische Prozesse, die von der Synthese extrazellulärer Matrixproteine durch Fibroblasten bestimmt wird (Shimoyama et al. 1995). Unter physiologischen Bedingungen findet aber im gleichen Umfang ein Abbau dieser extrazellulären Matrix durch Metalloproteasen statt (Gress et al. 1994), der wiederum durch gewebsständige „tissue inhibitors of metalloprotease“ (TIMPS) reguliert wird. Ähnlich wie bei der Leberzirrhose kommt es bei der chronischen Pankreatitis zu einem Überwiegen der Fibrogenese gegenüber der Fibrolyse, was zum zunehmenden Ersatz des funktionellen Parenchyms durch Bindegewebe führt (Abb. 1). Kürzlich konnte erstmals ein Zelltyp im Pankreas von Mensch, Maus und Ratte charakterisiert werden (Pancreatic Stellate Cell), der in Funktion und Morphologie der Ito-Zelle der Leber vergleichbar ist (Apte et al. 1998; Bachem et al. 1998) (Abb. 2, 3). Die Pancreatic Stellate Cell (PSC) speichert im Ruhezustand Vitamin A und wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine (TGF β , PDGF) zur Synthese von extrazellulärer Matrix angeregt (Abb. 4). Die weiteren charakteristischen Veränderungen bei der alkoholinduzierten Pankreatitis bestehen in einer fokalen Infiltration mit Entzündungszellen, die unter anderem auch die Nervencheiden betreffen (Bockman et al. 1988). Daneben kommt es zu Kalzifikationen sowohl im Parenchym als auch in den kleinen und großen Pankreasgängen. Die Morphologie der Pankreasgänge ist deutlich verändert und zeigt Dilatationen und Wandverdickungen sowie Strikturen zwischen den dilatierten Arealen. Die ausgeprägten Gangveränderungen lassen sich für bildgebende

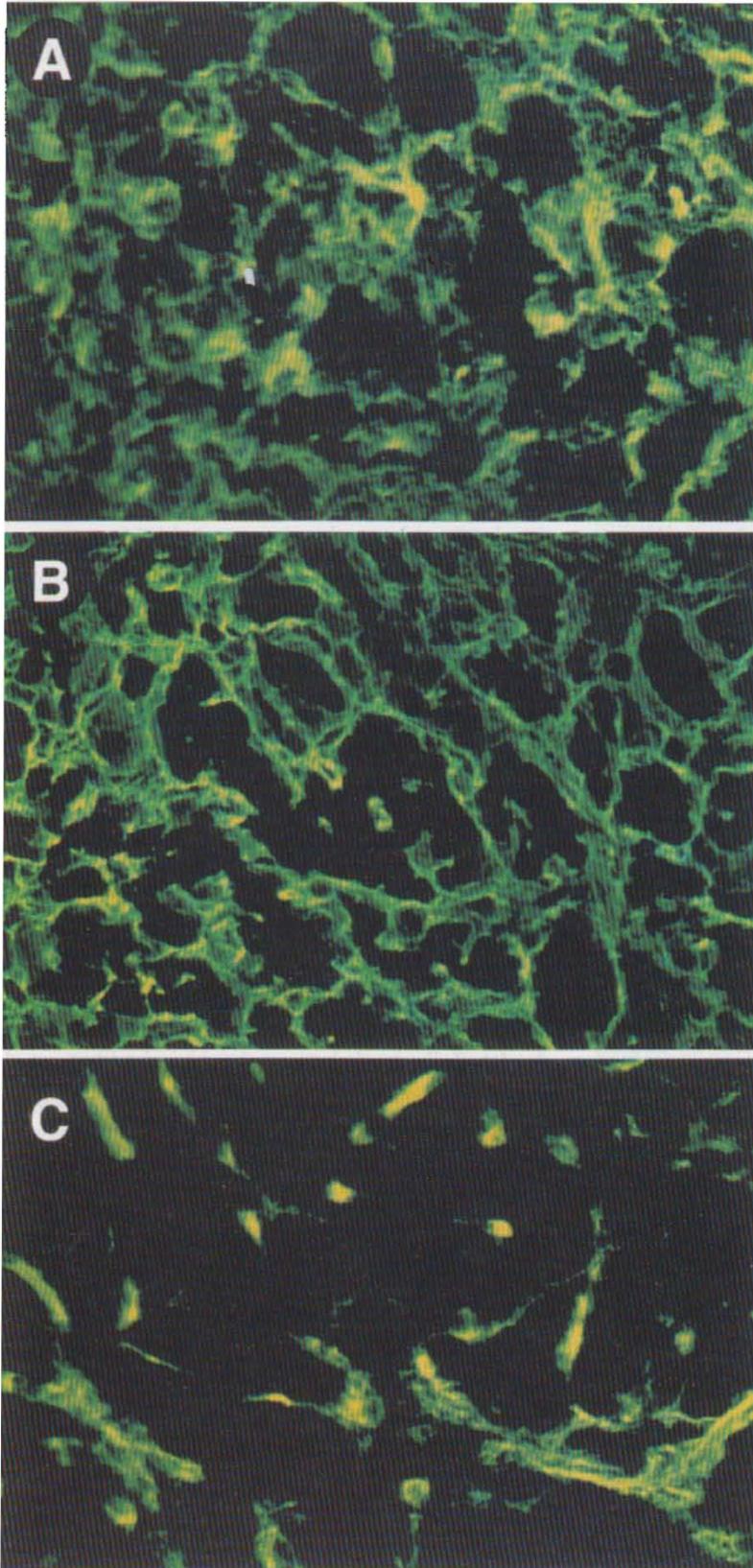


Abb. 1 Die Immunfluoreszenzmikroskopie zeigt die Immunreaktivität von Kollagen Typ I (A), Laminin (B) und Iso- α -SM-Aktin (C) in Pankreasgewebe eines Patienten mit alkoholinduzierter Fibrose (200fach vergrößert). (Die Abbildung wurde freundlicherweise von Herrn PD Dr. M. G. Bachem, Ulm, zur Verfügung gestellt.)

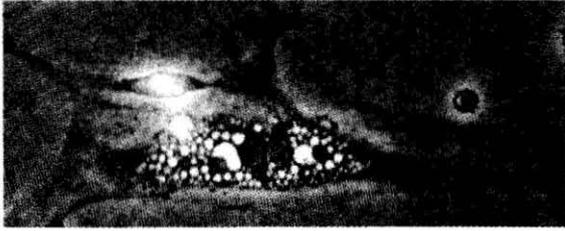
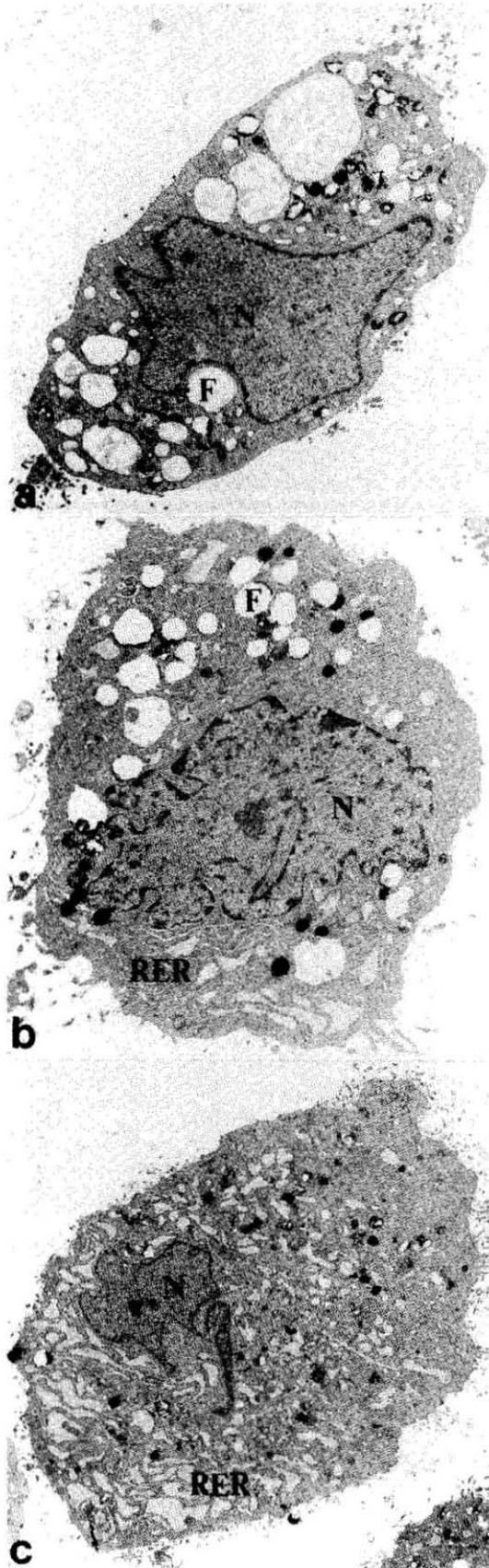


Abb. 2 Die Phasenkontrastmikroskopie zeigt perinukleäre Fetttropfchen in kultivierten Pankreassternzellen der Ratte (24 Stunden nach Aussaat) (400fach vergrößert). (Die Abbildung wurde freundlicherweise von Herrn PD Dr. M. G. Bachem, Ulm, zur Verfügung gestellt.)

diagnostische Verfahren (ERCP, Sonographie) nutzen (Hollerbach et al. 1994). Häufig ist die Bauchspeicheldrüse von Pseudozysten ohne epitheliale Auskleidung durchsetzt, die erhebliche Größendimensionen annehmen können.

