

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
für Allgemein, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
der Universität Hamburg  
Zentrum für Operative Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Univ. Prof. Dr. med. Jakob R. Izbicki

**Postoperative Langzeitergebnisse einer prospektiven-  
randomisierten Studie zur Erfassung der Lebensqualität bei  
Patienten mit chronischer Pankreatitis nach Resektionsoperation  
oder organerhaltenden Verfahren**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktor der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von Jens-Peter Bruhn aus Neumünster  
Hamburg 2006

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	4-7
2. Patienten und Methodik	8-12
2.1. Operationstechniken	13
2.1.1. Pylorus erhaltende Pankreatikoduodenektomie	13-14
2.1.2. Erweiterte Drainage-Operation nach Frey	15-16
2.2. Lebensqualität	17-18
2.3. Randomisation und statistische Analyse	19
3. Ergebnisse	
3.1. Langzeit Mortalität	20
3.2. Langzeit Morbidität	21
3.3. Verlauf der exokrinen Pankreasfunktion	22-23
3.4. Verlauf der endokrinen Pankreasfunktion	24-25
3.5. Lebensqualität	26-28
3.6. Fortgesetzter Alkoholkonsum	29-30
3.7. Berufliche Rehabilitation	31
3.8. Schmerzanalyse	32-33
4. Diskussion	
4.1. Historisches	34-35
4.2. Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und soziale Auswirkungen der chronischen Pankreatitis	36
4.3. Ätiologie der chronischen Pankreatitis	37
4.4. Pathogenese der Schmerzen bei chron. Pankreatitis	39-43
4.5. Klinik der chronischen Pankreatitis	45-46
4.6. Diagnostik der chronischen Pankreatitis	47-52
4.7. Konservative Therapie der chronischen Pankreatitis	53-56
4.8. Indikation zur chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis	57
4.9. Operationsverfahren	58
4.9.1 Drainageoperation nach Partington und Rochelle	59-60
4.9.2 Klassische Resektion nach Whipple	61
4.9.3. Pylorus-erhaltende Whipple-Operation (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy kurz PPPD)	62-63
4.9.4. Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (nach Beger)	64-66
4.9.5. Erweiterte Drainage-Operation nach Frey: modifizierte Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion	67-68
4.10. Diskussion der Ergebnisse	69-76
4.11. Schlussfolgerung	77-78
5. Zusammenfassung	79-82
6. Literaturverzeichnis	83-93
7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	94-98

8. Anhang (Lebensqualitätsfragebogen)	99–102
9. Danksagung, Lebenslauf	103

## 1. Einleitung

Die chronische Pankreatitis ist eine abakterielle, fortschreitende chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Rezidivierende Entzündungen mit Ausbildung von Nekrosen und narbige Abheilung unter Bildung von Fibrosen stellen einen sich wiederholenden Zyklus dar, der zu typischen morphologischen Veränderungen mit Fibrosen und Organverkalkungen, eventl. Ausbildung von Pankreaspseudozysten im Rahmen einer Defektheilung und zu einem globalen Funktionsverlust der Drüse führen. Spätfolgen der chronischen Pankreatitis sind Diabetes mellitus und Malabsorption.

Übermäßiger Alkoholabusus stellt in den Ländern der westlichen Welt mit ca. 80% die Hauptursache der Erkrankung dar. In seltenen Fällen liegt eine Stoffwechselstörung, genetische Veranlagung oder Autoimmunogenese der Erkrankung zu Grunde.

Die Patienten erkranken meistens in der ersten Lebenshälfte im Durchschnitt in der dritten Lebensdekade (84,126).

Rezidivierende, teilweise schwere Schmerzen sind ein Kardinalsymptom der Erkrankung, die frühzeitig zu privaten, beruflichen wie auch sozialen Beeinträchtigungen führen. Die Genese der Schmerzen ist multifaktoriell.

Erhöhter Druck im Pankreasparenchym und -gang (26) sind eine mögliche Ursache. Als weitere Ursachen der Schmerzgenese werden perineurale Entzündungen (23,24) und akute entzündliche Prozesse im Rahmen eines akuten Schubes diskutiert.

Morphologisch stehen bei der Erkrankung Verkalkungen des Parenchyms verbunden mit Atrophie und Fibrosen im Vordergrund.

Fibrosen des Pankreas können zur Ausbildung von Pankreasgangstrikturen unter der Bildung von Pankreassteinen führen (121).

Rezidivierende Entzündungen können zur Ausbildung von teilweise großen Pankreaspseudozysten führen, die durch ihre Größe Komplikationen an Nachbarorganen und Schmerzen bedingen.

In der überwiegenden Zahl der Fälle spielt sich die chronische Entzündung im Pankreaskopf der Bauchspeicheldrüse ab (66).

Der im Rahmen der Erkrankung vergrößerte Bauchspeicheldrüsenkopf ist häufig „Schrittmacher“ der Erkrankung (66, 113).

In ihm verlaufen anatomische Strukturen, die bei seiner krankhaften Vergrößerung und fibrosierenden Entzündung in Mitleidenschaft gezogen werden.

Der distale Abschnitt des Gallenganges verläuft intrapankreatisch.

Narbige Fibrosen können eine Stenose des distalen Gallenganges, die zu einem Verschlussikterus führt, verursachen.

Strikturen des Pankreasganges führen zu einer Druckerhöhung im Pankreasgang (26,100) und sind eine mögliche Erklärung für Schmerzen im Rahmen der chronischen Pankreatitis.

Durch die Vergrößerung des Pankreaskopfes kann es zu einer Kompression des Duodenums mit Symptomen einer Magenausgangsstenose kommen.

Thrombosierungen der retropankreatisch verlaufenden Vena lienalis oder der Pfortader, die unterhalb des Processus uncinatus zur Leberpforte einmündet, können eine portale Hypertension mit Ausbildung von Ösophagusvarizen bedingen.

Adressiert man den Pankreaskopf als „Schrittmacher“ der Erkrankung, bietet sich die Whipple-Operation als klassisches resezierendes Operationsverfahren an.

Ursprünglich zur Behandlung maligner Prozesse im Pankreaskopf (Papillenkarcinom) durch Walter Kausch in Berlin 1909 erstmals durchgeführt (75), wurde dieses Resektionsverfahren für die Behandlung der chronischen Pankreatitis durch Allen Whipple (137) in New York 1935 wieder aufgegriffen und 1944 für gutartige Erkrankungen wie die chronische Pankreatitis (136) eingeführt.

Die anfangs hohen Mortalitätsraten von 50 % ließen Chirurgen und Patienten vor dieser Operation zurückschrecken. Mit zunehmender chirurgischer Erfahrung konnte die Mortalität auf 5 % gesenkt werden (72).

Neben der Entfernung des erkrankten Pankreaskopfes fielen „gesunde“ Nachbarorgane, wie Gallengang, Duodenum und der distale Magenabschnitt samt Pylorus der Operation zum Opfer.

Der große Gewebsverlust bedingte eine höhere Morbidität, förderte postoperative Komplikationen wie das „Dumping-Syndrom“ und führte durch den hohen Verlust an Pankreasgewebe früher zu einer endokrinen Insuffizienz mit Entwicklung eines pankreopriven Diabetes mellitus, wie auch zu einer exokrinen Insuffizienz mit Maldigestion, Gewichtsverlust und Kachexie.

Die chirurgischen Therapieprinzipien in der Therapie der chronischen Pankreatitis beruhen unter anderem auf den Hypothesen der Schmerzentstehung.

Diese sind die duktale Hypertension und die perineurale Inflammation durch chronisch fibrosierende Prozesse im Bereich des Pankreaskopfes.

Zur chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis sind neuere sog. „duodenumerhaltenden“ Operationsverfahren hinzugetreten (13,14, 17, 18, 50, 52,53).

Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion ist in die Therapie der chronischen Pankreatitis eingeführt worden, um entzündliche Tumoren im Pankreaskopf zu resezieren.

Hierbei wird die Integrität nicht erkrankter, aber durch den vergrößerten Pankreaskopf in Mitleidenschaft gezogene Nachbarstrukturen, wie Magen, Duodenum und Gallengang gewahrt.

Die erweiterte Drainageoperation nach Frey (52) bietet in der Theorie gegenüber der klassischen Resektion nach Whipple mehrere Vorteile:

Sie verbindet eine „limitierte Resektion“ im Pankreaskopf, bei dem lediglich das erkrankte Gewebe im Pankreaskopf exziiert wird unter gleichzeitiger Wahrung der Integrität von Duodenum und Gallengang mit einer großzügigen Drainage des Pankreasganges über eine longitudinale Pankreatikojejunostomie.

In einer ersten randomisierten Studie wurden die beiden Verfahren (Pyloruserhaltender Whipple (PPPD) und Frey Operation) miteinander verglichen (66). Hierbei fand sich im medianen Follow-up von 24 Monaten eine verbesserte Lebensqualität bei Patienten mit der Frey'schen Operation, wobei Die PPPD Operation eine höhere postoperative Morbidität aufwies. Langzeituntersuchungen dieser randomisierten Studie liegen bislang noch nicht vor und sind Ziel der vorliegenden Arbeit.

Es stellen sich folgende Fragen, die durch die vorliegende Arbeit untersucht und beantwortet werden sollen:

1. Bietet das organschonendere Verfahren im Langzeitverlauf Vorteile in Bezug auf die Pankreasfunktion (endo/-exokrine Funktion)?
2. Sind beide Verfahren vergleichbar in der Verbesserung der Lebensqualität?
3. Bieten die klassische Resektion oder die kombinierte Resektion/Drainage eine bessere Schmerzreduktion ?
4. Können beide Verfahren eine gleichermaßen hohe berufliche und soziale Rehabilitation erreichen?
5. Gibt es in der Langzeitbetrachtung Unterschiede in der Mortalität?
6. Können Komplikationen benachbarter Organe langfristig beseitigt werden?
7. Hat fortgesetzter Alkoholkonsum einen Einfluss auf Schmerzintensität, exokrine und endokrine Pankreasfunktion

## 2. Patienten und Methodik

Das Studienprotokoll wurde 1993 von Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer genehmigt.

Die vorliegenden Daten beruhen auf den erhobenen Langzeit-Ergebnissen an dem Patientengut einer abgeschlossenen prospektiven, randomisierten Studie (66).

Seit Januar 1995 bis 1997 wurden 64 Patienten und Patientinnen (51 Männer und 13 Frauen) mit chronischer Pankreatitis und Beteiligung des Pankreaskopfes randomisiert und der Gruppe Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD) oder der Gruppe erweiterte Drainageoperation nach Frey zugeordnet.

Alle Patienten/Patientinnen waren vorher einem Gastroenterologen und Chirurgen vorgestellt worden, welche die Indikation zur chirurgischen Intervention stellten und die Patienten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie einschleusten.

### Die Einschlusskriterien der Studie (66) waren:

- das Vorliegen eines entzündlichen Pankreaskopftumors mit einem Durchmesser von mehr als 35 mm
- -schwere, rezidivierende Schmerzattacken (die mindestens einmal monatlich Opiat-Medikation erforderlich gemacht hatten)
- Schmerzanamnese seit mindestens einem Jahr oder begleitende Komplikationen benachbarter Organe (z.B. Gallengangsstenose, Duodenalstenose)

### Krankheitsbedingte Ausschlusskriterien waren:

- chronische Pankreatitis ohne Kopfbeteiligung
- Pseudozysten ohne Pankreasgangpathologie
- ein maximaler Durchmesser von 3mm des Ductus wirsungianus im Sinne eines „small duct disease“
- eine Pfortaderthrombose
- Malignom

Bei 3 Patienten wurde postoperativ ein Pankreaskarzinom histologisch diagnostiziert. Betroffene Patienten (1 Patient aus der Drainage-Gruppe und 2



Patienten aus der Resektions-Gruppe/PPPD) wurden gemäß den Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen.

Bei den übrigen Patienten konnte anhand des Resektats histologisch die Diagnose der chronischen Pankreatitis bestätigt werden. Tabelle 1 zeigt die somatischen Daten der Patientenpopulation.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienpopulation (66) 1998.

Gruppe	Resektion (PPPD)	Drainage (Frey)
Alter (Jahre, Mittel $\pm$ SD)	44,6 $\pm$ 5,3	43 $\pm$ 6,5
Geschlecht (m/w)	26/4	25/6
Ätiologie:		
äthyltoxisch	22	25
idiopathisch	8	6
Schmerz (letzte 12 Monate, Anzahl)	30	31
Zeitraum seit dem Einsetzen der Symptome (Jahre, Mittel $\pm$ SD)	4,8 $\pm$ 2,6	5,5 $\pm$ 2,3
Entz. vergrößerter Pankreaskopf		
➤ 35 mm	5	5
➤ 50 mm	18	15
➤ 70 mm	7	11
Pseudozysten		
➤ 30 mm	13	11
➤ 50 mm	3	2
Cambridge-Klassifikation* (8)		
Stufe 1	0	0
Stufe 2	7	7
Stufe 3	22	20
Gallengangstenose	16	18
Segm. Duodenalstenose	18	17
Portale Hypertension	7	6
Gewichtsverlust (>10% des KG)	18	17
Diabetes mellitus	8	9
Arbeitsunfähigkeit (<6 Monate)	24	26

Resektion: pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD)  
 Drainage: erweiterte Drainageoperation nach Frey

Das Verfahren der erweiterten Drainageoperation mit limitierter Exzision des Pankreaskopfes wurde bei 31 Patienten angewandt (Frey n=31), das Verfahren der Pylorus-erhaltenden Pankreatoduodenektomie wurde bei 30 Patienten (PPPD-Gruppe) angewandt.

Im Mittel dauerte die Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Symptomen und der chirurgischen Intervention 5 Jahre (1 bis 10 Jahre).

Gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe um Lankisch (84) hatten 77 % der Patienten eine alkoholinduzierte chronische Pankreatitis, 23 % litten an einer idiopathisch bedingten chronischen Pankreatitis.

Im Mittel waren 4 endoskopischen Prozeduren (therapeutische und diagnostische ERCP) vorausgegangen (1 bis 17), bevor die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Siebzig Prozent der Patienten wurde wegen Schmerzen operiert.

Bei diesen Patienten mit chronischer Pankreatitis, bei denen Schmerz das führende Symptom war (43 von 61), konnten durch konservative oder interventionelle Verfahren (endoskopische Drainage, extrakorporale Stoßwellenlithotripsie) innerhalb von 15 Wochen keine befriedigende Schmerzfreiheit erreicht werden.

Dreißig Prozent der Patienten (18 von 61) wurden wegen Komplikationen von Nachbarorganen sofort der chirurgischen Therapie zugeführt, da konservative Behandlungsversuche nicht Erfolg versprechend waren.

Die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie, die Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenauswahl, Auswahl des Operationsverfahrens, postoperative Mortalität, und frühe postoperative Ergebnisse (24 Monate) wurden bereits publiziert (66) und werden hier nicht erneut besprochen.

Primäre Endpunkte der nun vorliegenden Studie waren die Linderung der Schmerzen, welche mit Hilfe eines modifizierten EORTC-Fragebogens und anhand einer Schmerzskala (Tabellen 12.1 bis 12.3; siehe Kapitel 3.8 Seite 32) gemessen wurde sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

Die Todesursache wurde entweder durch Befragen des Hausarztes oder der Angehörigen ermittelt. Des Weiteren wurden Einwohnermeldeämter angeschrieben, um die Todesursache durch den Totenschein zu ermitteln.

Die Patienten wurden angeschrieben und dem Anschreiben der 50 Fragen umfassende Fragebogen „Quality of Life“ mit Schmerzskala (1; Anhang 8) beigelegt.

In dem Anschreiben wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen auszufüllen und anschließend zurückzusenden.

Die Schmerzintensität wurde anhand eines definierten und validierten Schmerzscore, der eine visuelle Schmerzanalogskala (VAS), die Häufigkeit der Schmerzattacken und die Zeit der schmerzbedingten Arbeitsunfähigkeit einschließt, ermittelt.

Alle Patienten wurden bezüglich ihres derzeitigen Alkoholkonsumverhaltens befragt. Weiter wurde das Gewicht im Vergleich zu dem präoperativen Gewicht erfragt.

Dem Anschreiben war weiterhin ein Sammelbehälter für eine Stuhlprobe beigelegt, den die Patienten mit ihrer Stuhlprobe gefüllt zurücksendeten.

Die Stuhlprobe wurde anschließend auf Anzeichen für eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf fäkale Elastase untersucht.

Elastase ist ein relativ stabiles Enzym, dessen Aktivitätsbestimmung auch noch nach einem Postversand möglich ist.

Elastase wird im Pankreas gebildet und zu den Mahlzeiten mit dem Pankreassekret dem Nahrungsbrei im Duodenum beigemischt.

Elastase hat eine 60 bis 80 % Sensitivität und 70 % Spezifität in der Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion.

Als Normalwert galt eine fäkale Elastasekonzentration von mehr als 40 µg/g Stuhl (7). Pathologisch waren Elastasekonzentrationen kleiner 40 µg /g Faeces.

Zur Bestimmung der endokrinen Pankreasfunktion wurden alle Patienten, die noch nicht an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankt waren gebeten, einen oralen Glukosetoleranztest durchführen zu lassen.

Dieser wurde entweder in der Poliklinik des UKE oder durch die niedergelassenen Hausärzte durchgeführt.

Der orale Glukosetoleranztest gibt Hinweise auf das Vorliegen eines latenten oder manifesten Diabetes mellitus und liefert Information über die endokrine Pankreasfunktion.

Die Ergebnisse des oralen Glucosetoleranztestes wurden in Übereinstimmung mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2002 (31) in Anlehnung an die WHO-Kriterien ausgewertet. Ein Diabetes mellitus lag vor bei Blutzuckerspiegeln über 200 mg/dl zwei Stunden nach Gabe der Glucoselösung.

Blutzuckerwerte unter 160 mg/dl schlossen das Vorliegen einen Diabetes mellitus aus.

Das Vorliegen eines chronischen Alkoholabusus wurde definiert als ein durchschnittlicher Konsum von mehr als 12 g Alkohol (78, 99).

Bis auf einen Patienten haben alle ehemaligen Patienten den Fragebogen komplett ausgefüllt an uns zurückgesandt.

Jener Patient hat Fragen in Bezug auf Lebensqualität und Schmerzen nicht beantwortet, jedoch alle übrigen Fragen.

## 2.1. Operationstechniken

### 2.1.1 Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie

Bis in die achtziger Jahre galt die Whipple'sche Operation (136), welche die Resektion des Pankreaskopfes, die Entfernung des distalen Magenabschnittes samt Pylorus und des Duodenums, der Gallenblase sowie die Durchtrennung des Ductus choledochus beinhaltet, als Standardoperation in der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis.

Als Modifikation der Whipple'schen Operation wurde 1978 die Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie durch Traverso und Longmire an der UCLA in Kalifornien publiziert (128).

Bei der PPPD bleibt der Magen einschließlich einer kurzen, proximalen Duodenalmanschette erhalten. Die Rekonstruktion wird mit einer nach Roux ausgeschalteten, meist hinter der Mesenterialwurzel (retrokolisch) in den Oberbauch transponierten Jejunalschlinge durchgeführt. Der gesamte Querschnitt des Restpankreas, der Ductus hepaticus communis und das Duodenum werden in Abständen von jeweils 8 cm mit der Dünndarmschlinge anastomosiert (siehe Abb. 1 und 2).

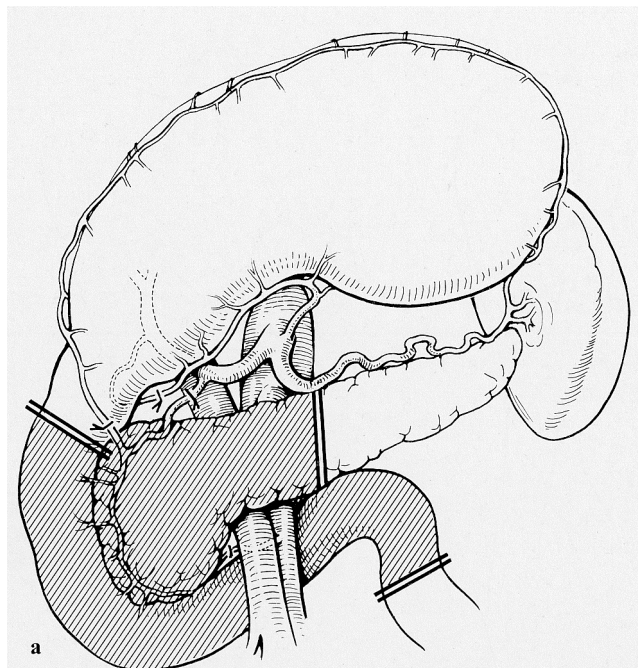


Abb. 1: Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire (128) : Partielle Duodenopankreatektomie mit postpylorischer Durchtrennung des Duodenums und Erhalt des Magens.

