

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie

Direktor der Einrichtung  
Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

## **Veränderungen im Pankreas und biliopankreatischen Gangsystem bei Patienten mit einer Leberzirrhose**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Yas Rezaei Shayesteh  
aus Teheran

Hamburg 2016

**Doktorvater:**

Prof. Dr. med. Stefan Lüth

Chefarzt und Ärztlicher Leiter des Zentrums für Innere Medizin II

Städtisches Klinikum Brandenburg

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.03.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Lüth**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Daniel Benten**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

## Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | Leberzirrhose .....   | 1         |
| 1.1.1    | Epidemiologie und Ätiologie.....  | 2         |
| 1.1.2    | Klinische Aspekte.....  | 4         |
| 1.1.3    | Komplikationen .....  | 4         |
| 1.1.4    | Diagnostik.....   | 6         |
| 1.1.5    | Therapie .....  | 8         |
| 1.1.6    | Prognose .....  | 8         |
| 1.2      | Chronische Pankreatitis.....  | 10        |
| 1.2.1    | Definition und Pathophysiologie .....                                     | 10        |
| 1.2.2    | Epidemiologie und Ätiologie.....  | 10        |
| 1.2.3    | Klinische Zeichen .....   | 10        |
| 1.2.4    | Diagnostische Verfahren .....   | 11        |
| 1.2.5    | Therapeutische Maßnahmen.....   | 13        |
| 1.3      | LTX-Evaluation .....  | 14        |
| 1.4      | Fragestellung und Zielsetzung .....                                       | 15        |
| <b>2</b> | <b>Materialien und Methoden .....</b>                                     | <b>16</b> |
| 2.1      | Patientenkollektiv und Datenerhebung .....                                | 16        |
| 2.2      | Ein- und Ausschlusskriterien .....  | 16        |
| 2.3      | Statistische Methoden .....   | 19        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>20</b> |
| 3.1.1    | Charakterisierung der Gruppe.....   | 20        |
| 3.1.2    | Patientencharakteristik in der Übersicht.....                             | 22        |
| 3.2      | Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) .....                          | 24        |
| 3.3      | Veränderungen im biliopankreatischen Gangsystem.....                      | 26        |
| 3.4      | Gang- (Pankreas- und Gallengang) oder Pankreasparenchymveränderungen..... | 27        |
| 3.5      | Laborparameter als Prädiktoren .....                                      | 29        |
| 3.6      | Glukosestoffwechselstörung .....  | 31        |
| 3.7      | Einfluss von Nikotinkonsum.....   | 32        |
| 3.8      | Komplikationen der Leberzirrhose als Prädiktor .....                      | 35        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion.....</b>  | <b>38</b> |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>5</b>  | <b>Zusammenfassung / Summary .....</b>    | <b>46</b> |
| <b>6</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>         | <b>49</b> |
| <b>7</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>        | <b>55</b> |
| <b>8</b>  | <b>Danksagung .....</b>                   | <b>57</b> |
| <b>9</b>  | <b>Lebenslauf .....</b>                   | <b>58</b> |
| <b>10</b> | <b>Eidesstattliche Versicherung .....</b> | <b>59</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein histopathologisch definiertes Krankheitsbild, das mit einer Reihe von klinischen Manifestationen und Komplikationen einhergeht, von denen einige lebensbedrohlich sein können. Unabhängig von der Ursache der Zirrhose besteht das histopathologische Hauptmerkmal in der Fibroseentwicklung bis hin zum Umbau der Gewebsarchitektur mit Bildung von Regeneratknoten. Dies führt zu einer Reduktion der hepatozellulären Masse mit einem daraus resultierenden Funktionsverlust und Veränderungen des Blutflusses.

Bei Patienten, die Komplikationen ihrer Lebererkrankung entwickelt haben und dekompensiert sind, sollte die Möglichkeit einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Viele der Komplikation einer Leberzirrhose bedürfen einer spezifischen Therapie. Die portale Hypertension ist ein wichtiges Merkmal der dekompensierten Leberzirrhose und kann beispielsweise die Entwicklung von Aszites oder eine Ösophagusvarizenblutung nach sich ziehen. Der Verlust der hepatozellulären Funktion führt zu einer Hyperbilirubinämie mit Ikterus, Gerinnungsstörungen und Hypalbuminämie, und trägt zur Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie bei. Die Komplikationen der Leberzirrhose sind grundsätzlich, unabhängig von der Ätiologie der Leberschädigung.