Im histologischen Material von Patienten mit einem akuten nekrotisierenden Schub der alkoholinduzierten Pankreatitis entsprechen die Gewebeveränderungen der akuten Pankreatitis. Hier stehen Areale mit Azinuszellnekrosen und Einblutungen in das Gewebe im Vordergrund. Im weiteren Verlauf finden sich häufig infizierte Nekrosen oder Pankreasabszesse. Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Verlaufsform der alkoholinduzierten Pankreatitis treten Veränderungen an den Inselzellen erst spät und in deutlich geringerem Umfang als in den Azinuszellen auf.

Abb. 3 Ultrastruktur von kultivierten humanen Pankreassternzellen. (a) Primärkultur 24 Stunden nach Aussaat; (b) Primärkultur 96 Stunden nach Aussaat; (c) Sekundärkultur 48 Stunden nach Passage. Zellen in früher Primärkultur (a) weisen zahlreiche perinukleäre Fetttropfchen (F) auf. Nach 4 Tagen in Kultur (b) hat sich die Größe der Fetttropfchen verringert, und die Zellen haben ein endoplasmatisches Retikulum (RER) entwickelt. In Zellen der Sekundärkultur ist das endoplasmatische Retikulum (RER) prominent, und die Fetttropfchen sind verschwunden (a, b, c 4000fach vergrößert).



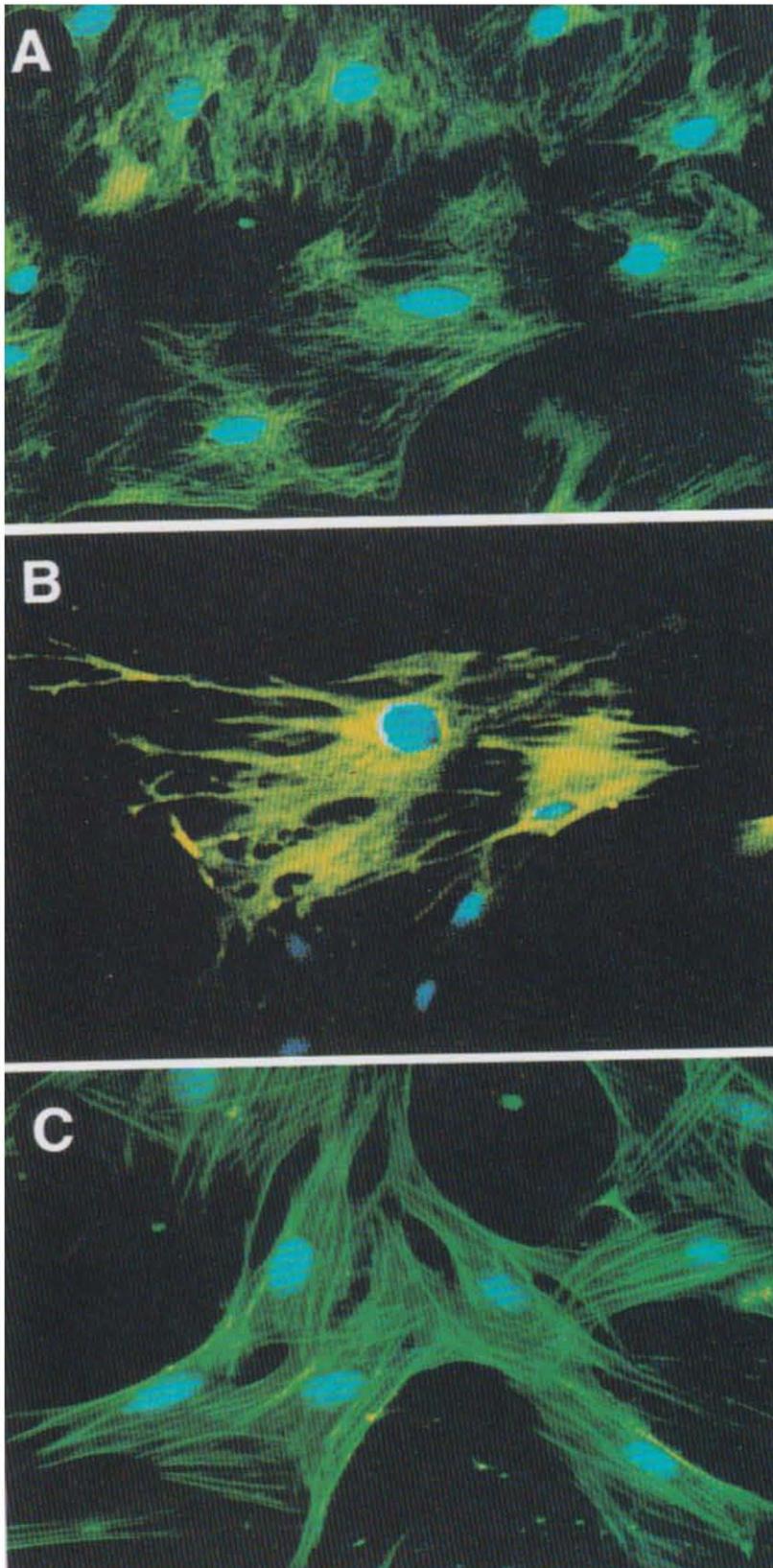


Abb. 4 Immunreaktivität von Vimentin (A), Desmin (B) und Iso- α -SM-Aktin (C) in humanen Pankreassternzellen (Sekundärkultur) (400fach vergrößert). (Die Abbildung wurde freundlicherweise von Herrn PD Dr. M. G. Bachem, Ulm, zur Verfügung gestellt.)

16.6 Pathogenese und Pathophysiologie der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die Pathogenese der alkoholinduzierten Pankreatitis ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Dies liegt vor allem daran, daß es keine relevanten Tierversuchsmodelle gibt und operativ gewonnenes Gewebe von Patienten mit chronischer Pankreatitis fast immer erst in der Endphase der Erkrankung zur Verfügung steht.

16.6.1 Pathogenese und prädisponierende Faktoren

Anders als bei der Leberzirrhose, bei der Menge und Dauer des Alkoholkonsums relativ gut zur Entwicklung einer Leberzirrhose korrelieren, besteht diese Abhängigkeit bei der alkoholinduzierten Pankreatitis nicht in gleicher Weise. Deshalb wurden in der Vergangenheit zahlreiche genetische und Umweltfaktoren untersucht, mit dem Ziel, eine Risikogruppe zu definieren, die für die alkoholinduzierte Pankreatitis besonders anfällig ist. Einige dieser – meist erfolglosen – Versuche sollten an dieser Stelle erwähnt werden.

HLA-Serotyp

Obwohl verschiedene Versuche unternommen wurden, bestimmte HLA-Antigene mit dem Auftreten der alkoholinduzierten Pankreatitis zu korrelieren, waren diese nicht erfolgreich. Der Grund liegt zum einen darin, daß als Kontrollgruppe keine chronischen Alkoholiker ohne Pankreatitis herangezogen wurden, sondern gesunde Normalpersonen (Dani et al. 1978; Gullo et al. 1982). Der einzige HLA-Serotyp, der in einer kontrollierten Studie signifikant mit der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis bei Alkoholikern korrelierte, war Bw39 (Wilson et al. 1984). Diese Assoziation ist aber statistisch äußerst schwach und nur bei weniger als 20% der Patienten mit Alkoholpankreatitis liegt dieser Serotyp vor.

Alpha-1-Antitrypsin

Da es sich bei Alpha-1-Antitrypsin um den potentesten und mengenmäßig bedeutendsten Proteaseinhibitor in der Blutzirkulation handelt, wäre es denkbar, daß entweder ein Mangel dieses Proteins oder die Expression eines weniger wirksamen Phänotyps zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis prädisponieren könnte. Für die hierzu durchgeführten Studien gilt im Prinzip das für den HLA-Serotyp Gesagte. Entweder wurden keine pankreasgesunden Alkoholiker als Kontrollen gewählt (Novis et al. 1975; Braxel et al. 1982), oder es konnte keine überzeugende Abhängigkeit zwischen chronisch alkoholinduzierter Pankreatitis und Alpha-1-Antitrypsin-Phänotyp oder Serumspiegel nachgewiesen werden (Haber et al. 1991).