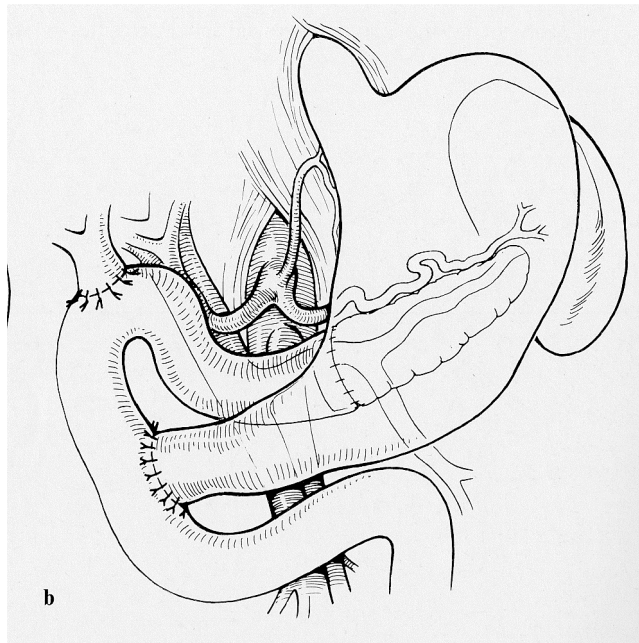


Abb. 2: Nach Pankreatojejunostomie und Hepaticojejunostomie erfolgt die terminolaterale Duodenojejunostomie zur Drainage des erhaltenden Magens.

### 2.1.2. Erweiterte Drainage-Operation nach Frey

Charles F. Frey und Jeffrey Smith aus Kalifornien stellten 1987 eine erweiterte Drainageoperation vor (52), die sie an sechs Patienten durchgeführt hatten.

Sie modifizierten die longitudinale Pankreatikojejunostomie mit einer limitierten lokalen Pankreaskopfexzision unter Erhalt der gastroduodenalen Passage und der Gallengangskontinuität.

Bei diesem Operationsverfahren wird der Pankreasgang in seiner gesamten Länge keilförmig gespalten und nach Sondierung des Gallenganges eine limitierte Exzision des Pankreaskopfes oberhalb des Gallenganges vorgenommen.

Die Drainage des Pankreassekretes erfolgt über eine laterale Pankreatikojejunostomie nach Anlage einer latero-lateralen Roux-Y- Schlinge. Die gastroduodenalen Passage und der Gallefluss bleiben gewahrt (siehe Abb. 3 und 4).

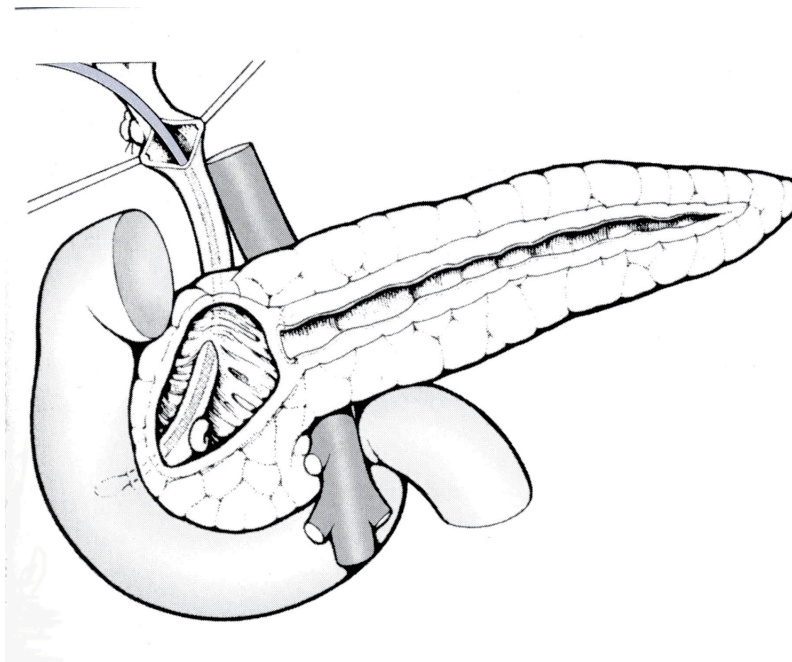


Abb. 3: Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey (15).

Resektion des über den Pankreasgängen liegenden Gewebes. Sonde im Gallengang.

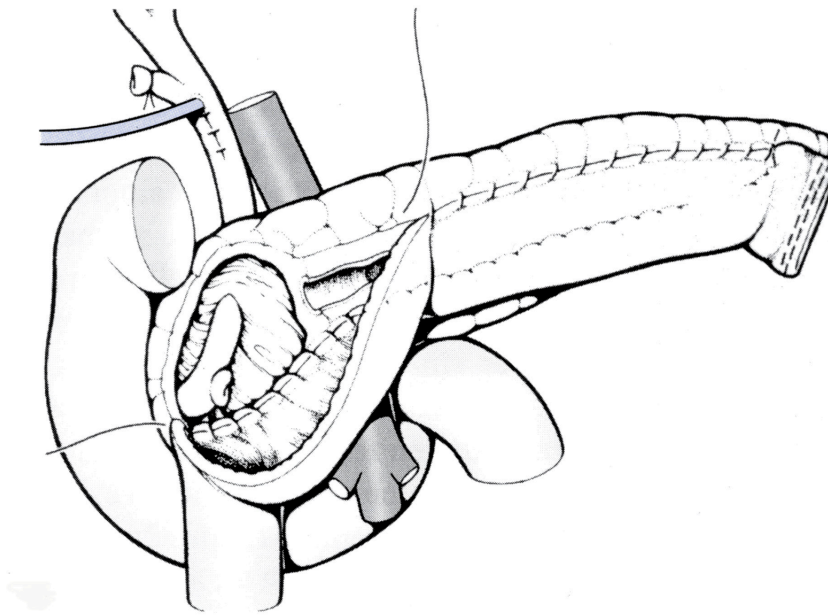


Abb. 4: Die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey (15)  
anschließende Pankreatikojejunostomie



## 2.2. Lebensqualität

### **Fragenbogen zur Lebensqualität der „ European Organisation for Research and Treatment of Cancer „ (EORTC)**

Der 1984 konzipierte und 1989 in der Form EORTC-QLQ 30 benannte Selbsteinschätzungsfragebogen gliedert sich in einen allgemeinen (core questionnaire) und einen speziellen (Modul) Fragebogenteil.

Insgesamt umfasst der Fragebogen der EORTC 50 Fragen, die sich auf neun Subskalen und weitere Einzelfragen unterteilen (siehe 8. Anhang).

Im allgemeinen Teil sollen krankheitsunspezifische, im Modulteil krankheitsspezifische Symptome der jeweiligen Krebserkrankung erfasst werden.

Dieser Fragebogen wurde ausschließlich an Krebserkrankten validiert.

Eine revidierte Fassung des Fragebogens liegt seit 1993 vor (1).

1995 wurde der EORTC Lebensqualität-Fragebogen für Patienten mit chronischer Pankreatitis validiert (22).

Dies ist möglich, da die Symptome von Patienten mit chronischer Pankreatitis denen von Patienten mit einem Pankreaskarzinom oft gleichen, z.B. schwere Schmerzzustände, Gewichtsverlust, Appetitverlust, wiederholtes Erbrechen und Ikterus.

Zunächst werden 30 allgemeine, unspezifische Fragen aufgelistet:

Die Punkte 1- 5 erfragen den allgemeinen physischen Zustand, die Punkte 6 und 7 die generelle Arbeitsfähigkeit.

Die Punkte 8-19 erfassen die Krankheitssymptome, die Punkte 20 und 25 die kognitive Belastung, die Punkte 21-24 die emotionale Funktion, die Punkte 26 und 27 die soziale Funktion.

Punkt 28 beinhaltet die finanzielle Situation. Eine globale Einschätzung der Lebensqualität erfolgt mittels der Punkte 29 und 30.

Danach folgen 20 Pankreas-spezifische Fragen.

Die Punkte 31–44 erfassen die krankheitsspezifischen Symptome.

Mit den Punkten 45–49 wird die Belastung durch die Behandlung erfragt.

Punkt 50 erfragt Hoffnung und Zuversicht.

Die Skala der Antwortmöglichkeiten beträgt 1 bis 2 für die Punkte 1–7 und 1 bis 4 für die Punkte 8 – 28 sowie 31 – 46 und 1 bis 7 für die Punkte 29, 30, 47 und 50. Punkt 48 und 49 erlauben offene Antworten.

Jede Antwortmöglichkeit wurde linear transformiert in eine 0 bis 100 Punkte umfassende Skala. In den Tabellen werden die Mediane aufgeführt.

### 2.3. Randomisation und statistische Analyse

Die Ergebnisse parametrischer Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben.

Nicht-parametrische, nicht-stete Daten sind als Median angegeben.

Für die prä- frühpostoperative Untersuchung wurde eine natürliche Datenverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe des Student-t-Tests, des Wilcoxon-Rank-Tests, des Fischer-Exakt-Tests oder des Mann-Whitney-Tests berechnet. Das Signifikanz-Niveau wurde bei  $p < 0.05$  festgelegt.

Für die statistische Analyse der spätpostoperativen Untersuchung wurde SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago IL) verwendet. Die erzielten Punkte für Lebens- und Schmerzqualität wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und die berufliche Rehabilitation der beiden Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Langzeitmortalität

Unmittelbar postoperativ verstarb ein Patient, so dass 60 Patienten zur Langzeitanalyse zur Verfügung standen.

3 Patienten konnten nicht erreicht werden (lost to follow-up).

Von den 57 Patienten, die im Median 7 Jahre postoperativ zur Verfügung standen, waren 10 Patienten (n=4 PPPD / n=6 Frey) verstorben (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Mortalität

Operationsverfahren	n	Geschlecht	Todesursache
PPPD (n =30)	4	m	unklar
		m	unklar
		w	Dekomp. Leberzirrhose
		m	Plasmozytom
Drainage (n= 30)	6	m	Herzinfarkt
		m	Alkoholvergiftung
		w	Pneumonie
		w	unbekannt
		m	Mundboden Ca
		m	unbekannt

Obwohl bei vier Patienten die Todesursache nicht herausgefunden werden konnte, lag bei den übrigen sechs keine Pankreatitis bedingte Todesursache vor.

Die Pankreatitis-assoziierte Mortalität betrug in beiden Gruppen 0 %.

Vielmehr verstarben die Patienten an den Folgen ihres Lebenswandels an den Folgen chronischen Nikotin- und Alkoholabusus.

### **3.2. Langzeitmorbidity**

Bei insgesamt 2 Patienten wurde im Verlauf der sieben Jahre die Indikation zu einer erneuten Intervention gestellt.

Beide Patienten befanden sich in der Gruppe der Drainage-Operierten (Frey).

Bei dem ersten Patient entwickelte sich eine distale Gallengangsstenose mit einem Ikterus. Der Patient verweigerte eine erneute Operation und wird seit dieser Zeit regelmäßig endoskopisch betreut.

Die distale Gallenwegsstenose wird durch endoskopische Gallenwegsdrainage mittels Gallengangsprothese behandelt, welche regelmäßig gewechselt wird.

Der zweite Patient entwickelte im Verlauf ebenfalls eine Gallengangsstenose. Er wurde im Verlauf nach 2 Jahren re-operiert (biliodigestive Anastomose) und ist seitdem beschwerdefrei.

### 3.3. Verlauf der exokrinen Pankreasfunktion

#### Prä- und frühe postoperative Untersuchung der Pankreasfunktion (66)

Präoperativ lag bei 40 % der Resektions-Gruppe (PPPD) und bei 45 % der Drainage-Gruppe (Frey) eine normale oder ausreichende exokrine Pankreasfunktion vor. Die exokrine Pankreasfunktion wurde mittels Elastasegehalt im Stuhl und durch den Pankreolauryltest bestimmt.

Postoperativ lag eine exokrine Insuffizienz in der Resektions-Gruppe (PPPD) bei

83 % und in der Drainage-Gruppe bei 58 % vor (66).

Alle Patienten mit nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz erhielten eine Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen.

#### Exokrine Pankreasfunktion im Langzeit Follow-up

Fast alle Patienten in beiden Gruppen hatten eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

In der Resektionsgruppe (PPPD) lag bei 96 % der Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor. In der Drainagegruppe (Frey) lag die Rate der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei 86 % (siehe Tabelle 3).

#### Tabelle 3 :

Exokrine Pankreasinsuffizienz prä-, postoperativ (66) und im Langzeit Follow-up: Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)

	präoperativ	postoperativ	Late Follow-up
Resektion (PPPD)	60 %	83 %	96 %
Drainage (Frey)	55 %	58 %	86 %

Zusätzlich wurde der Schmerzscore als Hauptzielparameter zwischen Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und normaler exokriner Pankreasfunktion verglichen (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:**

Langzeitergebnisse der Schmerzskalen (median und range) mit exokriner Pankreasinsuffizienz und Normalfunktion im Vergleich

Kriterium	Exokrine Insuffizienz (n=40)	Normal (n=4)	p (Mann-Whitney-U)
Schmerz VAS	20 ( 0-100)	25 ( 0-50)	0,768
Anzahl der Schmerzattacken	25 (0-100)	12,5 (0-50)	0,595
Schmerzmedikation	0 (0-100)	0 ( 0-0 )	0,490
Arbeitsunfähigkeit	0 ( 0-100)	12,5 (0-25)	0,679
Total	72,5 (0-399)	50 ( 0-125)	0,768
Schmerzscore	18,125 ( 0-100)	12,5 (0-31)	0,768

Zwischen beiden Operationsverfahren wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die exokrine Pankreasfunktion festgestellt.

### **3.4. Verlauf der endokrinen Pankreasfunktion**

#### **prä- und frühe postoperative Daten der endokrinen Pankreasfunktion (66)**

Präoperativ hatten 29 % der Patienten der Resektionsgruppe (PPPD) und 26 % Patienten der Drainage-Gruppe (Frey) einen insulinabhängigen Diabetes mellitus. 24 Patienten ( jeweils 12 in jeder Gruppe ) hatten einen latenten Diabetes gemäß oralem Glukose Toleranztest.

Postoperativ verschlechterte sich in der Resektions-Gruppe die diabetische Stoffwechsellage bei 3 Patienten mit der Folge, dass postoperativ eine Insulintherapie nötig wurde.

Bei den verbleibenden Patienten mit einem manifestem Diabetes mellitus blieb die Stoffwechsellage unverändert.

Eine postoperative Verschlechterung der Glukose-Toleranz wurde bei 5 der 20 Patienten mit präoperativ normaler Glukose-Toleranz dokumentiert, davon 3 von 10 in der Resektions- und 2 von 10 in der Drainage-Gruppe.

#### **Langzeit Follow-up Ergebnisse der endokrinen Pankreasfunktion (Tab. 5)**

Die Rate der Patienten, die an einem pankreopriven Diabetes mellitus litten war in der Drainage-Gruppe (Frey) mit 59 % gering niedriger als in der Resektions-Gruppe (PPPD) 65 %. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Drei Patienten der Drainage-Gruppe erschienen nicht in der Ambulanz oder bei ihrem Hausarzt, um ihre endo- und exokrine Pankreasfunktion untersuchen zu lassen. Zwei waren bereits Diabetiker unter Insulintherapie.

Aus diesem Grund ist die untersuchte Gruppe kleiner (21 anstatt 24 in Bezug auf die exokrine und 23 anstatt 24 in Bezug auf die endokrine Insuffizienz).



**Tabelle 5:**

Endokrine Pankreasinsuffizienz (manifeste insulinpflichtige Diabetes mellitus) prä-, postoperativ (66) und im Langzeit Follow-up Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)

	präoperativ	postoperativ	Langzeit Follow-up
Resektion (PPPD)	29%	50 %	65 %
Drainage (Frey)	26 %	38 %	59 %

Die Schmerzscore der Patienten mit Diabetes mellitus und normaler endokriner Funktion wurden miteinander verglichen.

**Tabelle 6 :**

Langzeitergebnisse der Schmerzskaalen (median und range) mit Diabetes mellitus und normaler endokriner Pankreasfunktion im Vergleich

Kriterium	Diabetes (n=28)	Normal (n=17)	p (Mann-Whitney-U)
Schmerz VAS	22,5 ( 0-100)	0 (0-100)	0,322
Anzahl der Schmerzattacken	25 (0-100)	0 (0-75)	0,228
Schmerzmedikation	0 (0-100)	0 ( 0-15)	0,261
Arbeitsunfähigkeit	0 ( 0-100)	0 ( 0-25)	0,814
Total	72,5(0-399)	20 (0-185)	0,410
Schmerzscore	19,375 (0-100)	5 (0-46)	0,311

Zwischen beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schmerzscore.

### 3.5. Lebensqualität

Alle angeschriebenen Patienten haben den Fragebogen beantwortet und zurückgesandt. Lediglich ein Patient weigerte sich, Fragen in Bezug auf seine derzeitige Lebenssituation und -qualität zu beantworten, gab aber zu den übrigen Fragen Auskunft.

In dem nachuntersuchten Patientenkollektiv fand sich kein Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität zwischen der Resektions- (PPPD) und der Drainagegruppe (Frey).

**Tabelle 7:** Langzeitergebnisse Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität: Resektion (PPPD) versus Drainage (Frey)

Funktion (a)	Frage (b)	PPPD (n=23)	Frey (n=23)	p (Mann-Whitney-U)
Körperliche Verfassung	1-5	100 (0-100)	100 (0-100)	0,77
Arbeitsfähigkeit	6,7	50 (0-100)	100 (0-100)	0,363
Geistige Leistung	20-25	100 (0-100)	83,3 (0-100)	0,187
Emotionale Verfassung	21-24	83,3 (0-100)	66,6 (0-100)	0,365
Soziale Funktionen	26-27	83,3 (0-100)	66,65 (0-100)	0,535
Gesamte Lebensqualität	29-30	50 (0-100)	58,35 (0-83)	0,974

a Zahlenränge von 1 bis 100

b Zahlen beziehen sich auf die Frage im Quality of Life Questionnaire (1)

Vergleicht man die Lebensqualitätsscores und die Schmerzscores mit dem Chi-Square Test fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 8 :**

Langzeitergebnisse der Symptomskalen zur Erfassung der Lebensqualität:  
Resektion (PPPD) versus Drainage (Frey)

Symptom	Frage	PPPD (n=23)	Frey (n=23)	p(Mann-Whitney-U)
Müdigkeit	10,12,18	66,6 (0-100)	33,3 (0-100)	0,53
Übelkeit/ Erbrechen	14,15	0 (0-100)	0 (0-100)	0,57
Schmerzen	9,19,38,41-46	0 (0-100)	0 (0-100)	0,191
Appetitverlust	13,19	0 (0-100)	0 (0-100)	0,656
Luftnot	8	0 (0-67)	0 (0-100)	0,435
Schlafstörungen	11	66,6 (0-100)	33,3 (0-100)	0,701
Verstopfung	16	0 (0-100)	0 (0-67)	0,147
Durchfall	17	33,3 (0-100)	0 (0-100)	0,111
Finanzielle Belastungen	28	0 (0-100)	33,3 (0-100)	0,368
Gewichtsverlust	33	33,3 (0-100)	0 (0-100)	0,058
Fieber/ Schüttelfrost	34	0 (0-33)	0 (0-100)	0,096
Gelbsucht	35	0 (0)	0 (0-67)	0,153
Blähungen	36	0 (0-100)	33,3 (0-100)	0,326
Durst	37	66,6 (0-100)	0 (0-100)	0,11
Juckreiz	40	0 (0-100)	0 (0-100)	0,312
Belastungen durch die Behandlung	47	50 (0-100)	50 (0-100)	0,203
Hoffnung und Zuversicht	50	83,4 (0-100)	66,7 (0-100)	0,146

Bei 87% (26 von 30) der Patienten der Resektions-Gruppe kam es bis zur Nachuntersuchung zu einem Rückgang der Symptome.

In der Drainage-Gruppe war das bei 90% (28 von 31) der Patienten der Fall. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

### **3.6. Fortgesetzter Alkoholkonsum**

In der Befragung gaben insgesamt 11 Patienten einen regelmäßigen Alkoholkonsum von mehr als 12 g/tgl. an. In der Resektionsgruppe (PPPD) waren es 6; in der Drainagegruppe (Frey) 5 Patienten.

Im Vergleich der Schmerzangaben zwischen Alkoholkonsumenten und Alkoholabstinenten ergaben sich in beiden Subgruppen keine Unterschiede in Bezug auf die einzelnen Schmerzfragen oder die Gesamtsumme der Schmerzen.

Auch in Bezug auf andere Symptome oder Funktionen in Hinblick auf die Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit fortgesetztem Alkoholkonsum oder Alkoholkarenz.

Lediglich die Symptome Schlaflosigkeit und finanzielle Situation zeigte einen Unterschied zwischen Alkoholkonsumenten und Patienten, die keinen Alkohol mehr tranken.

Patienten mit fortgesetztem Alkoholkonsum hatten vermehrt Schlafstörungen: Alkohol: 100 (0-100) vs. kein Alkohol 33,3 (0-100);  $p=0,011$  und vermehrte Schwierigkeiten mit ihrer finanziellen Situation: Alkohol: 100 (0-100) vs. kein Alkohol 0 (0-100);  $p=0,009$ .