Zu den wichtigsten Ursachen einer Leberzirrhose gehören:

- Chronischer Alkoholabusus
- Chronische Virushepatitis (Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) )
- Autoimmunhepatitis (AIH)
- Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Autoimmuncholangiopathie (AIC)
- Cirrhose cardiague
- Erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M.Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel)
- Leberzirrhose unklarer Ätiologie, so genannte kryptogene Leberzirrhose

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die genaue Prävalenz der Leberzirrhose weltweit ist unbekannt, wurde aber in den USA bei 0,15 % der Gesamtbevölkerung geschätzt (Bethesda 1994). Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 2:1 (Herold 2013). In den meisten asiatischen und afrikanischen Ländern sind die Zahlen aufgrund häufig vorkommender Hepatitis B- oder C-Infektionen noch höher (Schuppan und Afdhal 2008). Da die kompensierte Zirrhose oft für längere Zeit unentdeckt bleibt, wird geschätzt, dass bei bis zu 1 % der Bevölkerung histologisch eine Leberzirrhose vorliegen könnte (Schuppan und Afdhal 2008).

In Europa und in der USA ist für etwa 60 % der Leberzirrhosefälle ein Alkoholabusus verantwortlich, die viralen Hepatitiden machen ca. 30 % aller Fälle aus, die übrigen 10 % verteilen sich auf weitere seltene Ursachen (z.B. PBC 1 % aller Fälle (Netter 2000)).

Die Hepatitis B wird im Gegensatz zu den anderen hepatotropen Viren durch ein DNA-Virus verursacht (Lok und McMahon 2007). Diese kann als einzelne Entität, aber auch in Koinfektion mit Hepatitis D auftreten. Nur in Anwesenheit von Hepatitis B ist das Hepatitis-D-Virus infektiös. Das Hepatitis-B-Virus kann zu chronischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen. Letzteres auch ohne Vorhandensein einer Zirrhose (Lefton et al. 2009).

Die Hepatitis C wird durch ein RNA-Virus hervorgerufen, das in 80% der Patienten eine chronische Infektion und in 15% der Patienten eine Zirrhose hervorruft (Leonardo et al. 2006). Das Risiko einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms nimmt in Patienten mit Alkoholabusus und Hepatitis C zu.

Es sind keine Impfungen gegen Hepatitis C, D oder E verfügbar. Hepatitis A und B können jedoch mittels Impfung verhindert werden (Conjeevaram 2005). Allerdings ist in den letzten Jahrzehnten ebenfalls zu einem Rückgang der HBV/HDV-Koinfektionen aufgrund der HBV-Impfung gekommen (Gaeta et al. 2000).

Ein starker Alkoholkonsum kann innerhalb von ein bis zwei Jahren zu einer Leberzirrhose führen, normalerweise manifestiert sich jedoch eine alkoholische Zirrhose erst Jahre nach Einstellen des maßlosen Trinkens.

In den USA hat die juvenile Adipositas eine endemische Form angenommen. Viele dieser Kinder leiden an der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die zur nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) sowie zu Fibrose oder Zirrhose führen kann. Die Therapie der Wahl ist die Gewichtsreduktion mit Normalisierung der Lipid- und Glucosewerte.

Es wird angenommen, dass die Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Adipositas dazu führen wird, dass in Zukunft mehr Patienten in jüngerem Alter eine Leberzirrhose entwickeln werden (Charlton 2004). Mittlerweile ist die NASH die zweithäufigste Indikation zur Listung eines Patienten zur Lebertransplantation in den USA (Wong 2015).

Zu den anderen Ursachen einer Leberzirrhose zählen die autoimmunen Erkrankungen. Die primär biliäre Cholangitis (PBC), mit einer geschätzten Prävalenz von 30/100 000 Einwohner in Deutschland, kommt häufig bei älteren Frauen vor und ist charakterisiert durch den Anstieg der cholestatischen Leberenzyme, und den Nachweis vom antimitochondrialen Antikörper (AMA) (Lindor 2007). Die Krankheit verursacht eine progressive Leberdysfunktion und verläuft ohne Therapie letal.

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) betrifft typischerweise junge Männer und geht in bis zu 70 – 90 % der Fälle mit chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (insbesondere Colitis ulcerosa) einher. Umgekehrt haben circa 5 – 10 % aller Colitis ulcerosa-Patienten eine PSC. Es sind keine spezifischen serologischen Marker bekannt und die Diagnose erfolgt meist anhand des charakteristischen Bildes in der ERCP (sog. Perlenschnur) (Preuss 2008).