Mutationen im Trypsinogen-Gen

Ein deutlicher Fortschritt im Verständnis anderer Formen der Pankreatitis wurde zuletzt durch die Aufklärung des genetischen Defekts, der mit der hereditären Pankreatitis assoziiert ist, erreicht. Bei dieser autosomal dominant vererbten Form der Pankreatitis liegt eine Punktmutation auf Chromosom 7q vor. Bisher wurden zwei verschiedene Mutationen gefunden (R117H und N21I), von denen nahezu alle bisher bekannten Familien mit hereditärer Pankreatitis betroffen sind (Whitcomb et al. 1996; Gorry et al. 1997). Es wird angenommen, daß diese Mutationen entweder zu einer vorzeitigen Aktivierung des normalerweise inaktiven Trypsinogens innerhalb der Azinuszellen führt oder daß aktiviertes Trypsin langsamer abgebaut wird (Varallyay et al. 1998). Zwar wird heute angenommen, daß Patienten, die das defekte Trypsinogen-Gen von ihren Eltern geerbt haben, durch zusätzlichen Alkoholgenuß die Progredienz ihrer Erkrankung beschleunigen können (Silbert 1978), überzeugende Hinweise aber, daß Mutationen im Trypsinogen-Gen bei der wesentlich häufigeren alkoholinduzierten Pankreatitis eine Rolle spielen, liegen bis heute nicht vor (Keim et al. 1998).

Mutationen im Mukoviszidose-Gen

Die Mukoviszidose ist die häufigste autosomal rezessive Erbkrankheit und wird durch Mutationen im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) auf Chromosom 7 verursacht. In seltenen Fällen kann sich eine Mukoviszidose auch als akute Episode einer Pankreatitis erstmanifestieren (Hohloch et al. 1997). Das Gen für den CFTR wurde sequenziert und charakterisiert (Riordan et al. 1989; Kerem et al. 1989). Bei homozygoten Patienten mit diesem genetischen Defekt kommt es zu einem gestörten Chloridtransport durch die Membran verschiedenster epithelialer Zellen, die sich klinisch vor allen Dingen mit schweren Veränderungen der Lunge, des Pankreas und der Leber manifestieren. Im Pankreas wird der CFTR ganz überwiegend auf Gangzellen, in geringerem Maße aber auch auf Azinuszellen exprimiert. Bei der klinisch manifesten Mukoviszidose führte die Störung des Chlorid- und Wassertransportes zur Bildung von Proteinpfropfen in den Pankreasgängen. Theoretisch ist möglich, daß ein weniger ausgeprägter Phänotyp die Entstehung einer alkoholinduzierten Pankreatitis begünstigt. Die Zuordnung der alkoholinduzierten Pankreatitis zur Veränderung im CFTR-Gen wird dadurch erschwert, daß inzwischen über 800 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen identifiziert wurden (die häufigste ist Δ F-508), von denen längst nicht alle zum Vollbild der Mukoviszidose führen. Neuere Ergebnisse belegen eindeutig, daß Mutationen in einem CFTR-Allel als prädisponierender Faktor für eine idiopathische Pankreatitis anzusehen sind (Sharer et al. 1998; Cohn et al. 1998). Weitere Studien müssen zeigen, ob bei Patienten mit chronischer alkoholischer Pankreatitis häufiger Mutationen des CFTR-Gens zu finden sind. Denkbar als prädisponierender Faktor einer alkoholinduzierten Pankreatitis wären nicht nur heterozygote Mutationen mit subklinischem Phänotyp, sondern auch ein „compound-carrier“-Status.

Nikotinabusus

Es gibt Hinweise darauf, daß Nikotinabusus einen schädigenden Einfluß auf das Pankreas hat. Sowohl in vivo (Bynum et al. 1972) als auch in vitro

(Konturek et al. 1971) hemmt Nikotin die Pankreassekretion, während exzessive Dosen die Enzymsynthese im Pankreas steigern (Majumar et al. 1985). Erst klinische Studien, die versucht haben, einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und alkoholinduzierter Pankreatitis herzustellen, fanden eine positive Korrelation (Yen et al. 1982). Bei diesen Studien blieb aber unberücksichtigt, daß ein großer Teil der Alkoholabhängigen zugleich auch starke Raucher sind. Eine von Haber et al. 1993 durchgeführte Studie, die versucht hat, diese epidemiologischen Faktoren zu trennen, fand keinen direkten Zusammenhang zwischen Rauchen und alkoholinduzierter Pankreatitis.

Hyperlipidämie

Die Hypertriglyzeridämie ist eine gesicherte Ursache für eine Pankreatitis (Dickson et al. 1984). Da es bei exzessivem oder chronischem Alkoholkonsum zur Serumhyperlipidämie kommen kann (z.B. beim Zieve-Syndrom), wurde wiederholt vorgeschlagen, daß entweder erhöhte Serumlipide oder eine reduzierte Lipidtoleranz zur Entwicklung einer alkoholinduzierten Pankreatitis prädisponieren. Mehrere Studien haben gezeigt, daß Patienten, die eine Pankreatitis anamnestisch durchgemacht haben, eine gestörte Lipidtoleranz nach entweder intravenöser Gabe oder nach oraler Aufnahme zeigen (Guzman et al. 1985; Rollan et al. 1990; Durrington et al. 1986). Spätere Studien (Buch et al. 1980; Haber et al. 1993) konnten diese Ergebnisse aber nicht bestätigen. Somit ist eine alkoholinduzierte Hyperlipidämie oder Lipidintoleranz als Ursache der alkoholinduzierten Pankreatitis eher unwahrscheinlich.

Ernährung

Mangelernährung ist ein gesicherter ätiologischer Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Ob eine Mangelernährung oder Fehlernährung auch für die Entstehung der alkoholinduzierten Pankreatitis eine Rolle spielt, ist umstritten. In einer Studie direkt nach dem 2. Weltkrieg fand sich bei Mangelernährten nicht nur eine reduzierte Pankreasfunktion, sondern auch eine Atrophie im Autopsiematerial (Veghelyi

et al. 1950). Im Tierversuch läßt sich bei Eiweißmangelernährung eine Pankreasatrophie und Verminderung der Aktivität von Verdauungsenzymen nachweisen (Bucko et al. 1968). Dies verstärkt die direkte toxische Wirkung von Alkohol auf das Pankreas (Wilson et al. 1988). Im Gegensatz dazu steht die Hypothese, daß auch eine Überernährung oder Fehlernährung zur Entwicklung einer alkoholinduzierten Pankreatitis prädisponiert. Durch Verfütterung einer fett- und eiweißreichen Ernährung läßt sich der Verlauf der experimentellen Pankreatitis im Tiermodell negativ beeinflussen (Maki et al. 1967). Bei klinischen Beobachtungen fand sich, daß Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis mehr Fett und Protein verzehren als ihre Alters- und Geschlechtsgenossen der Kontrollgruppe (Durbec und Sarles 1978). In einer Vergleichsstudie zwischen Patienten mit chronischer Pankreatitis und Leberzirrhose fand sich, daß erstere mehr Fett zu sich nehmen (Pit-chumoni et al. 1980). Diätetische Faktoren scheinen bei der Auslösung der alkoholinduzierten Pankreatitis zumindest in westlichen Ländern keine wesentliche Rolle zu spielen. Eine kürzlich publizierte Studie aus Australien (Wilson et al. 1985) fand keinen Unterschied zwischen den Ernährungsgewohnheiten chronischer Alkoholiker mit Pankreatitis und der Allgemeinbevölkerung.

Trinkgewohnheiten

In der Vergangenheit wurde immer wieder behauptet, daß die Zusammensetzung des alkoholischen Getränks oder spezifische Trinkgewohnheiten eine Rolle bei der Entwicklung der alkoholinduzierten Pankreatitis spielen. Während in Skandinavien und Großbritannien eher Bier als ätiologischer Faktor angeschuldigt wurde (Kager et al. 1972; McEntee et al. 1987), kamen in Frankreich eher Wein oder hochprozentige Spirituosen als ätiologischer Faktor in Frage (Gastard et al. 1973). Diese Beobachtungen scheinen aber eher die Trinkgewohnheiten der entsprechenden Länder widerzuspiegeln. Bisher hat keine Studie überzeugend zeigen können, daß es einen Unterschied macht, ob der Alkohol als Bier, Wein oder Schnaps konsumiert wird, obwohl die unterschiedlichen Bestandteile verschiedener alkoholi-

scher Getränke sehr unterschiedliche Wirkungen sowohl auf die Magen- als auch auf die Pankreassekretion haben (Chari et al. 1996; Teyssen et al. 1999).

Auch scheint der Typ des Alkoholismus (tägliches Erreichen eines Bedarfsspiegels oder intermittierender Alkoholexzeß) keine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis zu spielen (Wilson et al. 1985; McEntee et al. 1987). Es scheint aber, daß regelrechte Alkoholexzesse gehäuft zu akuten Schüben bei schon bestehender Erkrankung führen. Bis zum ersten Schub einer alkoholischen Pankreatitis hat die Mehrzahl der Patienten mindestens zehn Jahre mehr als 80 g Alkohol pro Tag getrunken. Exakte Angaben zur Schwellendosis von Alkohol, die zur Pankreatitis führt, gibt es nicht.

16.6.2 Pathophysiologie der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Induktion einer alkoholinduzierten Pankreatitis führen, sind bis heute nicht geklärt. Die folgenden Hypothesen wurden in den letzten Jahren vorgeschlagen:

Die Gangobstruktions-Hypothese

Unter dieser Hypothese sind die Mechanismen, die zu Veränderungen in der Zusammensetzung des Pankreassaftes, zur Bildung von Proteinpfropfen und zur Beeinflussung des Spiegels von pankreatischem ‚Steinprotein‘ im Pankreassaft führen, zusammengefaßt.