Der fortgesetzte Alkoholkonsum hatte keinen Einfluss auf die endo- oder exokrine Pankreasfunktion.

**Tabelle 9:**

Langzeitergebnisse der exo- und endokrinen Pankreasfunktion, pankreasbedingte Reoperation, berufliche Rehabilitation und kontinuierlicher Alkoholkonsum der Resektions- (PPPD) und Drainagegruppe (Frey) im Chi-Square Test

	PPPD (n=23)	Frey (n=23)	p (Chi-Square)
Pankreasbedingte Re-Operation	0/23	2/23	0,489
Exokrine Pankreasinsuffizienz	22/23	18/21	0,335
Endokrine Pankreasinsuffizienz	15/23	13/22	0,672
Berufliche Rehabilitation	9/23	10/23	0,765
Kontinuierlicher Alkoholkonsum	6/23	5/23	0,73

**Tabelle 10 :**

Langzeitergebnisse der Schmerzskalen (median und range) Alkoholkonsumenten und Alkoholabstinenten im Vergleich; ein Alkoholabstinenter hat die Schmerzfragen nicht ausgefüllt

Kriterium	Alkohol (n=11)	Abstinent (n=35)	p (Mann-Whitney-U)
Schmerz VAS	40 ( 0-100)	20 ( 0-100)	0,346
Anzahl der Schmerzattacken	50 ( 0-75)	25 (0-100)	0,175
Schmerzmedikation	0 ( 0 -15)	0 (0-100)	0,476
Arbeitsunfähigkeit	0 (0-50)	0 (0-100)	0,685
Total	100 ( 0-230)	25 (0-399)	0,167
Schmerzscore	25 ( 0-58)	11,25 ( 0-100)	0,201

### 3.7. Berufliche Rehabilitation

Arbeitsunfähigkeit während der letzten 6 Monate bestand präoperativ in der Resektionsgruppe (PPPD) für 80 % der und in der Drainagegruppe (Frey) für 84 %.

Postoperativ erlangten 43 % in der Resektionsgruppe (PPPD) und 68 % in der Drainage-Gruppe wieder die berufliche Erwerbsfähigkeit oder ein normales körperliches Leistungsniveau ( $p < 0,05$ ).

Im Nachbeobachtungszeitraum war die Zahl der Erwerbstätigen in der Resektionsgruppe (PPPD) auf 39 % gesunken.

In der Drainagegruppe standen 43 % noch im Erwerbsleben.

60 % der Patienten standen nicht mehr im Erwerbsleben.

52 % waren berentet oder frühberentet, die übrigen 8 % waren arbeitslos (Resektion (PPPD) 3 Arbeitslose / Drainage (Frey) 1 Arbeitsloser).

**Tabelle 11:** Prozentzahl der Erwerbstätigen prä-, post (38) und Langzeit Follow-up: Resektionsgruppe und Drainagegruppe im Vergleich

Berufliche Rehabilitation	präoperativ	postoperativ	Langzeit Follow-up
Resektion (PPPD)	20 %	43 %	39 %
Drainage (Frey)	16 %	68 %	43 %

### 3.8. Schmerzanalyse

Die Schmerzanalyse wurde mit Hilfe eines definierten Schmerzscore, der die Häufigkeiten der Schmerzattacken (siehe Tab. 12.1), eine visuelle Schmerzanalogska (VAS/siehe Tabelle 12.2), den Analgetikaverbrauch in Morphinäquivalenten (siehe Tabelle 12.3) und die Zeit der schmerzbedingten Arbeitsunfähigkeit einschließt (siehe Tabelle 12.4), durchgeführt.

**Tabelle 12.1. Schmerzhäufigkeit**

Anzahl der Schmerzattacken	Punkte
dauerhaft (täglich)	100
mehrmals in der Woche	75
mehrmals im Monat	50
mehrmals im Jahr	25
nie	0

**Tabelle 12.2. VAS (Visuelle Schmerzanalogska)**

Keine Schmerzen	Maximale Schmerzen
-----	
0 Punkte	100 Punkte
50 Punkte	

**Tabelle 12.3. Analgetische Medikation (rel. analgetische Potenz von Morphin)**

Analgetikum	Punkte
Morphium	100
Budrenorphin	80
Pethidin	20
Tramadol	15
Metamizol	3
Acetylsalicylsäure	1

**Tabelle 12.4. Arbeitsunfähigkeit**

Zeit	Punkte
Permanent	100
weniger als ein Jahr	75
weniger als ein Monat	50
weniger als eine Woche	25
keine Arbeitsunfähigkeit	0



Früh-postoperativ war es in der Resektions-Gruppe (PPPD) in 87 % zu einem Rückgang der Schmerzen gekommen. In der Drainage-Gruppe (Frey) lag der Anteil der Schmerzfreiheit mit 90 % annähernd gleich hoch.

Postoperativ bestand kein signifikanter Unterschied beider Operationsverfahren in Bezug auf Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Beide Verfahren wiesen eine hohe Verbesserung der Schmerzsymptomatik auf.

**Tabelle 13:**

Schmerzscore prä-, postop. (66) und Late Follow-up (Median und Range)  
Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)

	PPPD Präop.	PPPD Postop.	PPPD Langzeit Follow- up	Frey Präop.	Frey Postop.	Frey Langzeit Follow- up
VAS	85	10	25	81	12	20
Schmerzhäufig	75	12,5	25	75	12,5	25
Schmerzmed.	20	0	0	17	0	0
Arbeitsunf.	75	50	0	75	0	0
Schmerzscore	63	18,1	18,75	62	6,1	17,5

Sieben Jahre postoperativ bestätigten sich die anhaltend hohe Schmerzfreiheit in beiden Gruppen.

## 4. Diskussion

### 4.1. Historisches

Die ersten Anatomen, die menschliche Leichen systematisch untersuchten, waren Herophilos und Erasistratos im dritten vorchristlichen Jahrhundert. Beide beschrieben das Pankreas. *Pan-kreas* bedeutet im Griechischen „ ganz aus Fleisch, später wurde es als „das schöne Fleisch“ bezeichnet und galt als Inbegriff der menschlichen Drüse.

Im Mittelalter betrachtete man das Pankreas u.a. als Ruhekissen oder Polster für den Magen, damit dieser nicht auf der harten Wirbelsäule läge.

Andere dachten es wäre ein Schwamm, der gemäß der Säftelehre Galens die Galle zur Leber weiterleite.

1642 entdeckte und beschrieb Johann Wirsüng in Padua als erster den Pankreasgang beim Menschen (Abb.5), ein Jahr später fiel er 43 jährig einem Meuchelmord zum Opfer.

Die Papilla duodenalis beschrieb Abraham Vater 1720 in Wittenberg.

In Venedig erkannte Giovanni Santorini 1742 den Pankreasnebengang. Ihren deutschen Namen „Bauchspeicheldrüse“ erhielt das Pankreas durch den Frankfurter Samuel Sömmering.

Die chronische Pankreatitis wurde 1946 erstmals von Comfort (38) als eigenständiges Krankheitsbild vorgestellt.

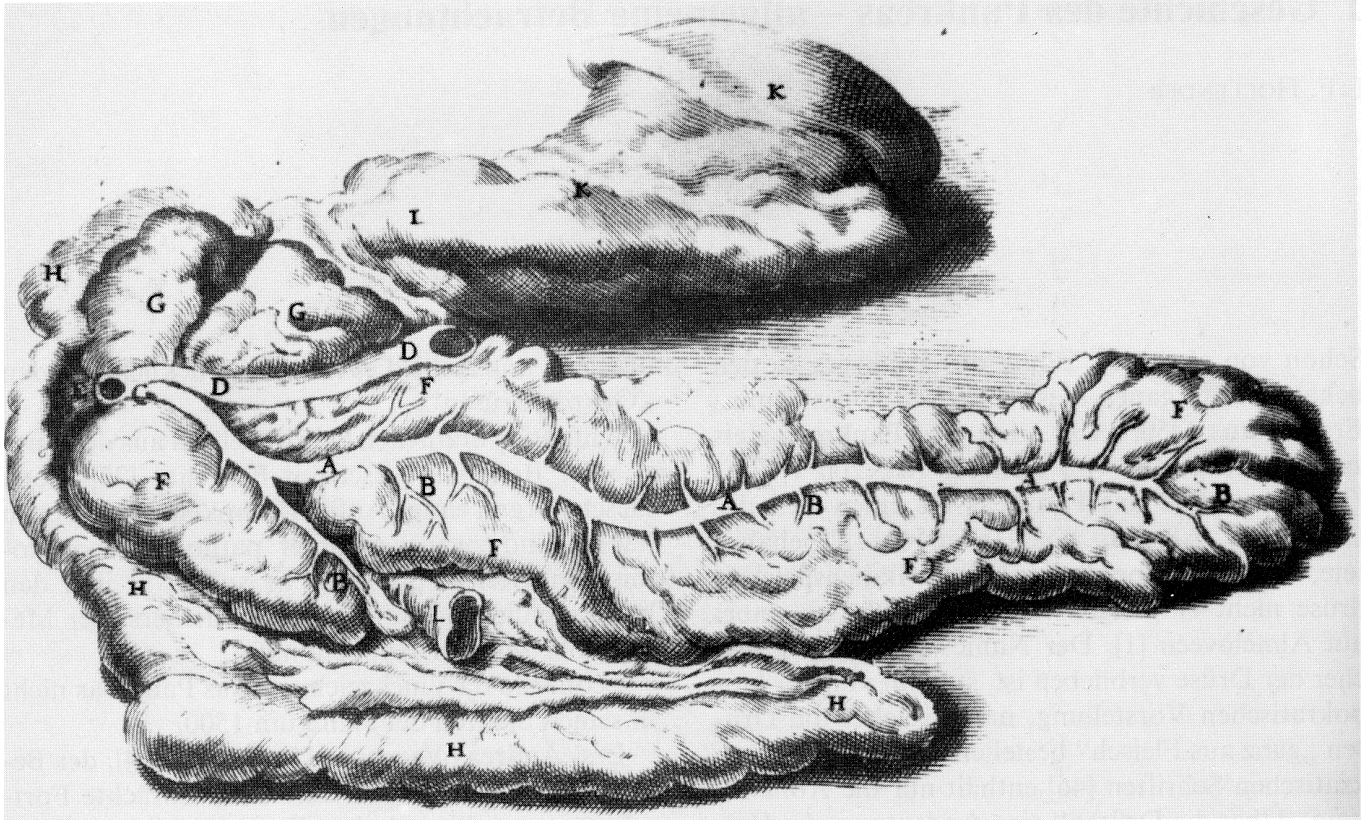


Abb. 5 : Historische Pankreasdarstellung in einem Stich nach einer Zeichnung Wirsiings

## **4.2. Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und soziale Auswirkungen der chronischen Pankreatitis**

Laut der Kopenhagener Pankreas Studie (126) liegt die Inzidenz der chronischen Pankreatitis bei ca. 8,2 /100000 Einwohner, die Prävalenz in der westlichen Welt beträgt 27,4 pro 100000 Einwohner. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Die Erkrankung tritt meist um die vierte Lebensdekade auf und führt durch ihren schmerzhaften Charakter mit rezidivierenden Schüben bei den überwiegend jungen Patienten zu sozioökonomischen Problemen im privaten, sozialen und beruflichem Bereich (84,85).

Die Berner Arbeitsgruppe um Ammann beobachtete über einen Zeitraum von 11 Jahren eine Zunahme der Arbeitslosigkeit von 3% auf 15%, der Anteil der Berentung nahm von 3 auf 25 % zu (7).

Miyake berichtete, dass 71 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis arbeiteten. Die Patienten, die unter Arbeitslosigkeit litten, betrieben weiterhin einen Alkoholabusus (98).

Thorsgaard Pedersen (126) berichtete in seiner Kopenhagener Studie über eine Abnahme der Arbeitsfähigkeit: nach einem Median von 5 Jahren arbeiteten nur noch 15 von den überlebenden 38 Patienten (40 %).

50 % der Patienten mit Alkohol bedingter chronischer Pankreatitis versterben nach 15 bis 20 Jahren (84, 85,90).

Die Patienten versterben durchschnittlich im Alter von 54 Jahren (5).

Die Mortalität ist in 80 % der Fälle nicht mir der chronischen Pankreatitis und deren Komplikationen bedingt, sondern durch den Lebenswandel der Patienten.

Häufige Todesursachen sind extrapankreatische Krebserkrankungen, Herzinfarkte oder plötzlicher Herztod als Folgen des Nikotinabusus. Als Folgen des Alkoholabusus versterben die Patienten vermehrt an schweren Infektionen, gastrointestinalen Blutungen, Selbstmord oder Lebererkrankungen (5).

### 4.3. Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis kann in zwei Gruppen unterteilt werden:

in die durch Alkohol induzierte Form der chronischen Pankreatitis und chronische Pankreatitiden, die nicht durch Alkohol verursacht wurden.

Die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis stellt mit 80 % in den Ländern der westlichen Welt ein langjähriger und ausgeprägter Alkoholabusus dar. Ein jahrelanger Alkoholkonsum von mehr als 80 g täglich (2 Liter Bier oder 80 g Alkohol in Form von Wein und Spirituosen) wird für 2/3 der Krankheitsfälle verantwortlich gemacht (85). Andere Ursachen sind selten. Überwiegend betroffen sind Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 35 und 45 Lebensjahr (85).

Die Azinuszellen des Pankreas sind nach neusten Erkenntnissen in der Lage Alkohol zu metabolisieren. Alkohol wird über die Alkoholdehydrogenase und Cytochrom P 450 E2 oxidiert (146).

Alkohol und dessen Stoffwechselmetaboliten schädigen direkt die Azinuszelle und sind in der Lage, mit Kofaktoren das gesamte Organ zu schädigen (10). Stellare Zellen sind bei der chronischen Pankreatitis vermehrt. Sie können die Aktivität der Alkoholdehydrogenase reduzieren und somit zur Schädigung der Drüse beitragen (146).

Eine Hypersekretion von Proteinen bei nicht gesteigerter Flüssigkeits- und Bikarbonatsekretion führt zu einer Ausfällung von Proteinpräzipitaten in den Pankreasgängen. Die Reaktion der Proteinpräzipitate mit dem im Pankreassekret enthaltenen Calciumkarbonat hat die Bildung von Pankreassteinen zur Folge (121).

Rezidivierende Entzündungen führen zu Nekrosen, konsekutive Reparationsmechanismen zu narbigen Pankreasgangstrikturen und Fibrosen. Sowohl Pankreasgangstrikturen als auch intraduktale Steine bewirken eine Drucksteigerung im Pankreasgangsystem.

Diese duktale Hypertension wird als einer der möglichen Ursachen der Schmerzentstehung bei der chronischen Pankreatitis diskutiert (25, 26,27).

In ca. 10 bis 20 % der Fälle kann die Ursache einer chronischen Pankreatitis nicht geklärt werden.

Diese so genannte idiopathische Pankreatitis erfolgt nach dem sicheren Ausschluss anderer auslösender Faktoren und stellt eine gegenüber der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis eigene Entität dar (86).

Es gibt eine zweigipfelige Erscheinungsform der idiopathischen Pankreatitis.

Die juvenile Form tritt zwischen dem 12 und 25 Lebensjahr meist mit sehr starken Bauchschmerzen und nur wenigen Verkalkungen auf.

Verkalkungen, exo- und endokrine Insuffizienz entwickeln sich langsamer als bei der senilen Form der idiopathischen oder der alkoholisch bedingten chronischen Pankreatitis. Im Vordergrund stehen die starken Bauchschmerzen der jungen Patienten. Die senile Form tritt zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr meist schmerzlos mit den Symptomen der Pankreasinsuffizienz (exokrine Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreasverkalkungen) auf.

Die Geschlechterverteilung ist im Gegensatz zur alkoholinduzierten Form der chronischen Pankreatitis gleich. Pfützer et al. (102) identifizierten eine SPINK 1 Mutation in über 50 % der Fälle mit idiopathischer Pankreatitis. 87 % der Patienten mit SPINK 1 Mutation entwickeln eine Pankreatitis vor dem 20 Lebensjahr. Das SPINK 1 Protein dient als erste Schutzbarriere der intrapankreatischen Freisetzung von Trypsinogen zu Trypsin.

Die hereditäre Pankreatitis ist ein seltenes Krankheitsbild, das durch einen chronischen, oft schubweise rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet ist.

Die Patienten erkranken in der Regel früh (80% vor dem 20. Lebensjahr) mit starken, rezidivierenden Schüben. Die Karzinomrate im Verlauf ist erhöht.

Genetisch liegt ein autosomal dominanter Vererbungsmodus mit ca. 80 %iger Penetration vor.

Whitcomb wies 1995 erstmalig eine Mutatation am Trypsinogen-Gen nach (142). Der verantwortliche Genort für die hereditäre Pankreatitis liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (7q35).

Diese Punktmutation R122H führt zu einem Austausch der Aminosäure Arginin gegen Histidin an der Position 122 des Gens.

Nach den gegenwärtigen Vorstellungen wird durch diese Mutation die pathologische Aktivierung von Trypsinogen erleichtert und andererseits die Inaktivierung von intrapankreatisch aktiviertem Trypsin blockiert (125).

Die Autoimmunpankreatitis ist histologisch charakterisiert durch duktale und periduktale Infiltrationen von Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten (80). Zu den diagnostischen Kriterien zählen: die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Zirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sjögren Syndrom); erhöhte Autoantikörper (ANA, AMA, ASMA), erhöhtes IgG und erhöhte Gammaglobuline; pathologische Pankreasmorphologie und das Ansprechen auf Steroide.

Als rezidivierende schwere akute Pankreatitis werden postnekrotische, schwere und rezidivierende Verläufe der akuten Pankreatitis, Pankreatitiden bei Vaskulitiden und Ischämie nach Bestrahlung zusammengefasst.

Als obstruktive Form der chronischen Pankreatitis bezeichnet man Verlaufsformen, die über eine Abflussstörung des Pankreassekretes meistens im Bereich der Papille (Papillensklerose, Sphincter-Oddi Dysfunktion), bei Pankreas divisum oder durch einen Tumor über akute Pankreatitiden zu einer chronischen Pankreatitis führen. Nach Beseitigung der Abflussstörung kann die chronische Pankreatitis sich in einigen Fällen zurückbilden.

Ätiologische Faktoren der chronischen Pankreatitis TIGAR-O Klassifikation (47)
<b>Toxisch-metabolisch:</b> Alkohol, Nikotinabusus, Hypertriglyceridämie Hyperkalziämie, Medikamente
<b>Idiopathisch:</b> juvenile und senile Form, tropische Form, andere
<b>Genetisch:</b> autosomal-dominant (Mutation Trypsinogen-Gen) und rezessive (CFTR, SPINK 1) Mutationen
<b>Autoimmun:</b> Isoliert oder assoziiert mit Autoimmunsyndromen (CED, Colitis ulz. PSC, PBC, Sjögren-Syndrom)
<b>Rezidivierende schwere akute Pankreatitis:</b> Postnekrotisch, wiederholte akute Schübe
<b>Obstruktiv:</b> Pankreas divisum, Sphincter Oddi Dysfunktion, Pankreastumor, Papillenstenose

#### **4.4. Pathogenese der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis**

Die Pathogenese der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis ist bis heute unzureichend geklärt. In der Vergangenheit sind unterschiedliche Hypothesen zur Entwicklung der chronischen Pankreatitis unter Alkoholeinfluss postuliert worden. Diskutiert werden eine Pankreasgangobstruktion mit duktaler und parenchymatöser Druckerhöhung (25,26) im Sinne eines Pankreaskompartiment-Syndroms, fokale Entzündungen und perineurale Vernarbungen (23,24).

Eine genaue Analyse zeigt jedoch, dass keine dieser Hypothesen eine vollständige Erklärung für das Schmerzsyndrom der chronischen Pankreatitis liefern kann (26, 63, 90, 92, 100,103,143).

Sicher scheint zu sein, dass es sich bei der Schmerzentstehung um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem mehrere Pathomechanismen ineinander greifen.

Zu den extrapankreatischen Schmerzursachen gehören Gallengangs- und Duodenalstenose, die häufig durch entzündliche Vergrößerungen des Pankreaskopfes bedingt sind (83,84).

Weitere extrapankreatische Schmerzursachen stellen begleitende Ulzera ventrikuli oder duodeni dar.

Die chronische Pankreatitis ist durch wiederkehrende akute entzündliche Schübe gekennzeichnet. Der akute Schub auf dem Boden der chronischen Erkrankung ist durch erhöhte Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) im Serum, durch entzündliche Veränderungen, die sich morphologisch in den bildgebenden Verfahren darstellen und stärkste Schmerzen gekennzeichnet.

Es wird vermutet, dass entzündliche Prozesse und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Interleukine, etc.) zumindest für einen Teil der Schmerzen verantwortlich sind (80).