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine entzündliche Erkrankung der Leber unbekannter Ätiologie, die ebenfalls zur progressiven Leberdysfunktion führen kann (Czaja 2008). Der Nachweis verschiedener Autoantikörper wie antinukleäre Antikörper (ANA) oder Antikörper gegen smooth muscle antigen (SMA) und Anstieg der Gammaglobuline sind Hinweise auf das Vorliegen einer AIH (Czaja 2005). Patienten, die auf die immunsuppressive Therapie nicht ansprechen, können eine Zirrhose entwickeln.

Zu den wichtigsten Stoffwechselerkrankungen der Leber, die zu einer Zirrhose führen können, gehören Hämochromatose, Morbus Wilson und  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel.

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch Eisenüberladung der Gewebe zu Multiorganstörungen kommt. Die Patienten zeigen normalerweise hohe Werte für Serumferritin und Transferrinsättigung. Der zugrunde liegende Gendefekt ist eine homozygote oder compound-heterozygote C282Y-Mutation des HFE-Gens (Adams und Barton 2007).

M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeichererkrankung mit einem Gendefekt auf dem Chromosom 13, die bei den Patienten psychiatrische und neurologische Symptome hervorruft und mit erhöhten Serumkupferwerten und erniedrigtem Coeruloplasminspiegel einhergeht (Roberts und Schilsky 2008).

Das  $\alpha$ 1-Antitrypsin ist ein in der Leber synthetisierter Protease-Inhibitor, bei dessen Mangel es im Erwachsenenalter zur Ausbildung eines Lungenemphysems und einer Leberzirrhose bei

ca. 10 – 20 % der Patienten kommt.

Kardiovaskuläre Ursachen einer Leberzirrhose sind chronische Rechtsherzinsuffizienz (Cirrhose cardiaque), Pericarditis constrictiva und Budd-Chiari-Syndrom (posthepatischer Verschluss der Lebervenen) (Herold 2013).

### **1.1.2 Klinische Aspekte**

Die Symptome entstehen einerseits durch die hepatozelluläre Funktionsstörung, andererseits durch die portale Hypertension. Die Frühsymptome sind unspezifisch und äußern sich durch allgemeine Symptome, wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Gewichtsabnahme – oder Gewichtszunahme durch Aszites – und Verlust der Muskelmasse.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung finden sich die typischen Leberhautzeichen (Spidernävi, Weißnägel, Lackzunge, Lacklippen, Palmar- und Plantarerythem, Dupuytren'sche Kontraktur, Caput medusae, Hautatrophie, Striae, Petechien) und Ikterus. Die Leber ist palpatorisch derb und vergrößert, später – bei zunehmender zirrhotischer Schrumpfung – klein. Häufig besteht eine durch portale Hypertension bedingte Splenomegalie. Durch hormonelle Störungen (Verminderung des Testosteronspiegels und Erhöhung des Östrogenspiegels) kommt es bei Männern zu Potenzstörung, Hodenatrophie und Verlust der männlichen Sekundärbehaarung und eventuell einer Gynäkomastie. Frauen leiden unter Menstruationsstörungen und sekundärer Amenorrhoe.

### **1.1.3 Komplikationen**

Die Leberzirrhose verläuft nicht selten, bis die Komplikationen auftreten, indolent und asymptomatisch. Eine große Zahl von Patienten präsentiert jedoch lebenslang keine klinischen Zeichen, so dass eine nicht-diagnostizierte Zirrhose in Autopsien einen häufigen Befund darstellt (Conn und Atterbury 1993).

Metabolische Störungen, Leberinsuffizienz, erhöhtes Infektionsrisiko, Aszites und Nierenversagen, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutungen, hepatozelluläres Karzinom und Rückwirkung auf andere Organe sind einige dieser Komplikationen, die für die Prognose entscheidend sind (Gerok und Blum 1995). Im Folgenden werden die wesentlicheren Punkte ausführlicher erklärt:

Da Varizenblutungen und Aszites zwei Folgen der portalen Hypertension sind, wird der klinische Verlauf im Wesentlichen durch diese bestimmt (D'Amico und Luca 1997). Eine

indirekte, aber präzise Abschätzung des Portalvenendruckes erhält man durch eine invasive Messung des Druckgradienten der Lebervene (HVPG, hepatic venous pressure gradient) (Groszmann und Wongcharatrawee 2004). Werte über 5 mmHg werden als portale Hypertension bezeichnet (Bosch und Garcia-Pagan 1999). Es konnte gezeigt werden, dass es bei HVPG < 12 mmHg zu keiner Varizenbildung beziehungsweise Varizenblutung kommt (Garcia-Tsao et al. 1985).