Eine große Zahl von Arbeiten hat in den letzten Jahren belegt, daß ein frühes Ereignis nach verlängertem chronischem Alkoholabusus eine gestörte Regulation der Azinuszellfunktion mit nachfolgenden Veränderungen in der Komposition des Pankreassaftes ist. Diese Veränderungen sollen zur Bildung von Proteinpfropfen und Pankreassteinen im Gangsystem führen. Die biochemischen Ereignisse, die hierbei die entscheidende Rolle spielen, sind nicht geklärt (Sahel und Sarles 1978; Renner et al. 1980). Nach Vorliegen einer Obstruktion für den Abfluß des Sekretes könnte

eine gesteigerte Diffusion durch permeable Zell-Zell-Kontakte im Pankreas zu einer Diffusion des Ganginhaltes mit aktiven Enzymen in das Interstitium des Organs eine Rolle spielen (Reber et al. 1979). Das pankreatische ‚Steinprotein‘ (Lithostatin) gehört zu einer Gruppe natürlicherweise im Pankreassekret vorkommender Proteine (Giorgi et al. 1985; Yamadera et al. 1982). Unter bestimmten Bedingungen kann Lithostatin die Kalziumkarbonatkristallbildung hemmen. Zunächst gab es Hinweise, daß bei Patienten mit alkoholischer Pankreatitis die Konzentration von Lithostatin im Pankreassaft vermindert ist (Sahel und Sarles 1978). Weitergehende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Konzentrationen von Lithostatin im Pankreassekret von Patienten mit chronischer Pankreatitis ebenso erniedrigt sind wie die der anderen sekretorischen Enzyme. Lithostatin wurde bei Patienten mit Pankreatitis als Akutphaseprotein identifiziert (Schmiegel et al. 1986; Schmiegel et al. 1990). Eine genetisch determinierte Reduktion des Lithostatin im Pankreas könnte die Anfälligkeit für eine alkoholische Pankreatitis erhöhen. Obwohl es sich hierbei um eine attraktive Hypothese handelt, steht der experimentelle Beweis noch aus. Gesichert ist die Tatsache, daß die Calciumkonzentration im Pankreassaft das Löslichkeitsprodukt unter physiologischen Bedingungen bereits überschreitet, so daß zur Verhinderung der Kristallbildung proteinchemische Faktoren Voraussetzung sind. Welche Störung letztlich aber die Bildung von lumenverlegenden Proteinpfropfen erlaubt, wird erst in weiteren klinischen Untersuchungen geklärt werden. Die Obstruktions-Hypothese geht davon aus, daß eine gestörte sekretorische Funktion der Azinuszellen am Anfang der Erkrankung steht und daß die charakteristischen morphologischen Veränderungen (Fibrose, Gangstenosen) nur die Folge dieses primären Ereignisses sind.

Die toxisch-metabolische Hypothese

Diese Hypothese besagt, daß Alkohol oder einer seiner Metaboliten einen direkten schädigenden Effekt auf das Pankreas hat. Sie basiert ganz überwiegend auf den histopathologischen Veränderungen, die im Pankreas bei chronischer Pan-

creatitis gefunden werden. Sie steht im Gegensatz zur oben aufgeführte Obstruktionshypothese (Bordalo et al. 1977; Noronha et al. 1981a; Noronha et al. 1981b) und besagt, daß Alkohol oder seine Metaboliten einen direkten toxischen Effekt auf die Azinuszellen des Pankreas haben. In der Folge kommt es zu Membranveränderungen (Lerch et al. 1994) und Lipidablagerungen in den Azinuszellen. Nach einer Zeit zunehmender Lipidakkumulation entstehen eine Fibrose und Atrophie des Organs. Nach dieser Hypothese entwickelt sich die Pankreasinsuffizienz als Folge der irreversiblen Gang- und Gewebsveränderungen, während die Veränderungen in der sekretorischen Funktion von Azinuszellen die Folge und keineswegs die Ursache der morphologischen Veränderungen darstellen.

Die Detoxifikations-Hypothese

Diese Hypothese postuliert, daß das primäre Ereignis in einer herabgesetzten Entgiftungsfunktion der durch Alkohol geschädigten Leber besteht. Eine reduzierte hepatische Detoxifikation führt zur Akkumulation toxischer Metaboliten des Alkohol (Sarles et al. 1965; Braganza 1983). In diesem Konzept steht der alkoholinduzierte Leberschaden am Anfang, der dann zu einem deutlichen Anstieg freier Radikale in der Blutzirkulation führt. Die freien Sauerstoffradikale werden für den oxidativen Stress verantwortlich gemacht, der dann eine akute inflammatorische Antwort des Pankreas auslöst. Auch für diese Hypothese liegen nur wenig fundierte, wissenschaftliche Ergebnisse vor.

16.7 Klinik der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die meisten Patienten stellen sich entweder mit akuten oder akut rezidivierenden Schmerzen beim Arzt vor. Nicht selten besteht bereits eine Schmerzmittelabhängigkeit. Meist sind Männer betroffen (Durbec und Sarles 1978), obwohl in den letzten Jahren die Zahl alkoholkranker Frauen zunimmt, die eine geringe Alkoholtoleranz haben (Bode 1985). Meist läßt sich anamnestisch

ein chronischer Alkoholabusus bestätigen. Akute Episoden der Pankreatitis im Zusammenhang mit einem einmaligen exzessiven Alkoholgenuß kommen vor (Phillips 1954; Strum und Spiro 1971). Selten stellen sich Patienten vor, die anamnestisch keine Schmerzen angeben und deren Symptome in einer Steatorrhoe oder Polydipsie und Glukosurie als Ausdruck der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz bestehen. Obwohl Patienten, die ihren Alkoholabusus einstellen, weniger unter Schmerzen leiden (Nagata et al. 1981), gibt es Hinweise darauf, daß der Funktionsverlust der Bauchspeicheldrüse nach langjährigem Alkoholabusus trotz Alkoholkarenz fortschreitet (Nagata et al. 1981; Strum und Spiro 1971). Dennoch stellt die Alkoholkarenz die wichtigste Maßnahme dar, weil die Krankheitsprogression ab dem Zeitpunkt der Alkoholkarenz zumindest langsamer verläuft (Gullo et al. 1988). Nach der ersten klinischen Manifestation einer chronischen Pankreatitis entwickelt sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz im Schnitt nach sechs bis acht Jahren (Layer et al. 1994). Die Beobachtung, daß mit Einsetzen der exokrinen Pankreasinsuffizienz die Schmerzepisoden seltener oder weniger ausgeprägt werden (Ammann et al. 1984), wird durch neuere Studien in Zweifel gezogen (Lankisch et al. 1995). Die Ursache für die Schmerzen bei der Pankreatitis sind vielschichtig (Tabelle 1). Bei einem Teil der Patienten besteht eine Druckerhöhung im Pankreasgang (Bradley 1982) oder im Interstitium des Organs (Ebbehoj et al. 1990). Diese Fälle profitieren von einer Entlastung des Sekretionsdrucks entweder durch Einlage eines endoskopischen Stents

über die Stenose oder durch eine chirurgische Pankreatico-Jejunostomie (Warshaw 1984). Bedauerlicherweise betrifft dieser Schmerzmechanismus und die entsprechende Behandlungsmöglichkeit nur einen Teil des Krankengutes. Bei den übrigen Patienten geht man davon aus, daß die Entzündung sich vorwiegend auch im Bereich der Nervenscheiden abspielt (Bockman et al. 1988). Dies würde erklären, daß ein kleiner Prozentsatz selbst nach einem pankreasresezierenden Eingriff nicht schmerzfrei wird.

16.7.1 Erstmanifestation, Verlauf und Prognose

Die wichtigsten Erstsymptome der chronischen Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz sind rezidivierende, gürtelförmige Oberbauchschmerzen, die oft in den Rücken ausstrahlen, Gewichtsverlust und Durchfälle, die durch den hohen Fettanteil häufig die Konsistenz von feuchtem Lehm erhalten. Seltener stellen sich Patienten vor, deren chronische Pankreatitis über Jahre völlig schmerzfrei verlaufen ist und deren erste Symptome denen eines Diabetes mellitus oder einer Mangelernährung entsprechen. Mancher Fall von akuter alkoholinduzierter Pankreatitis wird erst während der stationären Behandlung als Schub einer chronischen Pankreatitis identifiziert. Die meisten Patienten befinden sich bei Stellung der Erstdiagnose im Frühstadium der Erkrankung, sind zwischen 37 und 40 Jahre alt und haben zu diesem Zeitpunkt bereits eine langjährige Alko-

Tabelle 1 Intra- und extrapankreatische Ursachen der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis

Intrapankreatisch	Extrapankreatisch
Pankreasgangstrikturen	Aszites
Pankreasgangsteine	Entzündliche Gallengangsstenosen
Entzündliche und destruirende Veränderungen an intrapankreatischen Nerven	Duodenalstenosen
Gewebsnekrosen und Pseudozysten	Maldigestion (bakterielle Fehlbesiedlung, Meteorismus)
Pankreasabszesse	Fortgesetzter Alkoholabusus
	Schmerzmittelabhängigkeit

holanamnese. In diesem Stadium kommt es zu sehr variablen Entzündungs- und Schmerzattacken, die immer wieder von symptomarmen oder sogar symptomfreien Intervallen gefolgt sein können. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt in dieser Zeit Komplikationen der Erkrankung wie Pseudozysten oder entzündliche Pseudotumoren des Pankreas. Im darauf folgenden Zwischenstadium nimmt die Häufigkeit und Intensität der Schmerzattacken bei vielen (aber keineswegs allen) Patienten ab (Gullo et al. 1988; Layer et al. 1994; Ammann et al. 1984). Gleichzeitig hat die exokrine Pankreasfunktion so weit abgenommen, daß sie entweder schon durch klinische Zeichen der Maldigestion oder zumindest durch pathologische Funktionstests der Bauchspeicheldrüse in Erscheinung tritt. Im Spätstadium der Erkrankung stehen die exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz ganz im Vordergrund, während die Hälfte der Patienten jetzt schmerzfrei geworden ist. Etwa die Hälfte der Patienten versterben innerhalb der ersten 10–15 Jahre nach Stellung der Diagnose, wobei nur bei einer Minderheit (13%) die chronische Pankreatitis selbst die Todesursache darstellt. Weit häufiger sind die anderen Folgen des fortgesetzten Alkohol- und Nikotinabusus wie Bronchialkarzinome, kardiovaskuläre Erkrankungen (viele Alkoholiker sind auch starke Raucher) oder Unfälle als Todesursache. Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu versterben, und neuere Studien haben belegt, daß die Wahrscheinlichkeit, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, bei diesen bis zu 16mal höher liegt als in der Allgemeinbevölkerung (Lowenfels et al. 1993). Mindestens ein Viertel der Patienten mit chronischer Pankreatitis verlieren ihren Arbeitsplatz innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung.

16.8 Diagnostik und Differentialdiagnose

16.8.1 Labordiagnostik

Einen pathognomonischen Laborparameter für die alkoholinduzierte chronische Pankreatitis gibt es nicht. Da bei einer großen Zahl von Patienten

die Erkrankung als schubweise rezidivierende akute Pankreatitis verläuft, führt die wiederholte Erhöhung der Pankreasenzyme im Serum oft zur richtigen Diagnose. Berücksichtigt werden muß allerdings, daß 10% der Fälle klinisch inapparent und ohne Schubsymptomatik verlaufen. Diese Patienten stellen sich erst mit einer exokrinen oder endokrinen Funktionsstörung vor. Die Funktionsdiagnostik bei Verdacht auf einen pankreopriven Diabetes unterscheidet sich nicht von der bei anderen Patienten mit Verdacht auf gestörte Glukosetoleranz und besteht in Blutzuckertagesprofilen, ggf. einem oralen Glukosetoleranztest und der Bestimmung des glykosilierten Hämoglobins (Hb-A1) zur Beurteilung der längerfristigen Blutzuckereinstellung. Zur Überprüfung der exokrinen Funktion des Pankreas stehen eine Reihe von direkten und indirekten Tests zur Verfügung. Den Goldstandard stellt heute immer noch der Sekretin-Pankreozymin (oder Cholezystokinin)-Test dar. Hierbei wird mittels intravenös applizierter Hormone das exokrine Pankreas stimuliert und das stimulierte Sekret über eine im Duodenum platzierte Sonde gesammelt und auf seinen Gehalt an Bicarbonat, Lipase, Amylase und Proteasen untersucht. Zwar hat dieses Verfahren eine Sensitivität und Spezifität von ca. 90% zum Nachweis einer Funktionsstörung des exokrinen Pankreas, die Untersuchung ist aber sehr aufwendig, für den Patienten unangenehm und darüber hinaus nicht standardisiert. Aus diesem Grund wird dieser direkte Test heute praktisch nur noch für klinische Studien oder zur Evaluation neuerer, indirekter Methoden verwendet. Ein besonders einfacher Test ist die Bestimmung von Chymotrypsin, einem auch während des Postversandes relativ stabilen Pankreasenzym, in einzelnen Stuhlproben. Die Sensitivität der enzymatischen Chymotrypsinbestimmung liegt zwar nur bei 60% und ist damit der immunchemischen Bestimmung von Elastase im Stuhl (Löser et al. 1996) unterlegen. Ihr Vorteil liegt jedoch in den deutlich niedrigeren Kosten vor allem bei niedrigem Probenaufkommen oder bei Einzelbestimmungen. Weitere indirekte Funktionstests sind der NBT-PABA-Test (in Deutschland und der Schweiz nicht mehr im Handel) und der Fluoresceindilaurat(Pancreolauryl)-Test. Bei letzterem wird der nicht resorbier-

bare Ester Fluoresceindilaurat mit einem standardisierten Frühstück verabreicht. Nach Spaltung durch pankreasspezifische Esterasen kann dann das resorbierte Fluorescein sehr einfach im Serum oder Urin des Patienten bestimmt werden (Dominguez-Muñoz et al. 1993). Um interindividuelle Unterschiede der intestinalen Resorption und renalen Elimination auszugleichen, wird zwei Tage später der Test mit reinem Fluorescein wiederholt. Dieser indirekte Funktionstest liegt von Seiten des Aufwandes, der Kosten und auch der Sensitivität und Spezifität zwischen der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl und den direkten Sondentests.

Es gibt bis heute keine indirekte Funktionsuntersuchung der Bauchspeicheldrüse, die eine beginnende Einschränkung der Pankreasfunktion zuverlässig anzeigt.

16.8.2 Bildgebende Verfahren

Ultraschall

An erster Stelle der bildgebenden Diagnostik steht heute die abdominelle Sonographie. Sie ist nicht nur überall verfügbar und beliebig wiederholbar, sondern auch in bezug auf den Nachweis von Kalzifikationen im Pankreas sensitiver als die früher häufig verwendete röntgenologische Zielaufnahme der Bauchspeicheldrüse. Darüber hinaus gelingt mittels Ultraschall häufig die Identifizierung anderer diagnoseweisender Veränderungen, wie zum Beispiel Gangerweiterungen, fokale Nekrosen, extrapankreatische Flüssigkeitsansammlungen oder ein Aufstau der extrahepatischen und intrahepatischen Gallenwege (Hollerbach et al. 1994; Lerch et al. 1989). Besonders sensitiv ist der Ultraschall bei der Auffindung von Pseudozysten des Pankreas infolge einer chronischen Pankreatitis. Auch bei den heute immer gebräuchlicheren Punktionsverfahren zur Gewinnung von Gewebe zur histologischen Untersuchung sowie zur transkutanen Entlastung von Zysten ist er inzwischen ein unentbehrliches Hilfsmittel. Eine Differenzierung zwischen einem entzündlichen Pseudotumor des Pankreas bei chronischer Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom gelingt mittels Ultraschall meist nicht (Hollerbach et al. 1994).

Computertomographie, Kernspintomographie

Zur Stellung der Diagnose chronische Pankreatitis ist das CT meist nicht erforderlich, obwohl seine Sensitivität beim Nachweis von kleinen Pankreasverkalkungen höher ist als die des Ultraschalls. Die topographische Zuordnung von Verkalkungen, Zysten und Raumforderungen, vor allem präoperativ, läßt sich mit dem CT meist leichter vornehmen als mittels Sonographie (Freeny 1992). Die Differenzierung zwischen entzündlichen und malignen Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist zwar auch im CT nicht immer sicher möglich, aber die deutlich bessere Beurteilbarkeit der peripankreatischen Lymphknotenstationen macht die Unterscheidung oft leichter als bei der Sonographie. Die Sensitivität der Kernspintomographie ist wahrscheinlich mit der des CT vergleichbar, wobei das CT beim Nachweis von Verkalkungen im Pankreas deutlich überlegen bleibt. Inwieweit die nicht-invasive MRCP, also die Darstellung der Pankreas- und Gallenganganatomie anhand ihres Flüssigkeitsgehaltes im Kernspintomogramm, im Vergleich zur direkten Kontrastmitteldarstellung bei der ERCP gleichwertige Ergebnisse liefern kann, wird zur Zeit untersucht (Watanabe et al. 1998).

Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Die retrograde, röntgenologische Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangsystems und der Gallenwege ist das bei weitem sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis einer chronischen Pankreatitis. Oft können schon vor dem Eintreten laborchemisch nachweisbarer Funktionseinschränkungen Veränderungen an den Seitenästen des Ductus Wirsungianus dargestellt werden. Auf dieser frühen und sensitiven Nachweisbarkeit von morphologischen Gangveränderungen basiert auch die sogenannte Cambridge-Klassifikation (Axon et al. 1984) der chronischen Pankreatitis (Tabelle 2). Außerdem lassen sich bei der ERCP Proteinpräzipitate und Steine im Pankreashauptgang sowie eine Obstruktion des Gallenganges durch das entzündete Pankreas nachweisen und eventuell beheben. Auch für die Planung eines operativen Eingriffes zur Drainage des

Tabelle 2 Stadieneinteilung der chronischen Pankreatitis anhand von Gangveränderungen bei der ERCP

Normal	Keine Gangveränderungen bei vollständiger Darstellung der Haupt- und Nebenäste des Pankreasganges.
Fraglich	Weniger als drei Nebenäste des Pankreasganges zeigen Wandunregelmäßigkeiten.
Leicht	Mehr als drei Nebenäste des Pankreasganges zeigen Wandunregelmäßigkeiten.
Mäßiggradig	Mehr als drei Nebenäste und der Ductus Wirsungianus zeigen Wandunregelmäßigkeiten.
Ausgeprägt	Die oben genannten Gangveränderungen und zusätzlich liegen vor: Gangdilatationen oder Pseudozysten oder Parenchymverkalkungen oder Pankreasgangsteine oder Strikturen

dilatierten Hauptganges, zur Ableitung einer Pseudozyste oder zur Resektion des Pankreaskopfes ist eine vorherige ERCP unersetzlich.

16.9 Komplikationen der alkoholinduzierten Pankreatitis

Die häufigsten Komplikationen, die infolge der chronischen Pankreatitis auftreten, sind Pseudozysten mit der Gefahr von Ruptur, Einblutung und Superinfektion sowie entzündliche Pseudotumoren, durch die es zu einer Gallenwegsobstruktion kommen kann. Treten im Verlauf der Erkrankung Pseudozysten auf, so zeigen diese, im Gegensatz zu den Pseudozysten bei akuter Pankreatitis, nur in Einzelfällen (ca. 10%) eine spontane Rückbildungstendenz. Dennoch wird mindestens 4–6 Wochen vor einem therapeutischen Eingreifen gewartet, um die Entstehung einer bindegewebigen Zystenwand zu ermöglichen. Sowohl die Pseudozysten als auch die entzündlichen Pseudotumoren, die vorzugsweise im Pankreaskopf entstehen, können zur Verdrängung und Obstruktion benachbarter Organe führen. Auf die Behandlung in diesen Fällen wird im Abschnitt zur interventionellen Therapie eingegangen.

16.10 Therapie der alkoholinduzierten Pankreatitis

Eine kausale Behandlung, die das Fortschreiten des Entzündungsprozesses im Pankreas aufhält, gibt es bis heute nicht. Im Vordergrund der Therapie steht die strikte und lebenslange Alkoholka-

renz der Patienten. In großen Studien wurde gezeigt, daß die Alkoholkarenz sowohl die Entwicklung der exokrinen als auch der endokrinen Pankreasinsuffizienz positiv beeinflusst und die Lebenserwartung der Patienten signifikant verlängert. Vor allem die Prognose der Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff zur Behandlung der chronischen Pankreatitis unterziehen müssen, ist bei Alkoholkarenz deutlich besser als bei Fortsetzung des Alkoholabusus. Eine spezielle Pankreasdiät gibt es nicht. Alles, was der Patient verträgt, darf er essen. In der Regel wird auf ballaststoffreiche Nahrungsmittel und Hülsenfrüchte verzichtet. Beim Vorliegen von Fettstühlen sollte die Fettzufuhr auf 70 g pro Tag reduziert und, falls dann trotz ausreichender Enzymsubstitution die Stuhlfettausscheidung noch nicht sistiert, durch mittelkettige Triglyceride ersetzt werden. Gerade bei fehlernährten Alkoholikern mit Steatorrhoe müssen fettlösliche Vitamine in regelmäßigen Abständen parenteral substituiert werden. Die Substitution von Verdauungsfermenten erfolgt heute individuell. In der Regel sind zum Ausgleich der Steatorrhoe 2–3 Kapseln Pankreatin pro Hauptmahlzeit mit mindestens 20–30 000 Einheiten Lipase pro Kapsel erforderlich. Wegen der chemischen Labilität der Lipase werden heute magensaftresistente Präparate bevorzugt, die sich bei einer Größe der Mikropellets von unter 2 mm besser mit dem Speisebrei vermischen und synchron mit der Nahrung aus dem Magen entleert werden (Layer et al. 1994). Bei Patienten mit fehlender Magensäuresekretion wird das Pankreatin als Granulat verabreicht. Wichtig ist es, die Patienten darauf hinzuweisen, daß die Verdauungsenzyme während der Mahlzeit und nicht etwa davor oder danach eingenommen werden müssen.

Die endokrine Insuffizienz läßt sich oft diätetisch durch die Verteilung der Nahrung auf mehrere kleine Mahlzeiten beherrschen. Wenn eine Insulinsubstitution erforderlich ist, muß berücksichtigt werden, daß nicht nur ein Insulin-, sondern oft auch ein Glukagonmangel vorliegt und die Patienten mit pankreoprivem Diabetes oft nur geringe Insulinmengen benötigen. Gerade bei Fortbestehen des Alkoholabusus ist die Gefahr der Hypoglykämie als hoch einzuschätzen, und die Blutzuckereinstellung darf nicht zu straff erfolgen. Ein großes Problem stellt die Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis dar (Glabrenner und Adler 1997). Die oft unvermittelt einsetzenden Schmerzattacken können den Patienten in seinem sozialen und Arbeitsumfeld extrem beeinträchtigen und sind häufiger als vermutet die einzige Ursache des Gewichtsverlusts dieser Patienten. Behebbar Ursachen des Schmerzes sind Obstruktionen im Bereich der Papille oder des Pankreasganges, aber oft liegt eine entzündliche Infiltration der intra- und peripankreatischen sensiblen Nerven vor, die nur durch einen resezierenden Eingriff chirurgisch angegangen werden kann. Die Vorstellung, daß über einen Feedbackmechanismus die orale Gabe von Pankreasenzymen die Schmerzsymptomatik positiv beeinflussen kann, hat sich in klinischen Studien nicht bestätigt (Mössner et al. 1992). Deshalb ist die chronische Schmerztherapie oft rein symptomatisch und schließt die Gabe von Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin) in Kombination mit peripher wirksamen Analgetika (z. B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac) ein. Erst wenn diese Medikation nicht zum Erfolg führt, werden zentral wirksame Analgetika (z. B. Tramadol, Buprenorphin) verabreicht. Die Gefahr einer Gewöhnung und Schmerzmittelabhängigkeit ist, insbesondere bei chronischen Alkoholikern, sehr real und muß ständig gegen die Beeinträchtigung durch die oft sehr schweren Schmerzattacken abgewogen werden (AGA 1998; Warshaw et al. 1998).

16.11 Interventionelle und chirurgische Therapie der alkoholinduzierten Pankreatitis

Durch die Fortschritte der interventionellen Radiologie und Endoskopie stehen heute eine Reihe neuerer Behandlungsmethoden bei der chronischen Pankreatitis zur Verfügung. Pseudozysten lassen sich perkutan nach außen oder endoskopisch in den Magen oder chirurgisch in den Dünndarm drainieren. Die Indikation hierzu besteht, wenn sich eine Zyste innerhalb von 4–6 Wochen nicht zurückgebildet hat, sie eine rasche Größenzunahme zeigt oder der Durchmesser mehr als 5 cm beträgt. Über dieser Größe steigt nämlich das Risiko einer Einblutung oder Zystenruptur deutlich an. Im Falle der Verlegung des Pankreasganges durch Konkremente besteht heute, ähnlich der Choledocholithiasis, die Möglichkeit zur Pankreasgangpapillotomie und Steinextraktion. Auch narbige Strikturen im Pankreasgang lassen sich durch Ballondilatation und anschließende, vorübergehende Einlage von Kunststoffstents behandeln (Cremer et al. 1991). Diesen, sich noch weitgehend in der klinischen Erprobung befindlichen Verfahren stehen die chirurgischen Behandlungsmethoden gegenüber. Zum einen besteht die Möglichkeit, Pankreaspseudozysten oder einen dilatierten Pankreasgang in eine abführende Jejunumschlinge zu drainieren und damit den Sekretionsdruck im Pankreas zu entlasten. Zum anderen können die Verfahren der Pankreaskopfresektion (entweder duodenumhaltend oder nach Whipple) sowohl die Obstruktion durch einen entzündlichen Pseudotumor im Pankreaskopf beheben, als auch einen positiven Effekt auf das Fortschreiten der exokrinen und endokrinen Insuffizienz zur Folge haben. Voraussetzung hierfür ist aber wie bei den anderen Behandlungsverfahren die lebenslange Alkoholikarenz.

Literatur

AGA American Gastroenterological Association medical position statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 115 (1998) 763–764.