Ein erhöhter intrapankreatischer Druck sowohl im Pankreasgang als auch im Parenchym wird als mögliche Ursache in der Entstehung des Schmerzsyndroms bei der chronischen Pankreatitis vermutet (26,45).

Gangunregelmäßigkeiten durch Stenosen und Pankreasgangsteine können zur Erhöhung des intraduktalen Drucks beitragen (25,26), der sich über die Pankreasäste erster und zweiter Ordnung bis in das Pankreasparenchym fortpflanzt (Kompartmentsyndrom).

In frühen Stadien der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis lassen sich Eiweißpräzipitate in den Gängen und Azini des Pankreasgangsystems nachweisen (siehe Abb.6). Die Präzipitate verkalken im Verlauf und können Pankreasgangsteine, sog. Pankreatikolithen bilden. Diese Verkalkungen behindern den Abfluss des Pankreassekretes und schädigen über einen erhöhten Rückstau die Azinuszellen.

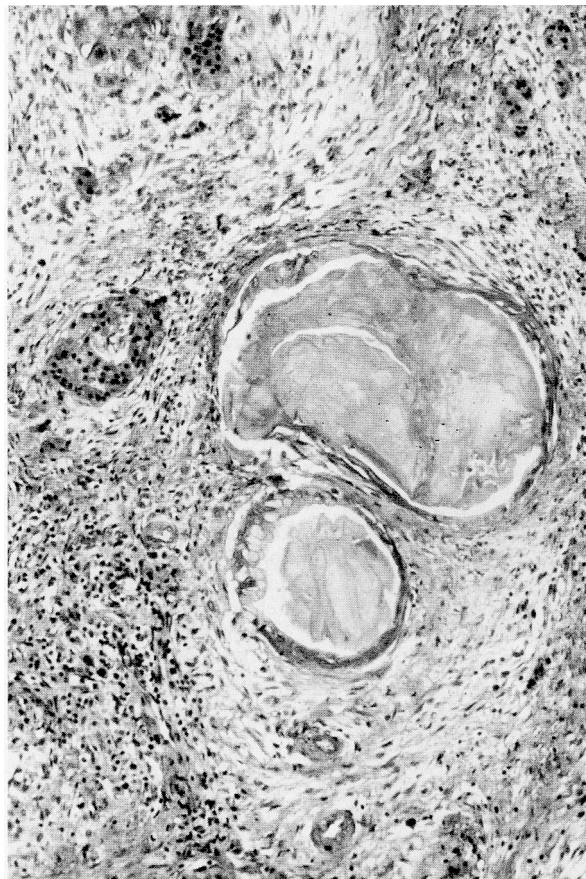


Abb. 6: Chronische Pankreatitis: Pankreasgänge mit verkalkenden Präzipitaten, Epitheldefekten und periduktulärer chronischer Entzündung. H&E, x125

Bradley (27) zeigte anhand von 19 Patienten mit einem dilatierten Pankreasgang eine deutliche Schmerzreduktion nach chirurgischer Drainage mittels Pankreatikojejunostomie.

In anderen Studien (63) wurde der Anteil der Patienten die nach einer Dekompressionsoperation wieder an Schmerzen litten mit 30 % angegeben.

Die Vorstellung, dass ein erhöhter Druck im Pankreasgangsystem bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zu Schmerzen führt, basieren im Wesentlichen auf drei Untersuchungen.

Die meisten Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis leiden, zeigen eine Erweiterung des Pankreasganges, die durch Ultraschall, CT, MR oder ERP (11) dargestellt werden kann und meist zur Diagnose der Erkrankung führen ( Abb.7).



Abb. 7: Idiopathische Pankreatitis bei einem 46 jährigen Patienten. Maximale Erweiterung des Ductus pancreaticus. Mobiles großes Konkrement im distalen Abschnitt des Korpusbereiches.

Zweitens: ein erhöhter Druck im Pankreassystem konnte nachgewiesen werden (26, 28,45).

Drittens: die Dekompression des erweiterten Pankreasganges führt, zumindest zeitweilig, zu einer Linderung der Schmerzen (24,26, 27).

Ein erhöhter Druck im Pankreasgang oder im Organ wurde unabhängig voneinander durch mehrere Autoren beschrieben (7, 26, 27, 28,45, 92).

Der intraduktale Druck im Pankreasgang bei Patienten ohne Pankreaserkrankung beträgt intraoperativ gemessen 7 mm Hg, endoskopisch mittels ERP gemessen zwischen 10 und 16 mm Hg (26, 45).

Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten intraduktal gemessene Druckwerte die mit 18 bis 48 mm Hg gegenüber den gesunden Patienten erhöht waren (100, 108).

Perineuritis: Es wird vermutet, dass der Schmerz bei der chronischen Pankreatitis durch die Fibrosierung des umliegenden Gewebes und der eingebetteten Nerven bedingt ist. Bockmann (23,24) und seine Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass es bei der chronischen Pankreatitis zu schwerwiegenden Veränderungen der Nerven kommt.

Sie verglichen Pankreata von Patienten mit chronischer Pankreatitis mit denen von Organspendern. Sie konnten zeigen, dass es bei der chronischen Pankreatitis zu einer signifikanten Vergrößerung der Nerven im Pankreas kommt.

Insbesondere fiel eine Zerstörung des Perineuriums auf, welches normalerweise aus 6 Schichten besteht.

Bei der chronischen Pankreatitis ist das Perineurium bis auf eine Schicht reduziert. Eine eventuelle Erklärung hierfür könnte die starke perineurale Entzündungsreaktion mit massenhaft vermehrten Granulozyten sein (siehe Abb. 8).

Die fehlende Abschirmung der Nerven gegenüber der Umgebung mit erhöhter Entzündungsaktivität könnte die Entstehung von Schmerzen eventl. mit erklären.

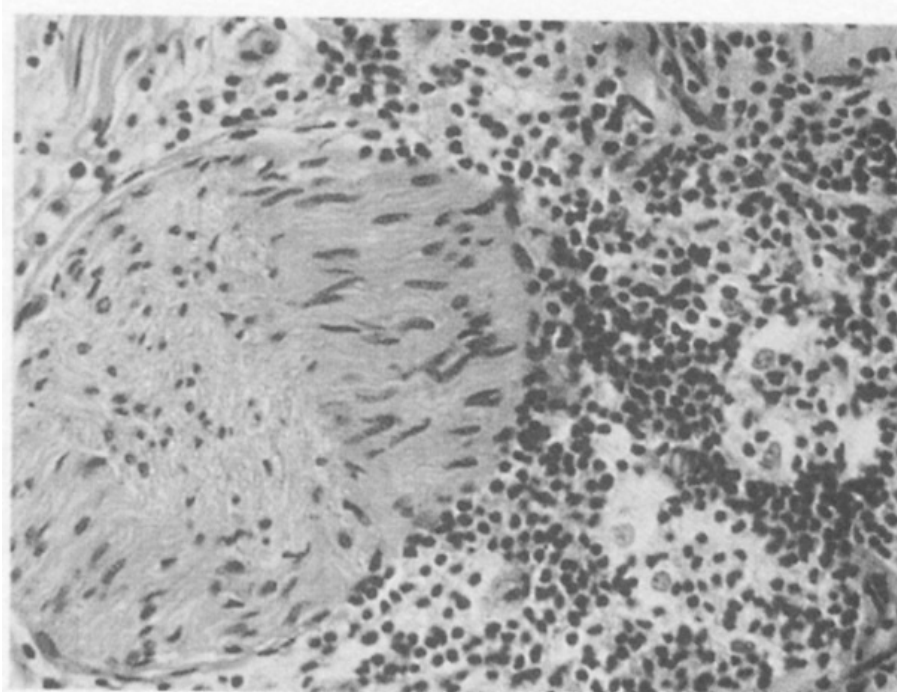


Abb. 8: Perineurale Infiltration durch Granulozyten bei chronischer Pankreatitis H &E x 150

Die Arbeitsgruppe um Büchler zeigte, dass die nervalen Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis unabhängig von der zugrunde liegenden Genese der chronischen Pankreatitis entstehen (55).

#### **4.5. Klinik der chronischen Pankreatitis**

Die chronische Pankreatitis ist eine dynamische Erkrankung, die durch rezidivierende Schübe und eine fortschreitende Zerstörung des Pankreas gekennzeichnet ist.

Nach einer subklinischen Phase unterschiedlicher Dauer kommt es meist zu rezidivierenden Schüben mit einem zunehmenden Funktionsverlust unter Entwicklung einer endo- und exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Die frühen Stadien der Erkrankung verursachen im Regelfall uncharakteristische Oberbauchschmerzen, die differentialdiagnostisch eine große Herausforderung darstellen.

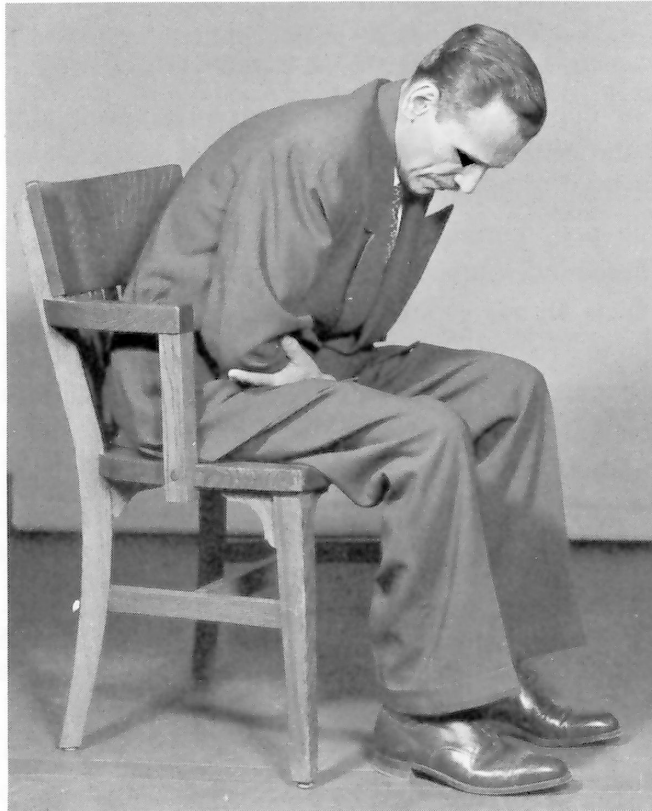
Die Annahme, dass mit fortdauernder Erkrankungsdauer sich eine Reduktion der Schmerzen durch ein „Ausbrennen“ des Organs einstellt hat sich in der Arbeit von Lankisch als falsch erwiesen: 65% der Patienten mit chronischer Pankreatitis erleiden nach einer Krankheitsdauer ca. 10 Jahren noch an Schmerzattacken (85). Dies deckt sich mit den Daten der japanischen Gruppe um Miyake (98).

Die chronische Pankreatitis kann laut der Schweizer Arbeitsgruppe um Ammann in mehrere Stadien eingeteilt werden (7):

Im Stadium I (präklinisches Stadium) bestehen bereits chronisch entzündliche Veränderungen des Organs ohne manifeste Symptome.

In Stadium II treten klinische Symptome mit rezidivierenden Schüben und sekundären Komplikationen zu Tage. Die klinischen Verläufe können individuell unterschiedlich sein. Einige Patienten beklagen ein chronisches Schmerzsyndrom und einen Krankheitsverlauf ohne akute Schübe; andere sind durch wiederkehrende akute Schübe von unterschiedlicher Dauer und in unterschiedlichen Abständen geplagt.

Als Komplikation der rezidivierenden Pankreatitisschübe treten häufig Pankreaspseudozysten mit unterschiedlicher Symptomatik je nach Lokalisation auf.



**Fig. 6-4.** Posture assumed by patient having pain of chronic pancreatitis.

Abb.9: Schmerzgebeugte Haltung bei chronischer Pankreatitis

Im Stadium III treten die Symptome des fortschreitenden Funktionsverlust in den Vordergrund: Gewichtsverlust infolge einer exokrinen Insuffizienz mit Steatorrhoe und Diarrhoen sowie Symptome des Diabetes mellitus mit vermehrter Infektanfälligkeit. 10 % der Patienten werden bei einem schmerzlosen Verlauf der chronischen Pankreatitis erst im Stadium III auffällig durch Gewichtsverlust infolge ausgeprägter Maldigestion.

#### 4.6. Diagnostik der chronischen Pankreatitis

Die Diagnostik der chronischen Pankreatitis erfolgt anhand der Anamnese, Serumdiagnostik (Amylase, Lipase im Serum, CRP) und bildgebender Verfahren, welche die morphologischen Veränderungen des erkrankten Pankreas zeigen

( Abb. 11).

Unter den bildgebenden Verfahren war die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP) der Goldstandard. Abbildung 10 zeigt eine normale Pankreatographie. In großen Studien wurde eine Sensitivität von 68 bis 100 % und eine Spezifität von 89 bis 100 % beschrieben (28, 37, 93).

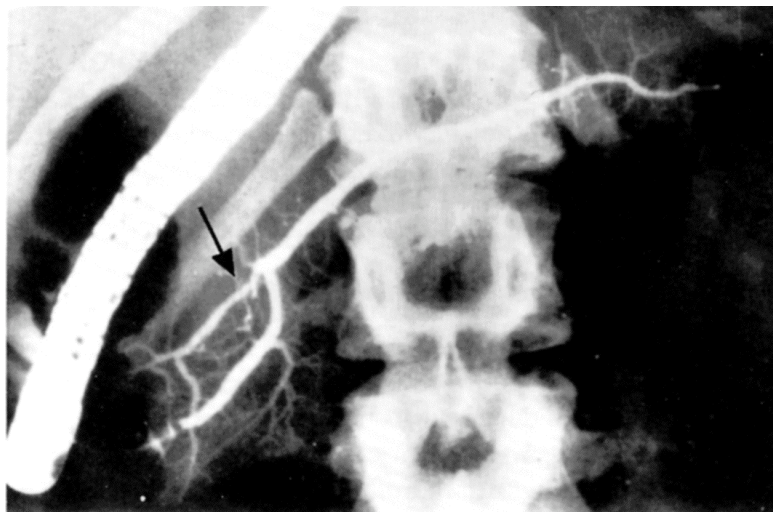


Abb. 10: Normale Pankreatikographie mit Darstellung von Ästen erster und zweiter Ordnung insbesondere im Kopfbereich des Pankreas. Abbildung des Ductus santorini (Pfeil), der kranial des Ductus Wirsungianus zum Duodenum verläuft

Die ERP ist im Gegensatz zum CT oder Sonogramm eine invasive Methode mit einer geringen Nebenwirkungsrate. In 3 bis 7 % der Fälle kann eine post-ERP Pankreatitis auftreten (114).

Veränderungen der Pankreasgangmorphologie (Pankreasgängerweiterungen, Stenosen des D. Wirsungianus, Gangabbrüche, intraduktale Konkremente) können mit der ERP dargestellt werden (siehe Abb. 11).



Abb. 11 Pankreatikogramm eines 62-jährigen Patienten mit chronisch destruierender Pankreatitis. Erweiterung des Lumens des Pankreasgangs, Kaliberschwankungen und Verplumpung der Seitenäste. 2 cm von der Papille entfernt findet sich ein Pankreasgangstein (schwarzer Pfeil).

Der Vorteil der ERP liegt in der Möglichkeit der therapeutischen Intervention wie Einlage eines Pankreasstents zur Überbrückung von Pankreasgangstrikturen (20, 114) oder der Entfernung von Pankreaskonkrementen (115). Nachteile bestehen in der möglichen Komplikationsrate, den Kosten und der Invasivität.

Mit Hilfe der Cambridge –Klassifikation (Tabelle 14) ist eine Einteilung der chronischen Pankreatitis anhand der Gangmorphologie möglich.

**Tabelle 14** : Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis

Bezeichnung	Hauptgang	Veränderte Seitenäste	Zusätzliche Merkmale
Normal	Normal	keine	
Fragliche chron. Pankreatitis	Normal	weniger als drei	
<b>Chronische Pankreatitis</b>			
Leichte Veränderungen	Normal	drei	
Mäßige Veränderungen	Abnormal	mehr als drei	
Starke Veränderungen	Abnormal	mehr als drei	Mindestens eine der folgenden Veränderungen: Große Höhle, Obstruktion, Füllungsdefekt, schwere Dilatation oder Füllungsdefekt



Die Schwere der Veränderungen nimmt in der Regel mit der Krankheitsdauer zu. Gangabbrüche oder Stenosen des Pankreas- und/oder distalen Gallenganges „double-duct sign“ sind Hinweise auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms.

In neuerer Zeit tritt die ERP als diagnostisches Verfahren in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis zurück. In fortgeschrittenen Stadien der chronischen Pankreatitis sind die morphologischen Veränderungen bereits durch nicht invasive Verfahren, wie Sonographie, CT und MR nachweisbar.

Im Frühstadium der chronischen Pankreatitis mit noch normalem Pankreatogramm oder beim „small duct disease“ ist die Endosonographie in der Diagnosestellung der ERP überlegen (73). Die ERP dient überwiegend der Intervention.

Die Magnet Resonanz Cholangio-Pankreatikographie und endoskopischer Ultraschall sind dabei, die ERCP als diagnostische Methode der Wahl zu ersetzen.

Pathognomonische Veränderungen sind:

- unregelmäßige Organkontur (Lobulierung)
- Dilatation und unregelmäßiger Verlauf des Pankreasganges
- Parenchymheterogenität (echoarme/echoreiche Areale)
- Zysten
- Verkalkungen

Der Vorteil der Computertomographie in der Bildgebung im Vergleich zur Sonographie liegt darin, dass die Untersuchung standardisiert durchgeführt wird und vom Untersucher unabhängig ist.

Technisch korrekte Untersuchungen (Schichtung, Kontrastierung, Spiraltechnik) stellen das gesamte Pankreas dar.

Pankreasverkalkungen (Abb.12), Erweiterungen des Pankreashauptganges sowie Zysten, Abszesse und Nekrosen können gut dargestellt werden. Veränderungen der Seitenäste sind erst in fortgeschrittenen Stadien möglich. Mit Hilfe des Angio-CT`s können die peripankreatischen Gefäßverhältnisse

(Pfortader, Milzvene) dargestellt sowie eventuelle Thrombosen der portosystemischen Gefäße nachgewiesen werden.



Abb. 12: Computertomographie : Feinschollige Pankreasverkalkungen des gesamten Pankreas bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis

Durch die Endosonographie (EUS) können insbesondere Frühformen der chronischen Pankreatitis entdeckt werden, noch bevor morphologische Veränderungen im Pankreatogramm (ERP) oder CT erkennbar sind.

Somit ist die Endosonographie in der Identifikation bei Frühformen der chronischen Pankreatitis dem „Goldstandard“ ERCP überlegen.

Die Magdeburger Arbeitsgruppe um Malfertheimer (73) konnte bei 38 Patienten mit normaler ERCP, bei denen eine Frühform der chronischen Pankreatitis vermutet wurde, bei 32 (84,3 %) endosonographisch den Beweis liefern. Nach durchschnittlich 18 Monaten konnte bei 22 der 32 Patienten (68,8 %) nachträglich die Diagnose durch ERCP gesichert werden.

Endosonographische Kriterien der chronischen Pankreatitis betreffen parenchymatöse und duktale Veränderungen (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15:**

EUS Kriterien der chronischen Pankreatitis	(aus 73)
Parenchymatöse Veränderungen          Duktale Veränderungen	Fokal echoarme Areale Hyperechogene Foci (>3mm Durchmesser) Drüsengröße, Cysten Betonte Lobuli Erhöhte echogene Wandstruktur Unregelmäßiger Pankreasgang Erweiterung des Pankreasganges Erweiterung der Seitenäste Kalices

Die Endosonographie mit Minisonden erlaubt sehr differenzierte Beurteilungen des Pankreasparenchyms und der Papille und als IDUS (intraduktaler Ultraschall) dreidimensionale Darstellung des Pankreasganges und des Parenchyms mit Ausnahme des Prozessus uncinatus.

Die Gefahr der Endosonographie besteht darin, dass derart detaillierte Darstellungen des Pankreas gelingen, so dass es schwierig ist, Normalbefunde von Frühformen zu unterscheiden.

Als charakteristisches Bild der chronischen Pankreatitis beschreibt Kodama in der peroralen Pankreatikoskopie (PEPS) schlierigen Pankreassaft, Proteinpräzipitate, Pankreasgangsteine, vaskuläre Auffälligkeiten, auffallend blasse Mukosa mit lokaler Rötung und Gangunregelmäßigkeiten (81).

Durch dieses neue endoskopische Verfahren könnten sich interessante neue diagnostische und therapeutische Perspektiven bieten.

Die technische Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Magnetresonanz- Cholangiopankreatographie MRCP (117,118,123,) erlauben eine zunehmend bessere Darstellung des Pankreas- und der Gallengänge, sowie der Organstrukturen und wird sicher in Zukunft eine zunehmend wichtigere Rolle in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen spielen.

Funktionsuntersuchungen spielen in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis eine untergeordnete, komplementäre Rolle.