Die gastrointestinale Blutungen sind die folgenschwerste Komplikationen einer portalen Hypertension bei Patienten mit einer Leberzirrhose, wobei die häufigsten Blutungsquellen Ösophagus- und Fundusvarizen des Magens sind (de Franchis et al. 2004). Obwohl sich die Prognose der akuten Varizenblutung in den letzten drei Jahrzehnten verbessert hat, ist die Mortalität, selbst bei adäquat behandelten Fällen (Varizenligatur, Gabe vasoaktiver Medikamente wie Terlipressin, Antibiotikaprophylaxe), bei 16% weiterhin hoch geblieben (Reverter et al. 2014).

Der Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose und assoziiert mit niedriger Lebensqualität, erhöhter Infektanfälligkeit, Nierenversagen und schlechten Langzeitprognosen (Gines et Al. 1987). Die Hauptursache des Aszites ist die Vasodilatation im Splanchnikusbereich (Schrier et al. 1988). Eine durch die Zirrhose bedingte erhöhte hepatische Resistenz gegen den portalen Blutfluss führt allmählich zur Entwicklung einer portalen Hypertension, Kollateralvenenbildung und Shuntbildungen zum systemischen Kreislauf. Gleichzeitig werden vermehrt lokale Vasodilatoren, insbesondere Stickstoffmonoxid, produziert, was zu Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt (Martin et al. 1998). In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose wird die arterielle Vasodilatation im Splanchnikusbereich so ausgeprägt, dass das effektive intravasale Blutvolumen und infolgedessen auch der arterielle Blutdruck sinken. Konsekutiv versucht der Körper den arteriellen Druck durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aufrechtzuerhalten, was zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention führt. Die Kombination dieser Ereignisse verursacht einen erhöhten intestinalen Kapillardruck und eine erhöhte Kapillarpermeabilität, was die Akkumulation des retinierten Wassers und des Natriums in der Bauchhöhle zur Folge hat. Mit der Krankheitsprogression kommt es auch zur renalen Exkretionsstörung von freiem Wasser und zur renalen Vasokonstriktion, die letztendlich zur Verdünnungshyponatriämie und zu einem hepatorenenalen Syndrom (HRS) führen können (Schrier et al. 1988, Arroyo et al. 1996, Gines 2004).

Die verminderte renale Perfusion und reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beim hepatorenenalen Syndrom sind Folgen der erhöhten Aktivität der Vasokonstriktorensysteme

(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Sympathikotonus und Arginin-Vasopressin-System). Dabei ist zu beachten, dass die renal-tubuläre Funktion erhalten bleibt (Gines et al. 2003).

Die Leberzirrhose prädisponiert für schwerwiegende bakterielle Infektionen wie spontane Bakteriämie und spontan bakterielle Peritonitis (SBP), sodass 3,5% der asymptomatischen ambulanten und 10-30% der stationären Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose an dieser Komplikation erkranken (Wehmeyer 2014). Die Risikofaktoren sind, abgesehen vom Schweregrad der Zirrhose, gastrointestinale Blutungen, niedriger Eiweißgehalt der Aszitesflüssigkeit und frühere SBP-Episoden, deren Vorhandensein eine antibiotische Prophylaxe notwendig macht (Lenz 2010, Wiest und Garcia-Tsao 2011).

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine bedeutende Komplikation der Leberzirrhose, die allmählich mit verändertem Schlafmuster und leichtgradigen Verhaltensabnormalitäten anfängt, mit Asterixis (Flapping tremor) einhergeht, und in Koma oder Tod enden kann. Als Ursache kommen erhöhte orale Eiweißzufuhr, gastrointestinale Blutungen und Einnahme von Sedativa in Frage (Butterworth 2000). Das wichtigste dafür verantwortliche Molekül, das aufgrund seiner Neurotoxizität die pathophysiologischen Veränderungen triggert, ist das Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ). Die Beseitigung des Ammoniaks durch dessen Umwandlung in Glutamin mittels Glutaminsynthetase ist eine differenzierte Funktion der Hepatozyten, die bei Leberfunktionsstörungen unterbleibt und zu Erhöhung der Ammoniakserumspiegel führt, was ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Enzephalopathie nach sich zieht (Perazzo et al. 2012).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine häufige Todesursache in Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Europäische Kohortenstudien konnten zeigen, dass das HCC für 54 % bis 70 % der Todesfälle bei Patienten mit kompensierter Zirrhose jeglicher Genese und für 50 % der Todesfälle bei Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose verantwortlich ist (Fattovich et al. 2004). Bei der HBV-Zirrhose, der bedeutendsten HCC-assoziierten Todesursache weltweit, ist die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für ein HCC 15 % in hochendemischen Regionen und 10 % in der westlichen Welt. Diese ist niedriger bei alkoholbedingter Zirrhose (8 %) und biliären Zirrhosen (4 %) (Schuppan und Afdhal 2008).