- Ammann, R.W.; Muellhaupt, B.: Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 35 (1974) 552–556.
- Ammann, R.W.; Akovbiantz, F.; Largiader, F.; Scueler, G.: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86 (1984) 820–828.
- Apte, M.V.; Haber, P.S.; Applegate, T.L.; Norton, I.D.; McCaughan, G.W.; Korsten, M.A.; Pirola, R.C.; Wilson, J.S.: Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 43 (1998) 128–133.
- Axon, A.T.; Classen, M.; Cotton, P.B.; Cremer, M.; Freeny, P.C.; Lees, W.R.: Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 25 (1984) 1107–1112.
- Bachem, M.G.; Schneider, E.; Groß, H.; Weidenbach, H.; Schmid, R.M.; Menke, A.; Siech, M.; Beger, H.; Grünert, A.; Adler, G.: Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 115 (1998) 421–432.
- Böcker, W.; Seifert, G.: Zur Pathologie der Alkoholpankreatitis. Häufigkeit, Klassifikation, Pathogenese. *Dtsch Med Wochenschr* 97 (1972) 803–808.
- Bockman, D.E.; Büchler, M.; Malfertheiner, P.; Beger, H.G.: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 94 (1988) 1459–1469.
- Bockman, D.E.; Merlino, G.: Cytological changes in the pancreas of transgenic mice overexpressing transforming growth factor alpha. *Gastroenterology* 103 (1992) 1883–1892.
- Bode, J.C.: in: Jewell DP, Gibson PR (Eds) *Topics in Gastroenterology*, 12: 39–52 Blackwell Scientific, Oxford 1985.
- Bordalo, O.; Goncalves, D.; Noronha, M.; Cristina, M.L.; Salgado, A.; Dreiling, D.A.: Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 68 (1977) 278–285.
- Bourliere, M.; Barthet, M.; Berthezene, P.; Durbec, J.P.; Sarles, H.: Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut* 32 (1991) 1392–1395.
- Bradley, E.L.: Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am. J. Surg* 144 (1982) 313–316.
- Braganza, J.M.: Pancreatic disease: a casualty of hepatic „detoxification“? *Lancet* II (1983) 1000–1003.
- Braxel, C.; Versieck, J.; Lemey, G.; Vanballenberghe, L.; Barbier, F.: Alpha1-antitrypsin in pancreatitis. *Digestion* 23 (1982) 93–96.
- Buch, A.; Buch, J.; Carlsen, A.; Schmidt, A.: Hyperlipidemia and pancreatitis. *World J Surg* 4 (1980) 307–314.
- Bucko, A.; Kopec, Z.; Babala, J.: Effect of starvation on the function and morphology of rat pancreas. *Nutr Dieta Eur Rev Nutr Diet* 10 (1968) 266–275.
- Bynum, T.E.; Solomon, T.E.; Johnson, L.R.; Jacobsen, E.D.: Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking. *Gut* 13 (1972) 361–365.
- Chari, S.T.; Harder, H.; Teysen, S.; Knodel, C.; Riepl, R.L.; Singer, M.V.: Effect of beer, yeast-fermented glucose, and ethanol on pancreatic enzyme secretion in healthy human subjects. *Dig Dis Sci* 41 (1996) 1216–1224.
- Claessen, H.: *Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse*. DuMont-Schaumberg, Köln 1842.
- Cohn, J.A.; Friedman, K.J.; Noone, P.G.; Knowles, M.R.; Silverman, L.M.; Jowell, P.S.: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 339 (1998) 653–658.
- Comfort, M.W.; Gambill, E.E.; Baggenstoss, A.H.: Chronic relapsing pancreatitis. A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 6 (1946) 239–285.
- Cremer, M.; Deviere, J.; Delhaye, M.; Baize, M.; Vandermeeren, A.: Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 23 (1991) 171–176.
- Dani, R.; Antunes, L.J.; Rocha, W.M.; Nogueira, C.E.: HLA Aw 23 and Aw24 associated with chronic calcifying pancreatitis of alcoholic origin. *Arq Gastroenterol* 15 (1978) 163–166.
- Dickson, A.P.; O'Neill, J.; Irmie, C.W.: Hyperlipidaemia, alcohol abuse and acute pancreatitis. *Br J Surg* 71 (1984) 685–688.
- Dominguez-Muñoz, J.E.; Pieramico, O.; Büchler, M.; Malfertheiner, P.: Clinical utility of the serum pancreolauryl test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 88 (1993) 1237–1241.
- Durbec, J.P.; Sarles, H.: Multicentre survey of the etiology of pancreatic diseases: relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 18 (1978) 337–345.
- Durrington, P.N.; Twentymann, O.P.; Braganza, J.M.; Miller, J.P.: Hypertriglyceridemia and abnormalities of triglyceride catabolism persisting after pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1 (1986) 195–203.
- Ebbehoj, N.; Borly, L.; Bulow, J.; Rasmussen, S.G.; Madsen, P.; Matzen, P.; Owre, A.: Pancreatic tissue fluid pressure in chronic pancreatitis. Relation to pain, morphology and function. *Scand J Gastroenterol* 25 (1990) 1046–1051.
- Freney, P.C.: Radiology of the pancreas. *Curr Opin Radiol* 4 (1992): 54–61.
- Friedreich, N.: Disease of the pancreas. In: *Cyclopedia of the practice of medicine*. van Ziemssen H, (Ed) William Wood, New York, 1878, 600–603.
- Gastrard, J.; Joubaud, F.; Farbos, T.; Loussouarn, J.; Marian, J.; Pannier, M.; Renaudet, F.; Valdazo, R.; Gosselin, M.: Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion* 9 (1973) 416–428.
- Giorgi, D.; Bernard, J.P.; De Caro, A.; Multigner, L.; Lapointe, R.; Sarles, H.; Dagorn, J.C.: Pancreatic stone protein: I. Evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology* 89 (1985) 381–386.
- Glasbrenner, B.; Adler, G.: Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 22 (1997) 163–170.
- Gorry, M.C.; Gabbazadeh, D.; Furey, W.; Gates, L.K. Jr.; Preston, R.A.; Aston, C.E.; Zhang, Y.; Ulrich, C.; Ehr-

- lich, G.D.; Whitcomb, D.C.: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 113 (1997) 1063–1068.
- Gress, T.M.; Müller-Pillasch, F.; Lerch, M.M.; Friess, H.; Büchler, M.; Beger, H.G.; Adler, G.: Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 32 (1994) 221–225.
- Gullo, L.; Tabacchi, P.L.; Corazza, G.R.; Calanca, F.; Canpione, O.; Labo, G.: HLA B13 and chronic calcific pancreatitis. *Dig Dis Sci* 27 (1982) 214–216.
- Gullo, L.; Barbara, L.; Labo, G.: Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 95 (1988) 1063–1068.
- Guzman, S.; Nervi, F.; Llanos, O.; Leon, P.; Valdivieso, V.: Impaired lipid clearance in patients with previous acute pancreatitis. *Gut* 28 (1985) 888–891.
- Gyr, K.; Singer, M.V.; Salres, H. (Eds): *Pancreatitis. Concepts and classification*. In Proceedings of the second international symposium on the classification of pancreatitis. Excerpta Medica, Amsterdam 1984.
- Haber, P.S.; Wilson, J.S.; McGarity, B.H.; Hall, W.; Thomas, M.C.; Pirola, R.C.: Alpha-antitrypsin phenotypes and alcoholic pancreatitis. *Gut* 32 (1991) 945–948.
- Haber, P.S.; Wilson, J.S.; Apte, M.V.; Pirola, R.C.: Lipid intolerance does not account for susceptibility to alcoholic and gallstone pancreatitis. *Gastroenterology* 106 (1993) 742–748.
- Haber, P.S.; Wilson, J.S.; Pirola, R.C.: Smoking and alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 8 (1993) 568–572.
- Hohloch, K.; Scheffele, F.; Hero-Gross, R.; Lerch, M.M.; Zeitz, M.: Rezidivierende Pankreatitis als mögliche Erstmanifestation einer monosymptomatischen Zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Therapiewoche* 36 (Suppl.1) (1997) 38.
- Hollerbach, S.; Ruser, J.; Ochs, A.; Frick, E.; Schölmerich, J.: Current status of abdominal pancreatic ultrasound. A retrospective analysis of 585 pancreatic ultrasound examinations. *Med Klin* 89 (1994) 7–13.
- Howard, J.M.; Ehrlich, E.W.: The etiology of pancreatitis. A review of clinical experience. *Ann Surg* 152 (1960) 135–139.
- Kager, L.; Lindberg, S.; Agren, G.: Alcohol consumption and acute pancreatitis in men. *Scand J Gastroenterol* 15 (Suppl.) (1972) 1–5.
- Keim, V.; Teich, N.; Reich, A.; Mössner, J.: Trypsinogen mutations of exons 2 and 3 in hereditary and chronic-alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 114 (1998) A473.
- Kerem, B.S.; Rommens, J.M.; Buchanan, J.A.; Markiewicz, D.; Cox, T.K.; Chakravarti, A.; Buchwald, M.; Tsui, L.C.: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245 (1989) 1073–1080.
- Klöppel, G.: Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 156 (1990) 261–265.
- Konturek, S.J.; Solomon, T.E.; McCreight, W.G.; Johnson, L.R.; Jacobson, E.D.: Effects of nicotine on gastrointestinal secretion. *Gastroenterology* 60 (1971) 1098–1105.
- Lankisch, P.G.; Lohr-Happe, A.; Otto J.; Creutzfeldt, W.: The natural course of chronic pancreatitis – pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Zentralbl Chir* 120 (1995) 278–286.
- Layer, P.; Holtmann, G.: Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 15 (1994) 1–11.
- Layer, P.; Yamamoto, H.; Kalthoff, L.; Clain, J.E.; Bakken, L.J.; DiMagna, E.P.: The different courses of early and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 107 (1994) 1481–1487.
- Lerch, M.M.; Riehl, J.; Mann, H.; Nolte, I.; Sieberth, H.G.; Matern, S.: Sonographic changes of the pancreas in chronic renal failure. *Gastrointest Radiol* 14 (1989) 311–314.
- Lerch, M.M.; Guignard, A.P.; Lutz, M.; Mattfeldt, T.; Adler, G.: Basolateral membrane alterations in pancreatic acinar cells induced by ethanol. *Gastroenterology* 106 (1994) A282.
- Loser, C.; Mollgaard, A.; Fölsch, U.R.: Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 39 (1996) 580–586.
- Lowenfels, A.B.; Maisonneuve, P.; Cavallini, G.; Ammann, R.W.; Lankisch, P.G.; Andersen, J.R.; DiMagna, E.P.; Andren-Sandberg, A.; Domellof, L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 328 (1993) 1433–1437.
- Majumdar, A.P.; Davis, G.A.; Dubick, M.A.; Geokas, M.C.: Nicotine stimulation of protein secretion from isolated rat pancreatic acini. *Am J Physiol* 248 (1985) G158–G163.
- Maki, T.; Kakizaki, G.; Sato, T.; Saito, Y.; Suda, Y.; Onuma, T.; Hayasaka, N.: Effect of diet on experimental pancreatitis in rat. *Tohoku J Exp Med* 92 (1967) 301–309.
- McEntee, G.P.; Gillen, P.; Peel, A.L.G.: Alcohol induced pancreatitis: social and surgical aspects. *Br J Surg* 74 (1987) 402–404.
- 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* 53 (1992) 54–66.
- Nagata, A.; Homma, T.; Tamai, K.; Ueno, K.; Shimakura, K.; Oguchi, H.; Furuta, S.; Oda, M.: A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 81 (1981) 884–891.
- Noronha, M.; Bordalo, O.; Dreiling, D.A.: Alcohol and the pancreas. II.: Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 76 (1981a) 120–124.
- Noronha, M.; Salgado, A.; Ferreira, D.; Almeida, M.J.; Dreiling, D.A.; Bordalo, O.: Alcohol and the pancreas. I: Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 77 (1981b) 114–119.