Diese eingeschränkte Bedeutung erklärt sich aus folgenden Tatsachen:

- Die Pankreasinsuffizienz manifestiert sich erst in einem späten Stadium, wenn mehr als 90 % des Parenchyms zerstört sind (43).
- Der sensitivste Test zur Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion ist ein invasiver Test, der auf der Aspiration von Duodenalsekret beruht. Mit Hilfe dieses Sekretin-Stimulationstestes kann bereits in frühen Stadien eine Funktionseinschränkung nachgewiesen werden (93).
- Die nichtinvasiven Tests der exokrinen Pankreasfunktion haben dagegen nur in fortgeschrittenen Stadien eine hohe Sensitivität

Eine hohe Genauigkeit bietet die Bestimmung der fäkalen Elastase im Stuhl. Die Elastase zeigt eine hohe Stabilität während der Darmpassage und kann mittels kommerzieller Testkits nachgewiesen werden.

Hierbei wird nur die humane Elastase bestimmt, dies ist ein Vorteil bei der gleichzeitigen Substitution mit Pankreasenzymen aus Schweinepankreas.

#### **4.7.Konservative Therapie der chronischen Pankreatitis**

Eine Heilung der chronischen Pankreatitis gibt es nicht.

Die Therapie der chronischen Pankreatitis ist symptombezogen und konzentriert sich auf die Kontrolle von Schmerzen, Substitution der endo- und exokrinen Pankreasinsuffizienz und die Behandlung von Komplikationen, wie Gallengangobstruktion, Pankreaspseudozysten oder Kompression des Duodenums.

Die Schmerzbehandlung der chronischen Pankreatitis ist durch konservative, eventuell aber auch durch endoskopisch interventionelle und/oder operative Maßnahmen möglich.

Da die Schmerzsymptomatik heterogen und die pathophysiologischen Hintergründe ungenügend verstanden sind, gibt es nur wenige kontrollierte Studien zur Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis.

Vor der analgetischen Therapie müssen mögliche Ursachen (Gallensteine, erneuter Alkoholabusus) als Auslöser des erneuten Schubes abgeklärt werden. Die analgetische Therapie des akuten Schubes sollte mit intravenösen Analgetika durchgeführt werden. Zur Therapie des akuten Schubes kommen neben Nahrungskarenz intravenöse Gabe von Opiaten in regelmäßigen Abständen zur Anwendung.

Die Schmerztherapie der chronischen Verlaufsform der chronischen Pankreatitis folgt einem Stufenplan gemäß der Empfehlung der Deutschen Liga zur Behandlung von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis gemäß mit peripheren und zentralen Analgetika (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Empfehlungen der Deutschen Liga zur Behandlung von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis :

Stufe	Maßnahme	Medikament
1	Allgemeinmaßnahmen: Noxenkarenz, spezielle Diät (kleine Mahlzeiten)	
2 a	peripher wirksames Analgetikum	Paracetamol Metamizol
2 b	peripher und schwaches zentrales Analgetikum	Stufe 2 a + Codeinphosphat Stufe 2 a + Tramadol
2 c	peripheres Analgetikum und Psychopharmakon	Levopromazin Clomipramin
3	Stark wirksame Opioide, und ggf. periphere Analgetika	Budrenorphin Pentazocin
4	Operation bei Entwicklung einer Opiatabhängigkeit oder Versagen der med. Therapie	

Patienten mit einer äthyltoxisch bedingten chronischen Pankreatitis besitzen in nicht weniger Fällen ein erhebliches Suchtpotential, so dass sich in Folge der analgetischen Therapie häufig ein Schmerzmittelabusus entwickelt.

Neben der konventionellen analgetischen Therapie wurden weitere Verfahren entwickelt, um die rezidivierenden Schmerzen der chronischen Pankreatitis zu behandeln.

Einige Patienten leiden trotz maximaler analgetischer Therapie weiter unter Schmerzen im Rahmen der chronischen Pankreatitis.

Als ultimo ratio können Patienten mit schwersten Schmerzen der Plexus-Coeliacus-Nervenblockade zugeführt werden.

Die Injektion von Alkohol, Bupivacain oder Prednison mit Zerstörung des Plexus coeliacus hat unterschiedliche Erfolgsergebnisse. Der Effekt kann bis zu einigen Monaten andauern.

Neben der CT- gesteuerten Blockade des Coeliacus mittels Alkoholinjektionen, wurden endoskopische Verfahren zur Behandlung der Schmerzen entwickelt.

Die schwedische Arbeitsgruppe um Ihse et al. (64) führte die thorakoskopische beidseitige Splanchnikusblockade wegen pankreasbedingter Schmerzen bei Pankreaskarzinom oder chronische Pankreatitis durch. Sie zeigten bei 43 Patienten mit chronischer Pankreatitis eine anhaltende Schmerzreduktion um 50 % nach einem Median von 43 Monaten. Eine Verschlechterung der Pankreasfunktionen konnte nicht beobachtet werden. Eine Pankreasdiät im eigentlichen Sinne existiert nicht. Frühere Empfehlungen einer fettarmen Diät können nicht aufrechterhalten werden. Eine Enzymsubstitutionsbehandlung (Abb. 13) zeigt nicht wesentlichen Erfolg in der Schmerzbehandlung der Patienten mit chronischer Pankreatitis. Das exokrine Pankreas besitzt eine sehr hohe Reservekapazität. Erst bei einem Funktionsverlust von über 90 % kommt es zu einer massiven Steatorrhoe mit Maldigestion und Gewichtsverlust (43).



Abb. 13: Pankreon Päckchen in den 30 Jahren: Solvay Arzneimittel GmbH, Hannover

Die Hypothese eines erhöhten Druckes im Pankreasgang durch Stenosen oder Pankreasgangsteine bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (20, 25) hat zur Entwicklung von endoskopischen Verfahren zur Drainage des Pankreasganges geführt.

Die Eppendorfer Arbeitsgruppe um Soehendra zeigte, dass bei einer Dilatation des gesamten Pankreasgangsystems die durch endoskopische Sphinkterotomie bedingte Drucksenkung die Schmerzen günstig beeinflussen

können und, dass die Überbrückung von einzelnen, kurzstreckigen und papillennahen Pankreasgangstenosen durch die Einlage von Plastikstents in den Pankreasgang den Verlauf der Schmerzen positiv beeinflussen kann (20).

In einer multizentrischen retrospektiven Analyse an mehr als 1000 Patienten mit chronischer Pankreatitis mit Pankreassteinen, -stenose oder beidem konnte die Entfernung der Steine oder das Überbrücken der Pankreasgangstenose bei 2/3 der Patienten eine anhaltende Schmerzfreiheit erzielen (106).

Bei der endoskopischen Therapie ist immer zu bedenken, dass Plastikprothesen selbst bei mehr als 50 % der behandelten Patienten entzündliche und fibrotische Schädigungen am Pankreasgang ähnlich der chronischen Pankreatitis verursachen können (97) und dass die Einlage einer Plastikprothese in jedem Fall zu einer bakteriellen Kontamination des Pankreasganges führt (83).

Die Zerstörung von Pankreasgangssteinen durch ESWL oder intraduktale Lithotripsie hat die Erfolgsraten der endoskopischen Konkremententfernung aus dem Pankreasgang weiter erhöht (42).

Eine komplette Steinsanierung gelingt in 85 % nach drei bis vier Sitzungen mit anschließender Verbesserung der Schmerzen in bis zu 95 %.

Nach zwei bis vier Jahren entwickeln ca. die Hälfte der Patienten erneut Pankreassteine (40, 44). Der langfristige Einfluss auf die Verbesserung der Schmerzen ist eher bescheiden, ebenso wie die Effekte auf Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion (2).

Kurzfristig lässt sich ein als Folge der chronischen Pankreatitis stenotischer Gallengang endoskopisch drainieren. Duodenalstenosen können endoskopisch durch Duodenalstents überbrückt werden (147).

Kahl et al. erzielten bei 60 % der Patienten mit Gallengangsverschluss und nicht kalzifizierender Pankreatitis durch endoskopische Gallenwegsdrainage dauerhafte Erfolge, während der Erfolg bei chronisch-kalzifizierender Pankreatitis der längerfristige Erfolg unter 10 % lag (74).



#### **4.8. Indikation zur chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis**

Die Therapie der chronischen Pankreatitis besteht in erster Linie in einem konservativen, symptomorientierten Vorgehen.

Kommt es im Rahmen der Erkrankung zu therapierefraktären Schmerzen mit hohen Analgetikadosen oder zu Komplikationen an Nachbarorganen, ist die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis angezeigt.

Als Komplikationen gelten Stenosen des Duodenums oder Gallenganges, portale Hypertension aufgrund einer Milzvenenthrombose, intestinale Blutungen aus Pseudoaneurysmen im Rahmen der chronischen Pankreatitis und Komplikationen durch Pankreaspseudozysten.

Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis richtet sich nach der Lokalisation und der Pathomorphologie der Befunde.

Ziele der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis stellen

- Schmerzfreiheit
- Wiederherstellung der enteralen und bilären Kontinuität
- Erhalt der exo- und endokrinen Pankreasfunktion
- Soziale und berufliche Rehabilitation
- Verbesserung der Lebensqualität dar.

Welches operative Verfahren wann und bei wem angewandt wird ist bis heute Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses, da bislang keine Langzeitergebnisse von randomisierten Studien vorliegen.

#### 4.9. Operationsverfahren

Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis kann in zwei Gruppen unterteilt werden:

Operationen mit dem Ziel der Drainage des erweiterten Pankreasganges und Operationen, die die Resektion von erkranktem Pankreasgewebe zum Ziel haben.

Ziel des Drainageverfahrens ist eine Druckentlastung des Pankreasganges und -parenchyms und Ableitung über eine ausgeschaltete Jejunalschlinge.

Unter der Annahme, dass die Gangdilataation Ausdruck der intraduktalen Hypertension ist und etwa 40 bis 60 % der Patienten mit Schmerzen eine duktale Ektasie aufweisen, wurde die Drainageoperation zu einem Standardverfahren in der Therapie der chronischen Pankreatitis (51).

Die klinische Durchführung und Dekompression des Pankreasganges wurde in den fünfziger Jahren durch DuVal und Zollinger (148) erstmals unternommen. Der Pankreasschwanz wurde reseziert und zur retrograden Drainage des Pankreasganges eine termino-terminale oder termino-laterale Pankreatikojejunostomie vollzogen.

#### 4.9.1 Drainageoperation nach Partington und Rochelle

Die Drainageoperation wurde 1960 durch Partington und Rochelle (101) weiter modifiziert. Sie verzichteten auf die Splenektomie und führten eine latero-laterale Ableitung des Pankreasganges über eine ausgeschaltete Jejunalschlinge durch. Über Jahrzehnte stellte dieses Operationsverfahren die Standarddrainageoperation der chronischen Pankreatitis dar (Abb.14).

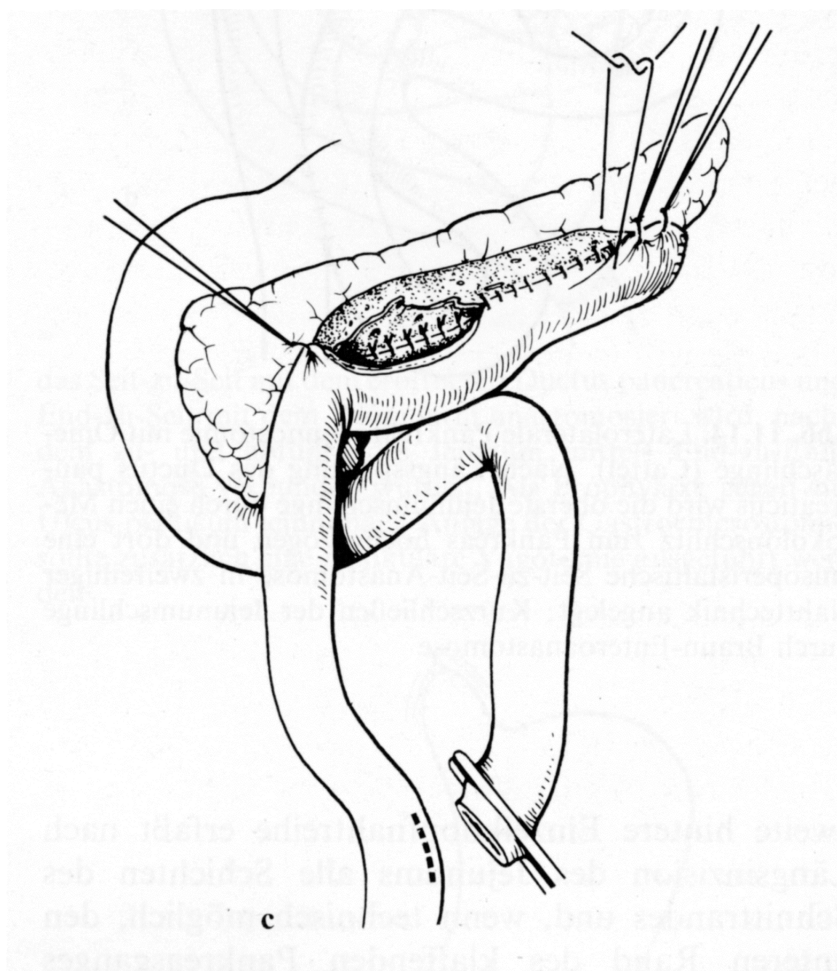


Abb.14: Latero-laterale Pankreatikojejunostomie (Partington-Rochelle)

Der erweiterte Pankreasgang (Wirsungianus und Santorini) werden V-förmig geschlitzt und über eine langstreckige longitudinale Pankreatikojejunostomie nach Y-Roux abgeleitet.

Diese Operation ist ein sicheres Verfahren mit einer geringen Mortalität und Morbidität (3, 19,100).

Die Schmerzreduktion unmittelbar postoperativ beträgt 80%, jedoch nach längerer Zeit nur noch 65% (3, 27,58).

Die Langzeitergebnisse der Drainageoperationen als Therapie der chronischen Pankreatitis waren somit eher enttäuschend (3).

Ein Drittel bis die Hälfte neigte zu Schmerzrezidiven (27,58).

Mögliche Ursache für die hohe Schmerzrezidivrate ist, dass der Pankreaskopf bei dem Drainageverfahren unangetastet bleibt.

Die Mehrzahl der Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis leiden, haben einen entzündlich vergrößerten Pankreaskopf. Der vergrößerte Pankreaskopf führt konsekutiv zu einem Aufstau des Pankreasganges. Die alleinige Drainage des gestauten Pankreasganges kann aber nicht in allen Fällen eine befriedigende Schmerzfreiheit garantieren, da der entzündlich vergrößerte Pankreaskopf über eine Vielzahl von Mechanismen selbst Schmerzen bereiten kann.

#### 4.9.2 Klassische Resektion nach Whipple

Als weitere und lange Zeit einzige Therapieoption war die klassische Whipple'sche Operation über Jahrzehnte der Standard der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis (136). Die Whipple'sche Operation war Prototyp der Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis.

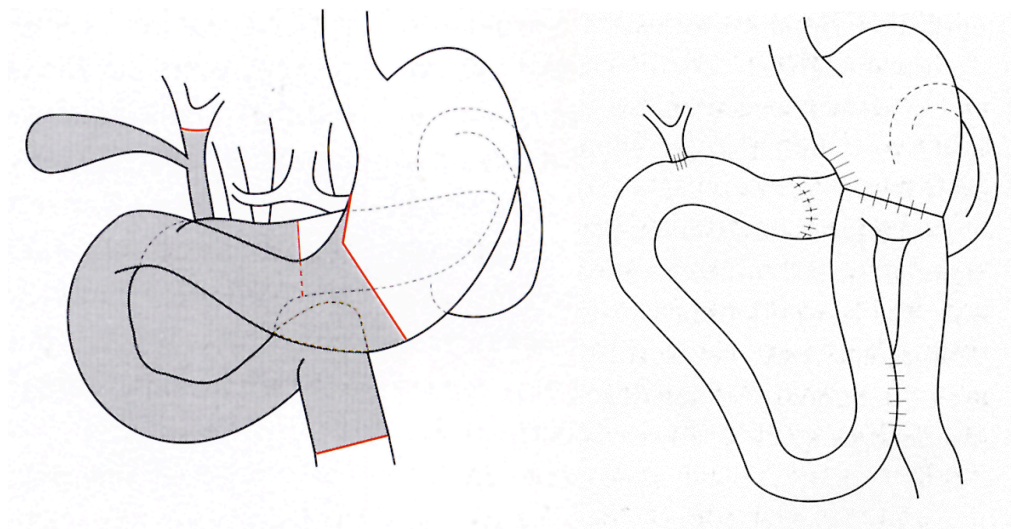


Abb. 15: Schemazeichnung der klassischen partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Whipple.

#### 4.9.3. Pylorus-erhaltende Whipple-Operation (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy kurz PPPD)

Die Pylorus-erhaltende Whipple-Operation wurde 1942 durch K. Watson (135) eingeführt und erlebte ihre Renaissance in den achtziger Jahren durch W. Traverso und W. Longmire (128) an der UCLA in Kalifornien.

Peptische Ulzera und das Dumping-Syndrom als Komplikation der klassischen Whipple-Operation konnten somit vermieden werden.

Neuere Studie zeigen eine Krankenhausmortalität zwischen 0 und 4 % (40, 57, 95,129,130). Die häufigste postoperative Komplikation stellt mit 30 % eine verzögerte Magenentleerung dar, die häufig nur temporär auftritt (65,134). Durch den großen Organverlust kommt es bei den meisten Patienten zu einer Verschlechterung der globalen Pankreasfunktion. Ca. 1/3 der Patienten müssen mit Pankreasfermenten substituiert werden, 50 % der Patienten leiden nach 5 Jahren an einem Diabetes mellitus (29, 36, 96) In Bezug auf die Lebensqualität zeigt die Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie exzellente Ergebnisse. 85 bis 95 % der Patienten waren nach 5 Jahren anhaltend schmerzfrei (95, 96,130).

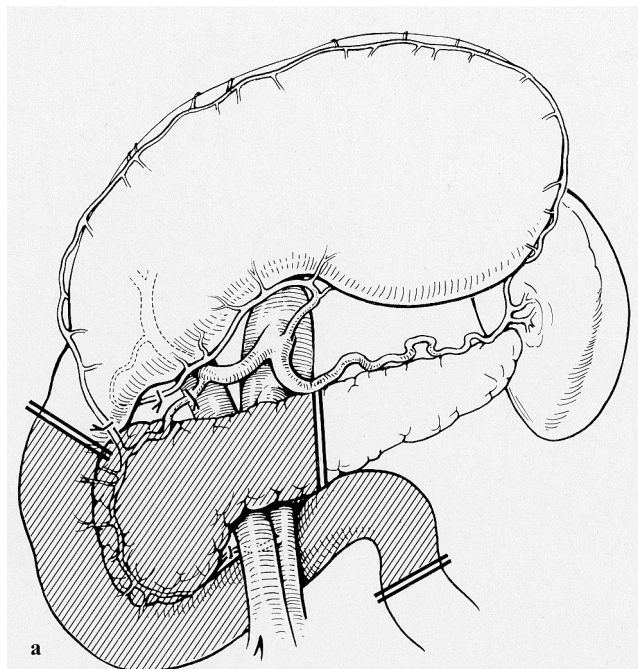


Abb. 1: Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire (128) : Partielle Duodenopankreatektomie mit postpylorischer Durchtrennung des Duodenums und Erhalt des Magens.