#### **1.1.4 Diagnostik**

In den meisten Fällen wird die Zirrhose anhand der Kombination der klinischen, laborchemischen, radiologischen und histologischen Befunde diagnostiziert.

##### Laborchemische Marker:

Es gibt keinen isolierten biochemischen Marker für die Leberzirrhose, stattdessen muss eine

Reihe von Serummarker für verschiedene Teilfunktionen der Leber abgenommen werden. Die Lebertransaminasen, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) werden bei Schädigung oder Untergang der Hepatozyten ins Blut freigesetzt.

Der Quick-Wert und das Serumalbumin dienen als Marker für die Bestimmung der Leberynthese. Wenn diese in der zirrhotischen Leber nachlässt, können die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren einerseits und das Albumin andererseits nicht mehr ausreichend synthetisiert werden. Folglich sinken der Quick-Wert und die Serumalbuminkonzentration. Diese Werte sind Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Zirrhosepatienten in der Child-Pugh-Klassifikation, der Quick-Wert wird auch in den MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) miteinbezogen.

Eine Thrombozytopenie findet sich ebenfalls häufig bei chronischen Lebererkrankungen, die abgesehen von der passiven Sequestration der Thrombozyten in der Milz, auf erniedrigte Thrombozytopenese, erhöhte Destruktion und Thrombozytenfunktionsstörung zurückzuführen sind. Eine mittelgradige Thrombozytopenie kann bei circa 13% der Zirrhosepatienten nachgewiesen werden (Afdhal 2008).

Außerdem sind je nach der Ätiologie der Leberzirrhose bestimmte serologische und biochemische Marker erhöht (Lefton et al. 2009). Hierzu kann man als Beispiel die folgende Parameter nennen: Hepatitisserologie (HBsAg, Anti-HCV), Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA, p-ANCA, AMA), Immunglobuline (IgA, IgG, IgM), Ferritin, Transferrinsättigung und Eisen u.a. (Wiegand und Berg 2013).

#### Radiologische Hinweise:

Die radiologischen Verfahren bieten keine spezifischen Diagnosekriterien für die Leberzirrhose, vielmehr unterstützen sie den Verdacht mittels Darstellung der Manifestationen wie Hepatosplenomegalie, Nodularität der Leber, Aszites, Portalvenenthrombose (PVT), portale Hypertension, Varizen und HCC.

Die Abdomenultraschalluntersuchung ist typischerweise die erste durchgeführte Bildgebung zur Zirrhoseevaluation, die ein vergrößertes, inhomogenes Echomuster mit knotiger Oberfläche erkennen lässt, wobei der Nachweis von Knoten im Ultraschall die weiterführende Diagnostik mittels CT oder MRT notwendig macht. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann die Leber geschrumpft sein (Lefton et al. 2009).

#### Histologie:

Die Leberbiopsie ist der Goldstandard zur Diagnose der Leberzirrhose beziehungsweise zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen. Die Sensitivität und Spezifität variieren zwischen 80 –

100 % abhängig von Anzahl und Größe der Proben. Dabei sprechen bei allen Ätiologien Leberparenchymnekrose, Ersatz des Normalparenchyms durch noduläre Regeneration und Bindegewebe sowie Narbenbildung für eine Zirrhose (Brown et al. 1997).

Die transiente Elastographie (Fibroscan) ist eine nicht-invasive Methode zur Diagnostik einer Leberzirrhose oder einer fortgeschrittenen Fibrose, welche die Notwendigkeit einer Leberbiopsie erübrigen kann (Wong et al. 2008).