- Novis, B.H.; Bank, S.; Young, G.O.; Marks, I.N.: Chronic pancreatitis and alpha1-antitrypsin. *Lancet* II (1975) 749.
- Phillips, A.M.: Chronic pancreatitis – pathogenesis and clinical features. *Arch Intern Med* 93 (1954) 337–342.
- Pitchumoni, C.S.; Sonnenshein, M.; Candido, F.M.; Panchacharam, P.; Cooperman, J.M.: Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 33 (1980): 631–636.
- Pitchumoni C.S.; Glasser M.; Saran R.M.; Panchacharam P.; Thelmo W.: Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and nonalcoholics without clinical pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 79 (1980) 382–388.
- Pollock, A.V.: Acute pancreatitis: Analysis of 100 patients. *Br Med J* 1 (1959) 6–14.
- Reber, H.A.; Roberts, C.; Way, L.W.: The pancreatic duct mucosal barrier. *Am J Surg* 137 (1979) 128–134.
- Renner, I.G.; Rinderknecht, H.; Valenzuela, J.E.; Douglas, A.P.: Studies of pure pancreatic secretions in chronic alcoholic subjects without pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 15 (1980) 241–244.
- Renner, I.G.; Savage, W.T.; Pantoja, J.L.; Renner, V.J.: Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 30 (1985) 1005–1008.
- Riordan, J.R.; Rommens, J.; Kerem, B.S.; Alon, N.; Rozmahler, R.; Grzelczak, Z.; Zielenski, J.; Lok, S.; Plavsic, N.; Chou, J.L.; Drumm, M.L.; Lannuzzi, M.C.; Collins, F.C.; Tsui, L.C.: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterisation of complementary DNA. *Science* 245 (1989) 1066–1073.
- Rollan, A.; Guzman, S.; Pimental, F.; Nervi, F.: Catabolism of chylomicron remnants in patients with previous acute pancreatitis. *Gastroenterology* 98 (1990) 1649–1654.
- Sahel, J.; Sarles, H.: Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig Dis Sci* 24 (1978) 897–905.
- Sarles, H.; Sarles, J.C.; Camatte, R.; Muratore, R.; Gaini, M.; Guien, C.; Pastor, J.; Le Roy, E.: Observations of 205 confirmed cases of acute pancreatitis. *Gut* 6 (1965) 545–559.
- Sarles, H.; Lebreuil, G.; Tasso, F.: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and in man. *Gut* 12 (1971) 377–388.
- Schmiegel, W.H.; Burchert, M.; Kalthoff, H.; Thiele, H.G.; Bützow, G.H.; Klose, G.; Greten, H.: Pancreatic stone protein in serum of patients with pancreatitis. *Lancet* II (1986) 686–687.
- Schmiegel, W.; Burchert, M.; Kalthoff, H.; Roeder, C.; Bützow, G.; Grimm, H.; Kremer, B.; Soehendra, N.; Schreiber, H.W.; Thiele, H.G.; Greten, H.: Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders. *Gastroenterology* 99 (1990) 1421–1430.
- Sharer, N.; Schwarz, M.; Malone, G.; Howarth, A.; Painter, J.; Super, M.; Braganza, J.: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 339 (1998) 645–652.
- Shimoyama, S.; Gansauge, F.; Gansauge, S.; Oohara, T.; Beger, H.G.: Altered expression of extracellular matrix molecules and their receptors in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma in comparison with normal pancreas. *Int J Pancreatol* 18 (1995) 227–234.
- Sibert, J.R.: Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 15 (1978) 189–201.
- Strum, W.B.; Spiro, H.M.: Chronic pancreatitis. *Ann Intern Med* 74 (1971) 264–277.
- Teyssen, S.; Gonzalez-Calero, G.; Schimiczek, M.; Singer, M.V.: Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are stimulants of gastric acid secretion. *J Clin Invest* 103 (1999) 707–713.
- Trapnell, J.E.; Duncan, E.H.L.: Patterns in incidence of acute pancreatitis. *Brit Med J* 2 (1975) 1979–83.
- Varallyay, E.; Pal, G.; Patthy, A.; Szilagyi, L.; Graf, L.: Two mutations in rat trypsin confer resistance against autolysis. *Biochem Biophys Res Comm* 243 (1998) 56–60.
- Vegheli, P.V.; Kemeny, T.T.; Pozsonyi, J.; Sos, J.: Dietary lesions of the pancreas. *Am J Dis Child* 79 (1950) 658–664.
- Warshaw, A.L.: Pain in chronic pancreatitis. Patients, patience and the impatient surgeon. *Gastroenterology* 86 (1984) 987–989.
- Warshaw, A.L.; Banks, P.A.; Fernández-Castillo, C.: AGA Technical Review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 115 (1998) 765–776.
- Watanabe, Y.; Dohke, M.; Ishimori, T.; Amoh, Y.; Oda, K.; Okumura, A.; Mitsudo, K.; Dodo, Y.: High-resolution MR cholangiopancreatography. *Crit Rev Diagn Imaging* 39 (1998) 115–258.
- Whitcomb, D.C.; Gorry, M.C.; Preston, R.A.; Furey, W.; Sossenheimer, M.J.; Ulrich, C.D.; Martin, S.P.; Gates, L.K., Jr.; Amann, S.T.; Toskes, P.P.; Liddle, R.; McGrath, K.; Uomo, G.; Post, J.C.; Ehrlich, G.D.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genet* 14 (1996) 141–145.
- Wilson, J.S.; Colley, P.W.; Sosula, L.; Pirola, R.C.; Chapman, B.A.; Sommer, J.B.: Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res* 6 (1982) 117–121.
- Wilson, J.S.; Gossat, D.; Tait, A.; Rouse, S.; Juan, X.J.; Pirola, R.C.: Evidence for an inherited predisposition to alcoholic pancreatitis. A controlled HLA typing study. *Dig Dis Sci* 29 (1984) 727–730.
- Wilson, J.S.; Bernstein, L.; McDonald, C.; Tait, A.; McNeil, D.; Pirola, R.C.: Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut* 26 (1985) 882–887.
- Wilson, J.S.; Korsten, M.A.; Leo, M.A.; Lieber, C.S.: Combined effects of protein deficiency and chronic ethanol consumption on rat pancreas. *Dig Dis Sci* 33 (1988) 1250–1259.
- Yamadera, K.; Moriyama, T.; Makino, I.: Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice. *Pancreas* 5 (1990) 255–260.
- Yen, S.; Hsieh, C.C.; MacMahon, B.: Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am J Epidemiol* 116 (1982) 407–414.

Citation: **M.M. Lerch, G. Adler, *Alkoholinduzierte Pankreatitis – Pathophysiologie und Klinik***, Kapitel 16, Seite 299-316.

In:

Seitz, Lieber, Simanowski (Hrsg.), **Handbuch Alkohol: Alkoholismus, alkoholbedingte Organschäden**, 2. Auflage, ISBN 10: 3830450052 ISBN 13: 9783830450054, Johann Ambrosius Barth, 2000.