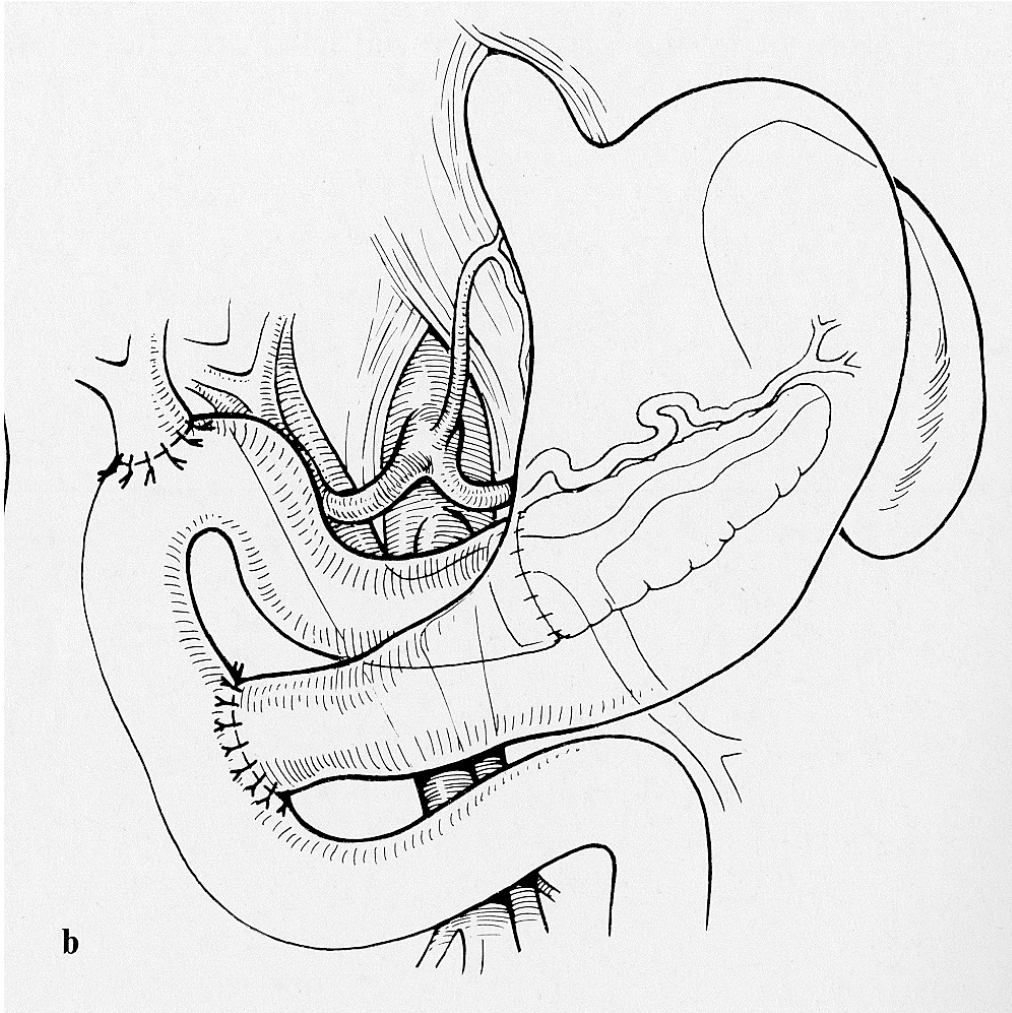


Abb. 2: Nach Pankreatojejunostomie und Hepaticojejunostomie erfolgt die terminolaterale Duodenojejunostomie zur Drainage des erhaltenden Magens.

#### **4.9.4. Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (nach Beger)**

Die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion wurde 1972 von Hans Beger eingeführt zur Behandlung von Patienten mit chronischer Pankreatitis, die Komplikationen durch einen entzündlich vergrößerten Pankreaskopf zeigten (15,16,19).

Bei der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion wird das Pankreas oberhalb der mesenterikovenösen Achse durchtrennt und anschließend der Pankreaskopf unter Schonung des Duodenums und des Gallenganges subtotal reseziert. Pankreas corpus und -schwanz bleiben erhalten, die normale Passage der Speisen durch Magen, Pylorus und Zwölffingerdarm bleibt intakt. Führendes Prinzip dieser Operation ist es lediglich die Strukturen zu entfernen, die durch den entzündlich vergrößerten Pankreaskopf in Mitleidenschaft gezogen sind.

Durch den Erhalt des linksseitigen Pankreas bleiben endo- und exokrine Funktion weitgehend unangetastet.

Kandidaten für die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion sind in der Regel Patienten mit chronischer Pankreatitis, die an Problemen durch den entzündlich vergrößerten Pankreaskopf leiden, die konservativ nicht beseitigt werden können.

Zu diesen Problemen gehören die Stenosierung des intrapankreatisch verlaufenden distalen Gallenganges, Strikturen des Pankreasganges mit nachfolgend prästenotischer Dilatation und Druckerhöhung im Pankreasgang und die Kompression des Duodenums sowie retropankreatischer Gefäße.

Erwähnenswert ist, dass die in den Krankheitsprozess miteinbezogenen Strukturen selbst nicht erkrankt sind und bei diesem Operationsverfahren im Gegensatz zur klassischen oder Pylorus-erhaltenden Whipple-Operation erhalten bleiben.

Entsprechend positiv sind die postoperativen Daten mit niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten. In einem Patientengut von 280 Patienten betrug die



Mortalitätsrate 1,1 %. Zwei Patienten starben an den Folgen einer Sepsis nach Nahtinsuffizienz, einer an einer Lungenembolie (14, 15,16,17,18,19).

Langzeituntersuchungen zeigen eine anhaltende Schmerzfreiheit bei 79 % der Patienten. 48 % der Patienten hatten eine normoglycämie Stoffwechsellage, 22 % einen latenten und 30 % einen manifesten Diabetes mellitus.

66 % der Patienten mussten eine Enzymsubstitution wegen exokriner Insuffizienz einnehmen (19).

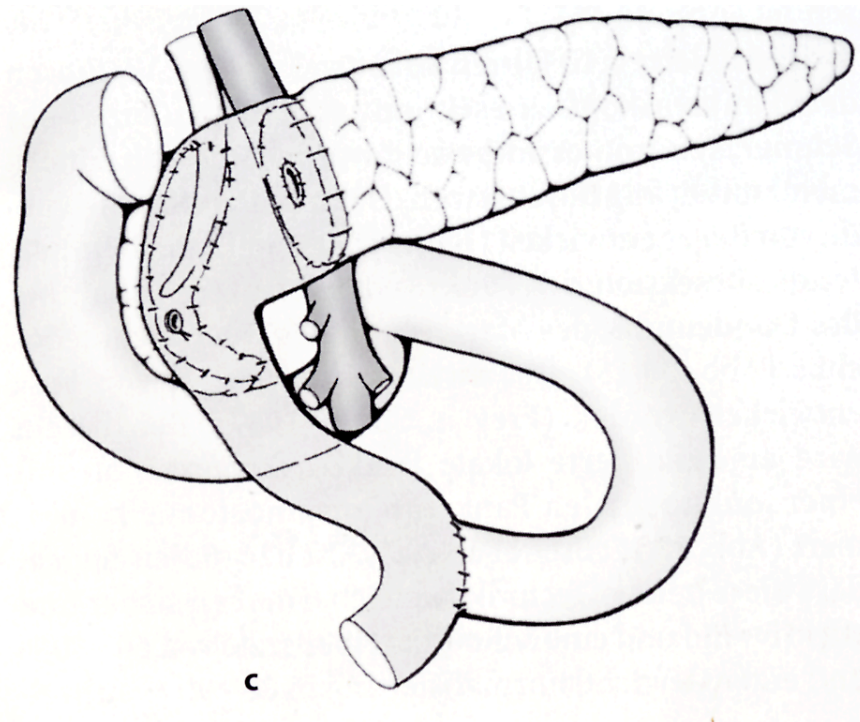
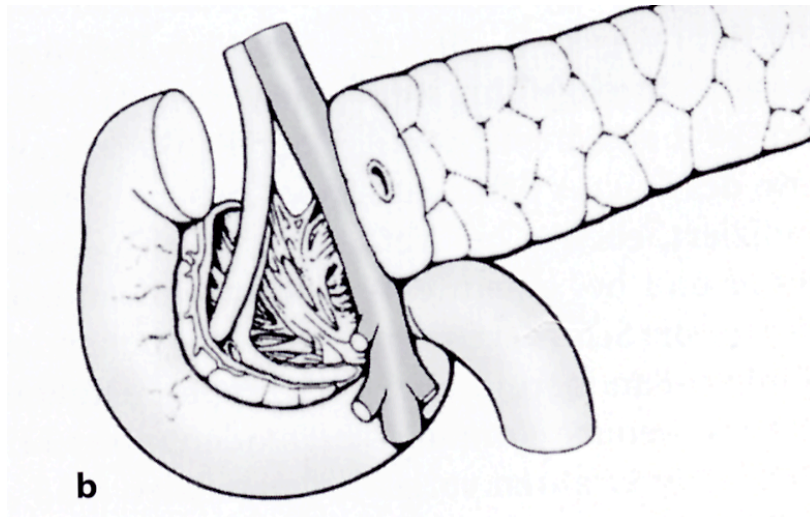


Abb. 16 : Die duodenumhaltende Resektion des Pankreaskopfes nach Beger (11)  
 b) ein Teil des Pankreaskopfes zwischen der duodenalen Seite der Portalvene und des intrapankreatischen Ductus choledochus ist reseziert, c) Rekonstruktion mit einer End-zu-End Pankreatikojejunostomie zur Resektionshöhle des Pankreaskopfes

#### 4.9.5. Erweiterte Drainage-Operation nach Frey: modifizierte Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion

Die Hamburger Arbeitsgruppe konnte in erstmals in einer prospektiv randomisierten Studie die Ergebnisse der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion mit der erweiterten Drainage-Operation nach Frey vergleichen (66, 149).

Beide Verfahren erwiesen sich als gleichermaßen sicher und äquipotent in der Beseitigung organbedingter Komplikationen. Die Schmerzfreiheit war postoperativ annähernd gleich gut.

Lediglich in Hinblick auf die Morbidität unterschieden sich beide Verfahren postoperativ (Beger 21 % vs. Frey 11%).

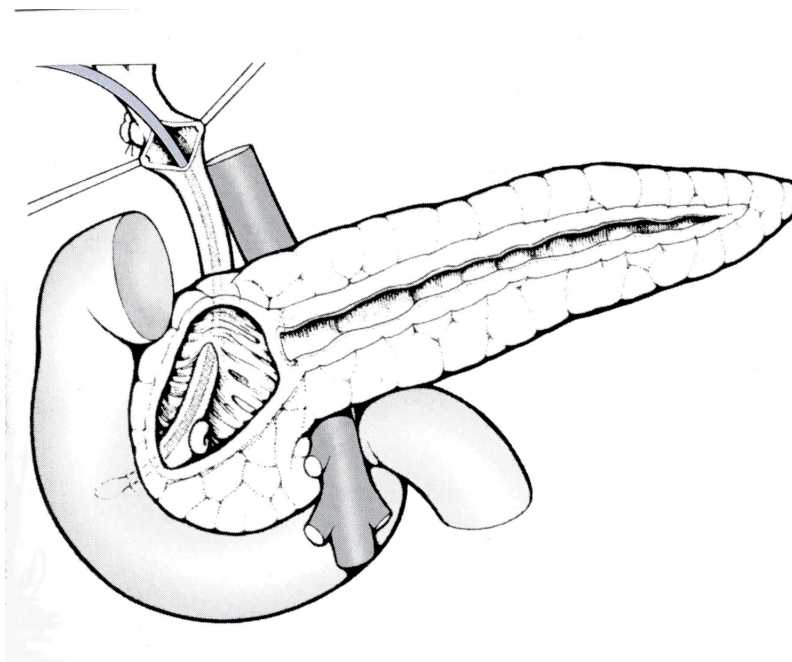


Abb. 3: Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion und Drainage nach Frey (15). Resektion des über den Pankreasgängen liegenden Gewebes. Sonde im Gallengang.

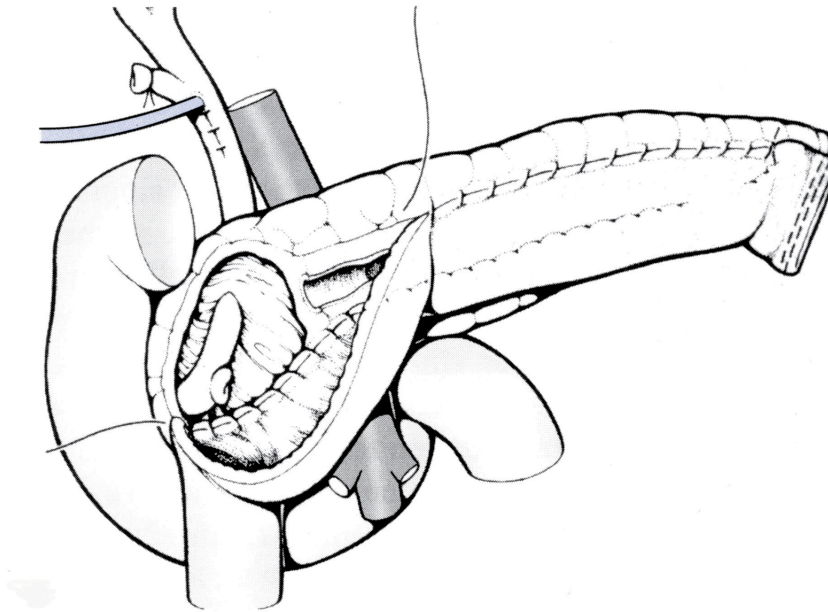


Abb. 4: Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey (15)  
anschließende Pankreatikojejunostomie

#### 4.10. Diskussion der Ergebnisse

Um die verschiedenen Operationsmethoden oder konventionellen Verfahren miteinander vergleichen zu können, sollten einheitliche Zielparameter definiert werden.

Der EORTC, ursprünglich zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom erschaffen, stellt ein solches Instrument dar, um die verschiedenen Verfahren in der Behandlung der chronischen Pankreatitis differenzierter miteinander vergleichen zu können (22, 67,68).

Bis dato existierten nur wenige kontrollierte Studien (33, 67, 68,79), die prospektiv die verschiedenen Operationsverfahren miteinander verglichen haben.

Klempa und seine Mitarbeiter publizierten 1995 die Daten einer prospektiven Studie, in der die klassische Whipple-Operation mit der Duodenum - erhaltenden Pankreaskopfresektion miteinander verglichen wurden (79).

In einem Zeitraum von 1987 bis 1993 wurden 21 Patienten nach der klassischen Whipple-Operation und 22 Patienten gemäß der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion operiert.

Die frühen postoperativen Daten zeigten etwa gleichgute Ergebnisse in Bezug auf perioperative Morbidität und Mortalität. Die Langzeitergebnisse (36- 60 Monate postoperativ) zeigten für die klassische Whipple-Operation schlechtere Ergebnisse in Hinblick auf die Schmerzfreiheit:

Ca. ein Drittel der Patienten (6/21) beklagte erneut Schmerzen, dahingegen waren alle Patienten der Duodenum-erhaltenden Resektion anhaltend schmerzfrei.

Auch in Hinblick auf die exo- und endokrine Pankreasfunktion erbrachte das neuere Verfahren bessere Ergebnisse: 10 % im Gegensatz zu 100 % mussten mit Pankreasenzymen substituiert werden; die endokrine Funktion war bei beiden Verfahren gleichwertig.

Diese Studie hinkt leider in Hinblick auf die eingesetzten Messinstrumente, zeigt aber dennoch Vorteile der Duodenum-erhaltenden

Pankreaskopfresektion als neueres Verfahren gegenüber der klassischen Whipple-Operation.

Die Arbeitsgruppe um BÜchler hat in Bern 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis in einer prospektiv randomisierten Studie miteinander verglichen: Die Pylorus-erhaltende Whipple-Operation und die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (33).

Die Mortalität in beiden Gruppen lag bei 0 %. Die Ergebnisse nach 6 Monaten zeigten bessere Ergebnisse in Bezug auf die Glukosetoleranz bei den Patienten, die nach der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion operiert wurden. Messinstrumente zur Beurteilung der Lebensqualität fehlten.

Auch die frühpostoperativen Ergebnisse einer Studie (68), die die duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger mit der erweiterten Drainageoperation nach Frey vergleicht, konnten zeigen, dass die duodenum-erhaltende Vorgehensweise mit Erhalten der Gallengangskontinuität und der gastroduodenalen Passage eine vorteilhafte Alternative in der operativen Therapie der chronischen Pankreatitis darstellt.

In der frühpostoperativen Nachuntersuchungen (66) konnte hinsichtlich der Lebensqualität, Schmerzkontrolle, exokriner und endokriner Pankreasfunktion und der Beherrschung der Komplikationen benachbarter Organe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Während die Krankenhausletalität bei 0 % lag, konnte lediglich eine niedrigere frühpostoperative Morbiditätsrate bei den erweiterten Drainageverfahren (22 % versus 32 %) im Vergleich zum Begerverfahren festgestellt werden.

Die Hamburger Arbeitsgruppe publizierte 1998 eine vergleichende Studie, die die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (n: 30) dem erweiterten Drainageverfahren nach Frey (n: 31) gegenüberstellt (67).

Der EORTC-Fragebogen und der Schmerzscore (1) fanden in dieser prospektiven randomisierten Studie Verwendung. Die Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Die Mortalitätsrate lag bei 0 % in beiden Verfahren.

Bezüglich der Schmerzreduktion waren beide Verfahren gleichermaßen effektiv (71 % PPPD vs. 90 % Frey).

Die Komplikationen benachbarter Organe wurden gleich effektiv beherrscht. Hinsichtlich der exokrinen Funktion zeigten sich postoperativ mehr pathologische Werte in der Resektionsgruppe (83 %) als in der erweiterten Drainage-Gruppe (58 %).

Die endokrine Funktion wurde ebenfalls in der Resektionsgruppe mehr beeinträchtigt (37 % Diabetiker PPPD vs. 27 % Diabetiker Frey).

Die duodenerhaltende Vorgehensweise nach Frey führte insgesamt zu einer besseren Lebensqualität (200 % Frey vs. 100 % PPPD) und zu besserer beruflicher Wiedereingliederung (68 % Frey vs. 43 % PPPD).

Die Ergebnisse der spätoperativen Untersuchungen nach ca. 7 Jahren (Median 42 Monate) präsentiert diese Arbeit.

Um die Effektivität zwischen einem resektiven und einem kombinierten Drainageverfahren im Langzeitverlauf miteinander vergleichen zu können, wurden folgende Fragen untersucht:

**Frage 1:** Haben beide Verfahren im Langzeitverlauf einen gleich guten Effekt auf die Schmerzreduktion?

Beide Operationsverfahren zeigen im Langzeitverlauf vergleichbar gute Ergebnisse in Bezug auf die Schmerzreduktion.

In der Langzeituntersuchung war der Schmerzscore in der Resektions-Gruppe (PPPD) mit 18,75 und in der Drainage-Gruppe ( Frey ) mit 17,5 anhaltend niedrig.

**Frage 2:** Kann im Langzeitverlauf eine vergleichbare Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden?

In den gewonnenen Daten zeigen die hohen Funktionsskalenwerte und die niedrigen Symptomskalenwerte bei beiden Verfahren die hohe Effektivität zur Wiedergewinnung der Lebensqualität.

**Frage 3:** Können Komplikationen von Nachbarorganen dauerhaft behoben werden?

Beide Verfahren zeigten sich als wirksam in der Behandlung in der Behandlung organbedingter Komplikationen an Nachbarorganen.

Bei insgesamt 2 Patienten wurde im Verlauf der sieben Jahre die Indikation zu einer erneuten Operation gestellt.

Beide Patienten befanden sich in der Gruppe der Drainage-Operierten (Frey).

Bei dem ersten Patient entwickelte sich eine distale Gallengangsstenose mit einem Ikterus. Der Patient verweigerte eine erneute Operation und wird seit dieser Zeit regelmäßig endoskopisch betreut.

Die distale Gallenwegsstenose wird durch endoskopische Gallenwegsdrainage mittels Gallengangsprothese behandelt.

Der zweite Patient entwickelte im Verlauf eine Pankreasschwanzpankreatitis.

Er unterzog sich einer erneuten Operation mit biliodigestiver Anastomose und ist seitdem beschwerdefrei.

Somit erscheint die erweiterte Drainageoperation nach Frey der Pylorus-erhaltenden Whipple Operation in Bezug auf die dauerhafte Beherrschung von Komplikationen benachbarter Organe unterlegen.

Dieser Unterschied ist jedoch ohne statistische Relevanz, da über 100 Patienten notwendig in jeder Gruppe notwendig gewesen wären, um einen signifikanten Unterschied erfassen zu können (5 % Alphafehler, 80 % Aussagekraft: 106 Patienten wären in jeder Gruppe notwendig gewesen).



**Frage 4:** Wie werden die exokrine und endokrine Pankreasfunktion durch die unterschiedlichen Operationsverfahren beeinflusst?

Die Annahme, dass durch die erweiterte Drainageoperation nach Frey durch den größeren Erhalt an Pankreasgewebe die endo- und exokrine Pankreasfunktion im Gegensatz zu den resezierenden Verfahren länger erhalten bliebe, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

In beiden Gruppen lag nach einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich sieben Jahren eine hohe exokrine Pankreasinsuffizienz um 90 % vor (PPPD 96 % vs. Frey 86 %).

Die Rate der endokrinen Insuffizienz lag niedriger und betrug in beiden Gruppen ca. 60 % (PPPD 65 % vs. Frey 59%).

Somit zeigten beide Verfahren keinen Unterschied auf den Verlauf der endo- und exokrinen Pankreasfunktion nach 7 Jahren. Dies spiegelt eher den natürlichen Verlauf der Erkrankung dar.

**Frage 5:** Erreichen beide Verfahren im Vergleich eine gute berufliche und soziale Wiedereingliederung (Rehabilitation)?

Beide Operationsverfahren zeigten in Hinsicht auf die soziale und berufliche Wiedereingliederung vergleichbare Ergebnisse.

Die Patienten konnten in mind. 2/3 der Fälle wieder sozial an ihrer Umwelt teilhaben (PPPD 83 %; Frey 66 %). Circa 40 % der ehem. Patienten konnte beruflich wieder integriert werden (PPPD 39 % vs. Frey 43 %).

**Frage 6:** Bestehen Unterschiede in Hinblick auf die Mortalität?

Von den 60 Patienten, die für die Nachuntersuchung zur Verfügung standen, starben 10 Patienten (PPPD n = 4 vs. Frey n = 6).

Bei vier Patienten konnte die Todesursache nicht mehr ermittelt werden.

Die Mortalität in der Resektionsgruppe 13 %, der Drainagegruppe nach Frey betrug 19 %.

Obwohl bei vier Patienten die Todesursache nicht herausgefunden werden konnte, lag bei den übrigen sieben keine Pankreatitis bedingte Todesursache vor.

Die Pankreatitis-assoziierte Mortalität betrug in beiden Gruppen 0 %, wobei bei drei Patienten der Drainagegruppe die Todesursache nicht mehr geklärt werden konnte.

Vielmehr verstarben die Patienten an den Folgen ihres Lebenswandels an den Folgen chronischen Nikotin- und Alkoholabusus. Es liegt nahe, dass ein fortgesetzter Alkohol- und Nikotinabusus die Mortalität steigert, was nicht weiter verwundert und sich mit den Beobachtungen aus früheren Studien deckt (7). Die Wahl des Operationsverfahrens hat darauf aber keinen Einfluss.

**Frage 7:** Hat ein fortgesetzter Alkoholkonsum Einfluss auf den Verlauf der exo- und endokrinen Pankreasfunktion, Schmerzen und Lebensqualität?

Unsere Untersuchungen ergaben keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Pankreasfunktion, Schmerzen oder Lebensqualität.

Obwohl die Rate der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz im Nachbeobachtungszeitraum anstieg, zeigte sich kein Zusammenhang, ob Alkohol weiter konsumiert wurde oder nicht.

Das gleiche bestätigte sich für Lebensqualität und Schmerzen. Auch hier zeigte sich kein Zusammenhang zwischen fortgeführtem Alkoholkonsum oder Abstinenz.

Die im Verlauf ansteigende Rate der exo- und endokrinen Insuffizienz kennzeichnet den natürlichen Verlauf der Erkrankung (7) und lässt sich durch keines der Operationsverfahren verzögern.

In Bezug auf die unterschiedlichen Operationsverfahren in der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis gab es mehrere retrospektive Studien, die die Ergebnisse unterschiedlicher Operationsverfahren miteinander verglichen haben.

Schmerzen sind eines der Kardinalsymptome der chronischen Pankreatitis und treten bei 90 % der Patienten auf (130).

Tenor vergangener retrospektiven Studie ist, dass durch die einfache Drainageoperation nach Partington-Rochelle (101) keine befriedigende Linderung der Schmerzen erreicht werden kann.

Die Arbeitsgruppe um Greenlee zeigte, dass 40 % von Patienten, die sich einer Drainageoperation (longitudinale Pankreatikojejunostomie) zur Therapie der chronischen Pankreatitis unterzogen, postoperativ nicht schmerzfrei wurden (58). Limitierender Faktor ist fehlende Drainage des Pankreaskopfes und der Gänge im Prozessus uncinatus.

Eine lokale Fibrose oder entzündliche Vergrößerung des Pankreaskopfes liegt zwischen 18 und 50 % der Patienten vor, die wegen einer chronischen Pankreatitis operiert werden müssen (129).

Die Unterscheidung zwischen einer benignen Vergrößerung des Pankreaskopfes oder dem Vorliegen eines Pankreaskarzinoms kann durch die gängigen bildgebenden Verfahren präoperativ häufig nicht differenziert werden (12).

In dem Patientengut der Arbeitsgruppe um Traverso hatten 43 % der Patienten einen vergrößerten Pankreaskopf (129). 10 % der Patienten mit vergrößertem Pankreaskopf hatten ein vorher unentdecktes Pankreaskarzinom (12).

#### 4.11. Schlussfolgerung

Von allen vorgestellten Operationsverfahren kommen lediglich diejenigen zur Geltung, die den Pankreaskopf als den „Schrittmacher“ der Erkrankung adressieren, da alleinige Drainageverfahren zu schlechten Langzeitergebnissen hinsichtlich Lebensqualität und Schmerzfreiheit liefern.

Das klassische Whipple'sche Verfahren hat gegenüber der Pylorus-erhaltenden Variante keine theoretische oder praktische Konsequenz, da die Wegnahme des Magens bei einer gutartigen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse keinerlei Benefit bedeutet.

1. PPPD
2. Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger
3. Limitierte Pankreaskopfexzision und erweiterte Drainage (Frey)

Diese drei Verfahren wurden in 2 randomisierten Studien überprüft, wobei nun Langzeitergebnisse beider Arbeiten vorliegen.

Hieraus lassen sich 2 prinzipielle Aussagen treffen:

1: Hinsichtlich der Lebensqualität, Schmerzempfinden, Pankreasfunktion, Morbidität und berufliche Rehabilitation, sowie Kontrolle von Organkomplikationen existieren im Langzeitvergleich keine Unterschiede zwischen dem Beger- und Frey-Verfahren (149).

2: Hinsichtlich der oben genannten Parametern ergeben sich keine Unterschiede im Vergleich zwischen der Pylorus-erhaltenden Pankreatoduodenektomie und dem Frey-Verfahren, wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte.

Betrachtet man diese Aussagen, so lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Die genannten chirurgischen Verfahren zur Behandlung der chronischen Pankreatitis sind gleich effektiv im Langzeitverlauf, solange sie den Pankreaskopf adressieren. Die Entwicklung einer endo- oder exokrinen Pankreasinsuffizienz lässt sich durch keines der genannten Verfahren vermeiden und spiegelt den natürlichen Verlauf der Erkrankung wider.

Trotz Entwicklung einer exo- und endokrinen Insuffizienz ist die Lebensqualität und Schmerzfreiheit nach den genannten Operationen in allen Gruppen gleich hoch, unabhängig davon, ob Alkohol weiter getrunken wird oder nicht.

Es sollte der Übung und dem Können des Chirurgen überlassen sein das Verfahren zu wählen, welches er sicher beherrscht.

Lediglich die höhere Morbiditätsrate bei der Pylorus-erhaltenden partiellen Pankreatoduodenektomie unmittelbar postoperativ und die besseren Kurzzeitergebnisse hinsichtlich Pankreasfunktion lassen die Duodenerhaltenden Varianten in günstigerem Licht erscheinen.

Wenn ein chirurgisches Verfahren zur Therapie der chronischen Pankreatitis neu erlernt werden muss, ist dem Frey-Verfahren der Vorzug zu geben, da es durch Verzicht auf die Transsektion über der Pfortader gefahrloser und einfacher zu erlernen ist.

## 5. Zusammenfassung

30 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine entzündliche Vergrößerung des Pankreaskopfes (129).

Als Kardinalsymptom der Erkrankung entwickeln sich häufig therapierefraktäre Schmerzen (133), die eine operative Therapie notwendig machen.

In der Nachbarschaft des Pankreaskopfes liegen anatomische Strukturen, die im Rahmen der chronischen Entzündung in Mitleidenschaft gezogen werden können. Als Folge des vergrößerten Pankreaskopfes können Stenosen des Gallen- und Pankreasganges, Kompression des Duodenums und Thrombosen retropankreatischer Venen entstehen.

Die so genannte klassische Operation nach Whipple (136), ursprünglich und heute noch als Operation zur Resektion von Pankreaskarzinomen entwickelt und angewandt, war über Jahrzehnte das einzig verfügbare Operationsverfahren zur Behandlung der benignen Erkrankung „chronische Pankreatitis“.

Dieses Verfahren wurde durch den Erhalt des Magens und Pylorus, die nicht in den krankhaften Prozess einbezogen sind, verbessert (PPPD).

1987 wurde ein neues Organerhaltendes Verfahren von Charles Frey vorgestellt.

Dieses Operationsverfahren stellt die Kombination einer longitudinalen Pankreatikojejunostomie als Drainageverfahren mit einer limitierten Exzision im Pankreaskopf als Resektion dar.

Vorteile dieses Verfahrens gegenüber der Pylorus-erhaltenden Whipple-Operation stellen der geringere Gewebsverlust mit potentiell besserer postoperativer Pankreasfunktion und der Erhalt der gastroduodenalen Passage dar.

Um diese im Ansatz unterschiedlichen Operationsverfahren miteinander vergleichen zu können, wurden sie in einer prospektiv randomisierten Studie gegenübergestellt und die frühpostoperativen Ergebnisse bereits publiziert.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die spätpostoperativen Ergebnisse der beiden unterschiedlichen Verfahren in der Behandlung der chronischen Pankreatitis.

Primäre Parameter waren Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion der Schmerzen, Erhalt der endo- und exokrinen Pankreasfunktion, nachhaltige Beherrschung von Komplikationen an Nachbarorganen sowie berufliche und soziale Rehabilitation.

Zusätzlich wurde im spätpostoperativen Beobachtungszeitraum der Zusammenhang zwischen fortgeführtem Alkoholkonsum und Schmerzen sowie den einzelnen Pankreasfunktionen beobachtet.

In der Langzeituntersuchung konnten insgesamt 57 Patienten (n = 30 Frey vs. n = 27 PPPD) nachuntersucht werden.

10 Patienten waren im Nachbeobachtungszeitraum verstorben (4 aus der PPPD-Gruppe, 6 aus der Drainage-Gruppe).

Die Daten wurden durch Befragung der Patienten mittels Fragebogen, Nachuntersuchung in der chirurgischen Poliklinik und durch Telefonate mit den behandelnden Hausärzten im Median 7 Jahre postoperativ gewonnen.

In dieser Zeit nahm der Schmerzscore in beiden Gruppen im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten um 45 % ab und blieb im Vergleich zu den postoperativ erhobenen Daten anhaltend niedrig.

Die globale Lebensqualität stieg in der Resektions-Gruppe (PPPD) auf 50 % und in der Drainage-Gruppe (Frey) auf 58 %.

Die exo- und endokrine Insuffizienz war in beiden untersuchten Gruppen in etwa gleich groß: die Insuffizienz des exokrinen Pankreas betrug in der Resektions-Gruppe 96 % und in der Drainage-Gruppe 86 %,



die endokrine Pankreasinsuffizienz lag in der Resektions-Gruppe bei 65 % und in der Drainage-Gruppe bei 59 %.

Es fanden sich in beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen Pankreasinsuffizienz und Schmerzen, sowie kein Zusammenhang zwischen fortgesetztem Alkoholabusus und Schmerzen im Rahmen der chronischen Pankreatitis.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren in Bezug auf Schmerzreduktion, Lebensqualität, exo- und endokrine Pankreasinsuffizienz, berufliche und soziale Rehabilitation festgestellt.

Komplikationen an Nachbarorganen konnten mit beiden Verfahren gleichermaßen gut beherrscht werden.

#### **Fazit:**

Im Gegensatz zu allgemeinen Erwartungen zeigte sich zwischen der etablierten Pylorus-erhaltenden Pankreatoduodenektomie als klassischem resezierenden Verfahren und dem neueren, organschonenderen Operationsverfahren der erweiterten Drainageoperation nach Frey keine Unterschiede in Bezug auf erhobenen Langzeitergebnisse.

Die hohe Rate der exo- und endokrinen Pankreasinsuffizienz stellt den natürlichen Verlauf der chronischen Pankreatitis dar und lässt sich nicht wie früher angenommen durch das organschonendere Verfahren der erweiterten Drainage-Operation mit geringerem Gewebeverlust verhindern.

Die Rate der Schmerzfreiheit konnte auch in der Langzeitbeobachtung auf ein anhaltend niedriges Niveau gesenkt werden, so dass beide Verfahren als effektiv zu bezeichnen sind.

Da das Frey-Verfahren leichter zu erlernen ist, und unmittelbar postoperativ bessere Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität erzielt, sollte ihm allgemein der Vorzug gegeben werden.

Allerdings bleibt es dem Ermessen eines jeden Chirurgen, ein von ihm komplikationsarmes Verfahren, welches den Pankreaskopf als Schrittmacher der Erkrankung adressiert, zur Anwendung zu bringen.

## **6. Literaturverzeichnis :**

- 1:** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365–376
- 2:** Adamek HE, Jakobs R, Buttman A, Adamek MU, Schneider AR, Riemann JF (1990) Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 45:402–405
- 3:** Adams DB, Ford MC, Anderson MC (1994) Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 219: 481–489
- 4:** Amikura K, Arai K, Kobari M, Matsuno S (1997) Surgery for chronic pancreatitis—extended pancreaticojejunostomy. *Hepatogastroenterology* 44: 1547–1553
- 5:** Amman RW (2001) The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Internal med* 40: 368–375
- 6:** Amman RW, Akovbiantz A, Largiader (1984) Pain relief in chronic pancreatitis with and without surgery. *Gastroenterology* 87:746–770
- 7:** Amman RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G (1984) Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal Study of a mixed medical–surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86: 820–828
- 8:** Amman RW, Largiader F, Akovbiantz A (1979) Pain relief by surgery in chronic pancreatitis? Relationship between pain relief, pancreatic dysfunction, and alcohol withdrawal. *Scand J Gastroenterol* 14: 209–215
- 9:** Amman RW (1993) Quality control following surgery for chronic pancreatitis. In: Beger HG, Büchler M, Malfertheimer P, eds. *Standards in pancreatic surgery*. New York: Springer-Verlag, p 496–508
- 10:** Apte MV, Wilson JS. (2003) Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Aug; 17(4): 593–612
- 11:** Axon ATR, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR (1984) Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 25 1107–1112
- 12:** Baron PL, Aabaken LE, Cole DJ, et al.(1997) Differentiation of benign from malignant pancreatic masses by endoscopic ultrasound. *Ann Surg oncol* 4; 639–643

- 13:** Beger HG, Büchler M (1990) Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head. *World J Surg* 14: 83–87
- 14:** Beger HG, Büchler MW, Bittner R (1990) The duodenum-preserving resection of the head of the pancreas (DPRHP) in patients with chronic pancreatitis and an inflammatory mass in the head. An alternative to the whipple operation. *Acta Chir Scand* 156: 309–315
- 15:** Beger HG, Büchler MW; Bittner R, Oettinger W, Roscher R (1989) Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. *Ann Surg* 209:273–278
- 16:** Beger HG, Büchler MW, Bittner R, Uhl W(1990) Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas: an alternative procedure to the Whipple operation in chronic pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 37: 283–289
- 17:** Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Limmer J(1985) Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 97: 467–473
- 18:** Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW (1999) Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease. A single-center 26-year experience. *Ann surg* 230: 512–523
- 19:** Beger HG, Witte C, Krass E, Bittner R (1980) Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronische Pankreatitis. *Chirurg* 51:303–309
- 20:** Binmöller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicki J, Soehendra N(1995) Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy* 27:638–644
- 21:** Bittner R, Beger HG: Significance of the duodenum for the carbohydrate metabolism. In: Herfrath C (ed.) *Gastric Cancer*. Springer, Berlin Heidelberg New York, Seite 242–246
- 22:** Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE(1995) Quality of life in chronic pancreatitis—results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas* 11: 77–85
- 23:** Bockmann DE, Büchler M, Malfertheimer P, Beger HG(1988) Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 94: 1459–1469
- 24:** Bockmann DE: Chronic pancreatitis (1994) Morphology and the role of nerves. *Dig Surg* 11: 261–266
- 25:** Bornmann PC, Marks IN, Girdwood AH, Clain DJ, Wright JP (1980) Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? *Br J Surg* 67: 425–428

- 26:** Bradley L (1982) Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *M J Surg* 144: 313–316
- 27:** Bradley EL III (1987) Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 153: 207–213
- 28:** Braganza JM, Hunt LP, Warwick F (1982) Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 82: 1341–1347
- 29:** Braasch JW, Rossi RL; Watkins E Jr, Deziel DJ, Winter PF (1987) Pyloric and gastric-preserving pancreatic resection. *Ann surg* 122: 411–418
- 30:** Brewer KF, Proctor HJ (1983) Surgery for chronic pancreatitis: the tailored approach. *South Med J* 76:1351–133
- 31:** Brueckel J, Koeberling J (2002) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 11 (Suppl.2):6–39
- 32:** Büchler M, Malfertheimer P, Friess H, Senn T, Beger HG (1993) Chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head of the pancreas: A special entity ? In: Beger HG, Büchler M, Malfertheimer P, eds. *Standards in pancreatic surgery*. New York: Springer -Verlag, p.41–45
- 33:** Büchler M, Friess H, Mueller MW, Wheatley AM, Beger HG (1995) Randomized trial of duodenum preserving pancreatic head resection versus pylorus preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 169: 65–70
- 34:** Büchler MW, Friess H, Bittner R, et al. (1997) Duodenum-preserving pancreatic head resection: Long-term results. *J Gastrointest Surg* 1: 13–19
- 35:** Büchler MW, Friess H, Müller MW, Whatley AM, Beger HG (1995) Randomised trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 169: 65–70
- 36:** Buehler L, Schmidtlin F, de Perrot M, Borst F, Mentha G, Morel Ph (1999) Long term results after surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 46: 1986–1989
- 37:** Caletti G, Brocchi E, Agostini D, Balduzzi A, Bolondi L, Labo G (1982) Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 69 507–509
- 38:** Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH (1946) Chronic relapsing pancreatitis: A study of 29 patients without associated biliary disease or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 6:239–285.
- 39:** Comfort MW et al (1956) Chronic pancreatitis. *Am J Med.* Oct;21 (4):596–617

- 40:** Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL.(1987) Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 206:358–365
- 41:** Del Castillo FC, Rattner DW, Warshaw AL (1995) Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 130: 285–300
- 42:** Deviere J, Delhaye M, Cremer M (1998) Pancreatic duct stones management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 163–179
- 43:** Di Magno EP, Go VL, Summerskill WH. (1973) Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288: 813–815
- 44:** Dumonceau J, Deviere J, LeMoine O, Lehay M, Vandermeeren A, Baize M et al. (1996) Endoscopic pancreatic in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastroint Endosc* 43: 547–555
- 45:** Ebbelhoj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB (1986) Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1: 556–558
- 46:** Eckhauser FE, Strodel WE, Knol JA, Harper M, Turcotte JG. (1984) Near-total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Surgery* 96:599–607
- 47:** Etemad B., Whitcomb DC. (2001) Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Development. *Gastroenterology* Feb;120 (3):682–707
- 48:** Evans JD, Wilson PG, Carver C et al. (1997) Outcome of surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 84: 624–629
- 49:** Fleiss JL. (1981) Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons p.33–49
- 50:** Frey CF, Amikura K (1994) Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 220: 492–504
- 51:** Frey CF, Pitt HA, Yeo CJ, Prinz RA (1996) A plea for uniform reporting of patient outcome in chronic pancreatitis. *Arch Surg* 131: 233–244
- 52:** Frey CF, Smith GJ (1987) Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 2:701–707
- 53:** Frey CF, Amikura K (1994) Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 220: 492–504
- 54:** Frey CF, Child CG III, Fry W (1976) Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 184: 403–414

- 55:** Friess H, Shrikhande S, Shrikhande M, Martignoni M, Kulli C, Zimmermann A, Kappeler A, Ramesh H, Buchler M. (2002) Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology. *Gut* May;50(5):682-686
- 56:** Grace PA, Pitt Ha, Longmire WP (1990) Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: an overview. *Br J Surg* 77: 968-974
- 57:** Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, DenBesten L, Longmire WP Jr. (1986) Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 151: 141-149
- 58:** Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. (1990) Long-term results of side to side pancreatojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *World J Surg* 14: 70-76
- 59:** Harken AH (1986) Presidential address: Natural selection in university surgery. *Surgery* Aug;100(2):129-133
- 60:** Holmberg JT, Isaksson G, Ihse I. (1985) Long-term results of pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 160: 339-446
- 61:** Howard JM. Surgical treatment of chronic pancreatitis (1987) in Howard JM, Jordan GL Jr., Reber Hs eds. *Surgical disease of the pancreas*. Philadelphia : Lea & Febiger; p.496-521
- 62:** Hunt DR, Mc Lean R. (1989) Pylorus-preserving pancreatectomy : functional results. *Br J Surg* 89: 173-176
- 63:** Ihse I, Borch K, Larsson J (1990) Chronic pancreatitis: Results of operations for relief of pain. *World J Surg* 14(1) 53-58
- 64:** Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andren-Sandberg A (1999) Bilateral thoracoscopic splanchniectomy : effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg* 230(6): 785-790
- 65:** Itani KMF, Colemann RE, Meyers WC (1986) Pylorus-preserving pancreatoduodenektomy. *Ann Surg* 204:655-664
- 66:** Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE (1998) Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis - Prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 228: 771-779
- 67:** Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Binmoeller KF, Soehendra N, Broelsch CE (1997) Drainage versus Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Kopfpankreatitis: eine randomisierte Studie. *Chirurg* 68: 369-377

- 68:** Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE: Duodenum preserving resections of the head of the pancreas in chronic pancreatitis – A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995;221: 350–358.
- 69:** Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T (1999) Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am* 79: 913–944
- 70:** Izbicki JR, Bloechle C (1997) Die Drainageoperation als Therapieprinzip der organerhaltenden chirurgischen Behandlung der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 68:865–873
- 71:** Jalleh RP, Williamson RCN(1992) Pancreatic exocrine and exocrine function after operation for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 216:656–662
- 72:** Jiminez RE, Fernandez del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL (2000) Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann surg* 231: 293–300
- 73:** Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfertheimer P (2002) Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Diseases. *Dig Dis* 20:120–126
- 74:** Kahl S, Zimmermann S, Genz I et al.(2003) Risk factors for failure of endoscopic stenting in chronic pancreatitis : a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 98, 2448–2453
- 75:** Kausch W (1912) Das Karzinom der Papilla vateri und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir* 78; 439–486
- 76:** Kellum JM, Clark J, Miller HH (1983) Pancreatoduodenectomy for resectable malignant periampullary tumors. *Surg Gynecol Obstet* 157:362–366
- 77:** Kiviluoto T, Schroder T, Lempinen M (1984) Elective operations in chronic alcohol induced pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*159:70–74
- 78:** Klatsky AL (1999) Moderate drinking and reduced risk of heart disease. *Alcohol Res Health* 23: 15–22
- 79:** Klempa I, Spatny M, Menzel J, et al.(1995) Pankreasfunktion und Lebensqualität nach Pankreaskopfresektion bei der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 66: 350–359
- 80:** Kloppel G(1990) Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chir Scand*156: 261–265



- 81:** Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D (2003) Abstract Autoimmune Pancreatitis: pathological, clinical and immunological features. *Pancreas* 27;14-19
- 82:** Kodama T, Imamura Y, Sato H et al. (2003) Feasibility Study using a new small electronic pancreatoscope : description of findings in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 35; 305-310
- 83:** Kozarek R, Hovde O, Attia F, France R (2003) Do pancreatic stents cause or prevent pancreatic sepsis? *Gastrointestinal Endosc* 58:505-509,2003
- 84:** Lankisch PG (2001) Natural course of chronic pancreatitis *Pancreatol* 1:3-14
- 85:** Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W (1983) Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 54: 148-155
- 86:** Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP (1984) The different courses of early- and late-onset idiopathic and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 107: 1481-1487
- 87:** Lee YT (1984) Surgery for carcinoma of the pancreas and periampullary structures: complications of resectional and palliative procedures. *J Surg Oncol* 27: 280-285.
- 88:** Leger L, Lenriot JP, Lemaigre G (1974) Five to twenty year follow-up after surgery for chronic pancreatitis in 148 patients. *Ann Surg* 180: 185-191
- 89:** Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ (1984) Pancreaticoduodenal resection: Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 199:432-437
- 90:** Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andren-Sandberg A, Domell`f L, Di Francesco V, Pederzoli P, Löhr-Happe A, Krag F, Boyle P, Pitchumoni CS, Wynn PS, Melton LJ (1990) Prognosis of chronic pancreatitis. An international multicenter study. *Am J Gastroenterol* 89: 1467-1471
- 91:** Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al.(2001) Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 119: 1324-1332
- 92:** Malfertheiner P, Büchler M, Stanescu A, Ditschoneit H (1987) Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2 (1) : 59-66
- 93:** Malfertheiner P, Büchler M (1989) Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 27:51-64

- 94:** Markowitz JS, Sattner DW, Warshaw AL (1994) Failure of symptomatic relief after pancreaticojejunal decompression for chronic pancreatitis. Arch Surg 129:374–380
- 95:** Martin RF, Rossi RL, Leslie KA(1996) Long-term results of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. Arch Surg 131: 247–252
- 96:** Morel P, Rohner A (1982) The pylorus preserving technique in duodenopankreatectomy. Surgery Annual 24:89–105.
- 97:** Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM (2003) Endoscopic stent therapy in advanced ductal chronic pancreatitis: relations between ductal changes, clinical response and stent patency. Am J Gastroenterol 98:821–826
- 98:** Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I (1987) Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. Pancreas 2: 378–385
- 99:** Mukamal KJ, Rimm EB (2001) Alcohol's effect on the risk for coronary heart disease. Alcohol Res Health 25: 255–261
- 100:** Okazaki K, Yamamoto Y, Kagiya S, Tamura S, Akamoto Y, Morita M, Yamamoto Y (1988) Pressure of the papillary zone and pancreatic main duct in patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 3: 457–468
- 101:** Partington PF, Rochelle REL(1960) Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. Ann Surg 152: 1037–1043
- 102:** Pfüzer RH, Barmada MM, Brunskil APJ, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC (2000) SPINK 1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterology 119: 615–623.
- 103:** Prinz RA, Greenlee HB (1981) Pancreatic duct drainage in 100 patients with chronic pancreatitis. Ann Surg 194:313–320
- 104:** Puestow CB, Gillebsy WJ (1958) Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. Arch Surg 76:898–907
- 105:** Rossi RL, Rothschild J, Braasch JW, Munson JL, ReMine SG (1987) Pancreatoduodenectomy in the management of chronic pancreatitis. Arch Surg 122:416–420
- 106:** Rösch T, Daniel S, Scholz M et al.(2002) Endoscopic treatment of chronic pancreatitis : a long-term follow-up. Endoscopy 34: 765–771

- 107:** Rumstadt B, Forssmann K, Singer MV, Trede M (1997) The whipple partial duodenopancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 44: 1554–1559
- 108:** Saeger HD, Schwall G, Trede M (1993) Standard Whipple in chronic pancreatitis. In: Beger HG, Buechler M, Malfertheimer P, eds. *Standards in pancreatic surgery*. Berlin: Springer p.385–391
- 109:** Saenger HD, Schwall G, Trede M (1993) Standard Whipple in chronic pancreatitis. In Beger HG, Buechler M, Malfertheimer (Hrsg.) : *Standards in pancreatic surgery*. Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag: 385–391
- 110:** Sarles JC, Nacchiero M, Garani F, Salasc B (1982) Surgical treatment of chronic pancreatitis. Report of 134 cases treated by resection or drainage. *Am J Surg* 144:317–21
- 111:** Sarles H (1988) Classification and definition of pancreatitis Marseille-Rome 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 13: 857–859
- 112:** Sawyer R, Frey CF (1994) Is there still a role for distal pankreatectomy in surgery of chronic pancreatitis? *Am J Surg* 168:6–9
- 113:** Sharma K, Pande GK, Sahni P, Nundy S (1998) Surgery for non-alcoholic chronic pancreatitis. *World J Surg* 22: 236–239
- 114:** Shermann S, Lehmann GA (1993) endoscopic therapy of pancreatic disease. *Gastroenterologist* 1:5–17.
- 115:** Sherman S, Lehmann GA, Hawes RH, Ponich T, Miller LS, Cohen LB et al. (1991) Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement of symptoms. *Gastroint Endosc* 37: 511–517
- 116:** Smits ME, Rauws EAJ, Tytgat GNJ, Huibregste K. (1996) Endoscopic treatment of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. *Gastroint Endosc* 43: 556–560
- 117:** Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT (1995) MR Cholangiopancreaticography findings on 3D fast spin-echo imaging. *AJR* 165: 1397–1401
- 118:** Soto JA, Barish Ma, Yucel EK, Clarke P, Siegenberg D, Chuttani R, Ferrucci JT (1995) Pancreatic duct: MR cholangiopancreaticography with a three dimensional fast spin-echo technique. *Radiology* 196: 459–464
- 119:** Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT (1995) MR Cholangiopancreaticography findings on 3D fast spin-echo imaging. *AJR* 165: 1397–1401.
- 120:** Stapleton GN, Williamson RCN (1996) Proximal pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 83: 1433–1440

- 121:** Steer M, Waxmann I, Freedman S (1995) Chronic pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 332 : 1482–1490
- 149:** Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, Mann O, Bruhn JP, Schneider C, Kuechler T, Yekebas E, Izbicki JR. Abstract Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2005 Apr;241 (4):591–8.
- 123:** Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N, Kodaira N, Yamamoto H, Tatami M, Saito M, Watahiki H, Takahashi M (1994) Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis. *Radiology* 192: 105– 123
- 124:** Taylor H, Bagley FH, Braasch JW, Warren KW (1981) Ductal drainage or resection for chronic pancreatitis. *Am J Surg* 141: 28–33
- 125:** Teich N, Ockenga F, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V.(2000) Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 119:461–465
- 126:** Thorsgaard Pedersen NT, Andersen BN, Pedersen G, Worning H (1982) Chronic Pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand J Gastroenterol* 17: 925–931
- 127:** Trapnell JE (1979) Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases. *Br J Surg* 66:471–475
- 128:** Traverso LW, Longmire WP,Jr. (1978) Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146: 959–962
- 129:** Traverso LW, Kozarek RA (1997) Pancreatoduodenektomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. *Ann Surg* 226:429–435
- 130:** Traverso LW, Kozarek RA (1993) The Whipple procedure for severe complications of chronic pancreatitis. *Arch Surg* 128: 1047–1053
- 131:** Trede M (1985) The surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Surgery* 79: 28–35
- 132:** Trimble IR, Parsons JW, Sherman CP (1941)A one stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 73:711–722
- 133:** Warshaw AL (1984) Pain in chronic pancreatitis – patients, patience, and the impatient surgeon. *Gastroenterology* 86:987–989
- 134:** Warshaw AL, Torchiana DL (1985) Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 160:1–4

- 135:** Watson K (1944) Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection. *Br J Surg* 31:368–373
- 136:** Whipple AO (1946) Radical surgery for certain cases of pancreatic fibrosis associated with calcaneous deposits. *Am Surg* 124: 991–1006.
- 137:** Whipple AO, Perason WB, Mullins CR (1935) Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763–769
- 140:** Whipple AO (1946) Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 82: 623–636
- 141:** Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. (1996) Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet* 14(2): 141–145
- 142:** Whitcomb DC, Gorry MC; Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, UomoG, Post JC, Ehrlich GD. (1996) Hereditary Pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141–145
- 143:** White TT (1982) Pain; in Bradley III EL (ed): *Complications of Pancreatitis*. Philadelphia, Saunders, p. 203–222
- 144:** White TT, Hart MJ (1979) Pancreaticojejunostomy versus resection in the treatment of chronic pancreatitis. *Am J Surg*138: 129–134
- 145:** White TT, Slavotinek AH (1979) Results of surgical treatment of chronic pancreatitis. Report of 142 Cases. *Nn Surg* 189:217–224
- 146:** Wilson JS, Apte MV (2003) Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis *Pankreas* 27: 311–315
- 147:** Vjungco JD, Prinz RA (2003) Management of biliary and duodenal complications for chronic pancreatitis *World J Surg* Nov, 27(11): 1258–1270
- 148:** du Val MK (1954) Caudal pancreatico-jejunostomie for chronic relapsing pancreatitis *Ann Surg* 140:775–785
- 149:** Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, Mann O, Bruhn JP, Schneider C, Kuechler T, Yekebas E, Izbicki JR. Abstract Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):591–8.

## 7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

### 7.1. Verzeichniss von Tabellen

- Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienpopulation (66) 1998.
- Tabelle 2: Postoperative Mortalität
- Tabelle 3: Exokrine Pankreasinsuffizienz prä-, postoperativ (66) und im Late Follow-up Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)
- Tabelle 4: Langzeitergebnisse der Schmerzskalen (median und range) mit exokriner Pankreasinsuffizienz und Normalfunktion im Vergleich
- Tabelle 5: Endokrine Pankreasinsuffizienz (manifeste insulinpflichtige Diabetes mellitus) prä-, postoperativ (66) und im Late Follow-up. Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)
- Tabelle 6: Langzeitergebnisse der Schmerzskalen (median und range) mit Diabetes mellitus und normaler endokriner Pankreasfunktion im Vergleich
- Tabelle 7: Langzeitergebnisse Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität: Resektion (PPPD) versus Drainage (Frey)
- Tabelle 8 : Langzeitergebnisse der Symptomskalen zur Erfassung der Lebensqualität: Resektion (PPPD) versus Drainage (Frey)
- Tabelle 9: Langzeitergebnisse der exo- und endokrinen Pankreasfunktion, pankreasbedingte Reoperation, berufliche Rehabilitation und kontinuierlicher Alkoholkonsum der Resektions- (PPPD) und Drainagegruppe (Frey) im Chi-Square Test
- Tabelle 10: Langzeitergebnisse der Schmerzskalen (median und range) Alkoholkonsumenten und Alkoholabstinente im Vergleich
- Tabelle 11: Prozentzahl der Erwerbstätigen prä-, post (38) und Late Follow-up: Resektionsgruppe und Drainagegruppe im Vergleich
- Tabelle 12.1: Schmerzhäufigkeit
- Tabelle 12.2: Visuelle Analog-Skala (VAS )
- Tabelle 12.3: Analgetische Medikation (Angaben als relative analgetische Potenz von Morphinum )

Tabelle 12.4: Arbeitsunfähigkeit

Tabelle 13: Schmerzscore prä-, postop. (66) und Late Follow-up (Median und Range) Vergleich zwischen Resektion (PPPD) und Drainage (Frey)

Tabelle 14: Langzeitergebnisse der Schmerzen der überlebenden Patienten

Tabelle 14: Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis

Tabelle 15: Endosonographische Kriterien der chron. Pankreatitis (73)

Tabelle 16: Empfehlungen der Deutschen Liga zur Behandlung von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis

## 7.2. Verzeichniss von Abbildungen

Abb. 1: Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire: Partielle Duodenopankreatektomie mit postpylorischer Durchtrennung des Duodenum und Erhalt des Magens. Peiper u. Hollender Chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis Springer Verlag Berlin Heidelberg 1988 ; Seite 316

Abb. 2: Nach Pankreatojejunostomie und Hepaticojejunostomie erfolgt die terminolaterale Duodenojejunostomie zur Drainage des erhaltenden Magens. Peiper u. Hollender Chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis Springer Verlag Berlin Heidelberg 1988 ; Seite 316

Abb. 3: Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey. Resektion des über den Pankreasgängen liegenden Gewebes. Sonde im Gallengang. Siewert, Harder Rothmund Praxis der Viszeralchirurgie Bd. 2 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003; Seite 835

Abb. 4: Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey anschließende Pankreatikojejunostomie. Siewert, Harder Rothmund Praxis der Viszeralchirurgie Bd. 2 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003; Seite 835

Abb. 5 : Pankreasdarstellung in einem Stich nach einer Zeichnung Wirsüngs Putscher M : Geschichte der medizinischen Abbildungen Bd. 2: 1600 bis Gegenwart. Seite 87 Heinz Moos Verlag München

Abb. 6: Chronische Pankreatitis: Pankreasgänge mit verkalkenden Präzipitaten, Epitheldefekten und periduktulärer chronischer Entzündung. H&E, x125. Peiper u. Hollender: Pankreaschirurgie Springer Verlag 1988 Berlin Heidelberg; Seite 50



Abb. 7: Idiopathische Pankreatitis bei einem 46-jährigen Patienten. Maximale Erweiterung des Ductus pancreaticus. Mobiles großes Konkrement im distalen Abschnitt des Korpusbereiches. Peiper u. Hollender Pankreaschirurgie Springer Verlag 1988 Berlin Heidelberg; Seite 169

Abb. 8: Perineurale Infiltration durch Granulozyten bei chronischer Pankreatitis H &E x 150. Büchler, Uhl, Malfertheimer: Pankreaserkrankungen Karger Verlag Basel 1996; Seite 87

Abb. 9 Patient mit chronischer Pankreatitis : Vorgebeugte Haltung zur Linderung der Schmerzen. Pancreatits Earl E. Gambill Morsby Comp. 1973 S. 97

Abb. 10: Normales Pankreatikogramm mit Darstellung von Ästen erster und zweiter Ordnung insbesondere im Kopfbereich des Pankreas. Abbildung des Ductus santorini (schwarzer Pfeil), der kranial des Ductus wirsungianus zum Duodenum verläuft. Peiper u. Hollender: Pankreaschirurgie Springer Verlag 1988 Berlin Heidelberg ; Seite 168

Abb. 11 Pankreatikogramm eines 62-jährigen Patienten mit chronisch destruierender Pankreatitis. Erweiterung des Lumens des Pankreasgangs, Kaliberschwankungen und Verplumpung der Seitenäste. 2 cm von der Papille entfernt findet sich ein Pankreasgangstein (*Pfeil*). Peiper u. Hollender: Pankreaschirurgie Springer Verlag 1988 Berlin Heidelberg; Seite 169

Abb. 12: Computertomographie : Feinschollige Pankreasverkalkungen des gesamten Pankreas bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis. Büchler M. et al. Pankreaserkrankungen S. 73 Karger Verlag 1996 Basel

Abb. 13: Pankreon Päckchen in den 30 Jahren: Solvay Arzneimittel GmbH, Hannover

Abb. 14: Laterolaterale Pankreatikojejunostomie (Partington–Rochelle)

Peiper u. Hollender: Pankreaschirurgie Springer Verlag 1988 Berlin Heidelberg;  
Seite 285

Abb.15: Schemazeichnung der klassischen partiellen  
Pankreatikoduodenektomie nach Whipple. Büchler, Uhl, Malfertheimer  
Pankreaserkrankungen Karger Verlag 1996 Seite 155

Abb. 16: Die duodenumerhaltende Resektion des Pankreaskopfes nach Beger  
b) ein Teil des Pankreaskopfes zwischen der duodenalen Seite der Portalvene  
und des intrapankreatischen Ductus choledochus ist reseziert,  
c) Rekonstruktion mit einer End-zu-End Pankreatikiojejunostomie zur  
Resektionshöhle des Pankreaskopfes. Praxis der Viszeralchirurgie Bd. 2  
Siewert, Harder, Rothmund Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2002;  
Seite 834

## 8. Anhang EORTC–Lebensqualitätsfragebogen (1)

	NEIN	JA
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

### Während der letzten Woche

	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4

14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4

**Während der letzten Woche**

überhaupt

	nicht	wenig	mäßig	sehr
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen				

mit anderen Menschen beeinträchtigt? 1 2 3 4

28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre  
medizinische Behandlung für Sie finanzielle  
Schwierigkeiten mit sich gebracht? 1 2 3 4

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die  
am besten auf Sie zutrifft.**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren körperlichen Zustand während der letzten Woche  
einschätzen?  
1 2 3 4 5 6 7  
sehr schlecht ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?  
1 2 3 4 5 6 7  
sehr schlecht ausgezeichnet

**Während der letzten Woche** überhaupt  
nicht wenig mäßig sehr

31. War Ihre Leistungsfähigkeit spürbar vermindert? 1 2 3 4

32. Mussten Sie Ihre Eßgewohnheiten verändern? 1 2 3 4

33. Haben Sie Gewicht verloren? 1 2 3 4

34. Hatten Sie Fieber oder Schüttelfrost? 1 2 3 4

35. Hatten Sie eine Gelbfärbung von Haut oder  
Augen? 1 2 3 4

36. Hatten Sie Völlegefühle? 1 2 3 4

37. Hatten Sie mehr Durst als gewöhnlich? 1 2 3 4

38. Traten plötzliche, krampfartige Schmerzen auf? 1 2 3 4

**Während der letzten Woche**

überhaupt

nicht    wenig    mäßig    sehr

39. Trat bei Ihnen Appetitlosigkeit auf?                    1            2            3            4

40. Hatten Sie Juckreiz?    1            2            3            4

Hatten Sie Schmerzen

41. beim oder nach dem Essen?                                1            2            3            4

42. bei aufrechter Körperhaltung?                            1            2            3            4

43. im Bauch, bis in den Rücken strahlend?                1            2            3            4

44. an anderer Stelle?    1            2            3            4

Wenn ja, wo?:

-----

45. Nahmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein?        1            2            3            4

46. Wenn ja, wie gut haben sie geholfen?                    1            2            3            4

47. Wie stark hat Ihre bisherige medizinische Behandlung Sie belastet?

1            2            3            4            5            6            7

überhaupt nicht

sehr stark

48. In welcher Hinsicht hat Sie die medizinische Behandlung belastet?

49. Was hat Ihnen –neben der medizinischen Behandlung– am meisten geholfen?

50. Wie zuversichtlich sind Sie bezüglich Ihrer Gesundheit in der nahen Zukunft?

1            2            3            4            5            6            7

wenig

zuversichtlich

sehr

zuversichtlich

## 9. Lebenslauf und Danksagung

Geboren am	26.08.1968	in Neumünster.
Grundschule Bickbargen	1975 bis 1979	in Halstenbek
Abitur	1988 Wolfgang-Borchert Gymnasium	in Halstenbek
Zivildienst	1988 bis 1990	AK Altona/Endoskopie
Beginn des Studiums der Humanmedizin	1990	Hamburg
Physikum	1992 Universität	Hamburg
Drittes Staatsexamen	1996 Universität	Hamburg
Seit 1996 Assistenzarzt in der 1.Med. Abteilung	AK Altona unter Prof. Dr. med. F. Hagenmüller	
	2005 Facharzt für innere Medizin	

Wohnhaft: Schoenaich Carolath Straße 26 in 22607 Hamburg

Verheiratet mit Sabine Hinrichs

Kinder: Jette Martha-Louise geb. am 15.01.2003 und  
Henry Ben Boye geb. am 13.06.2006

Herrn Prof. Izbicki danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt PD Dr. med. Tim Gerrit Strate für die Betreuung und Unterstützung.

### Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Vorprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.