### **1.1.5 Therapie**

Die therapeutischen Ansätze der Leberzirrhose beruhen auf drei Grundpfeilern:

Der Behandlung der Grundkrankheit kommt eine wichtige Rolle zu, da selbst bei komplettem zirrhotischem Umbau der Leber eine teilweise Rückbildung der Zirrhose möglich ist, wenn es gelingt, die schädigende Noxe zu eliminieren (Classen et al. 2009). Hierzu zählen beispielsweise die vollständige Alkoholkarenz bei alkoholischer Zirrhose, Versuch der Viruselimination bei chronischer Virushepatitis, immunsuppressive Therapie bei Autoimmunhepatitis, Eisenentfernung bei Hämochromatose, Kupferentfernung bei M. Wilson. Hinzu kommt noch die Behandlung der Komplikationen einer Leberzirrhose und weitere Maßnahmen, z.B. das Weglassen potenziell lebertoxischer Medikamente, einer ausreichenden Kalorien- und Eiweißzufuhr sowie Vitaminsubstitution bei Bedarf. Die Basistherapie beinhaltet die Zufuhr von Energie (Nicht-eiweißenergie  $25\text{kcal/kg}\times\text{Tag}$ ), Eiweiß ( $1,2 - 1,5\text{g/kg} \times \text{Tag}$ ), Vitaminen (insbesondere der B-Gruppe) und Spurenelementen (insbesondere Zink). Die früher geübte Eiweißrestriktion bei der hepatischen Enzephalopathie ist ohne belegten Vorteil, verschlechtert die Eiweißbilanz sogar und sollte unterlassen werden (Gerbes et al. 2011).

Außerdem sind regelmäßige Kontrollen zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms von entscheidender Bedeutung (Sauerbruch et al. 2013)

Als Ultima Ratio kommt bei Patienten, die an einer schweren, irreversiblen Lebererkrankung leiden (und bei fehlenden Kontraindikationen) eine Lebertransplantation in Frage.

### **1.1.6 Prognose**

Diverse Studien wurden zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für die Bestimmung der Prognose und des Schweregrades der Leberzirrhose anhand der klinischen und laborchemischen Parameter durchgeführt. Am weitesten verbreitet ist die Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation aufgrund leichter Handhabung in der Klinik. Anhand dieser

Klassifikation lässt sich das Krankheitsstadium in drei Grade einteilen: nach der Addition der jedem Kriterium zugeordneten Punktzahlen entspricht eine Gesamtzahl von 5 – 6 dem Stadium A, von 7 – 9 dem Stadium B und 10 – 15 dem Stadium C (Pugh 1973), die der Reihenfolge nach mit einer Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %, 80 % und 45 % korrelieren (Infante-Rivard C et al. 1987). (Siehe Tabelle 1.1.6.)

Ursprünglich war der CPT-Score primär ein Score zur Berechnung des postoperativen Risikos nach einer abdominalen Operation (Befeler et al. 2005).

| <b>Kriterium</b>           | <b>1 Punkt</b> | <b>2 Punkte</b>           | <b>3 Punkte</b> | <b>Einheit</b>  |
|----------------------------|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Serumbilirubin (gesamt)    | <2,0<br>34,208 | 2,0-3,0<br>34,208- 51,312 | >3,0<br>>51,312 | mg/dl<br>µmol/l |
| Serumalbumin               | >3,5           | 2,8-3,5                   | <2,8            | g/dl            |
| INR                        | <1,7           | 1,7-2,2                   | >2,2            | Ohne Einheit    |
| Aszites im Ultraschall     | keiner         | leicht                    | mittelgradig    | Ohne Einheit    |
| Hepatische Enzephalopathie | keine          | Stadium I-II              | Stadium III-IV  | Ohne Einheit    |

Tabelle 1.1.6. Kriterien zur Bestimmung des Child-Pugh-Stadiums

Seit 2003 erfolgt mittels des MELD-Scores die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose. Basierend auf 3 Laborparametern (Serumkreatinin und Serumgesamtbilirubin in mg/dl sowie INR) (Wiesner et al. 2003) gibt dieser die 3-Monatsmortalitätswahrscheinlichkeit unabhängig von der Ätiologie und kann Werte zwischen 6 und 40 annehmen. Je höher der MELD-Score, umso weiter ist die Erkrankung fortgeschritten. Die CPT-Klassifikation und MELD-Score können sich deutlich unterscheiden, wenn einzelne Parameter durch therapeutische Interventionen modifiziert werden, wie Albumingabe, Aszitespunktion oder Diuretikatherapie. Deswegen ist der MELD-Score ein verlässlicherer Prädiktor für den Schweregrad und die Prognose (Huo et al. 2005), weswegen er auch in unserer Studie vorzugsweise verwendet wird.

Formel zur Berechnung des MELD-Scores:

$$10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges. mg/dl}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$$

## 1.2 Chronische Pankreatitis

### 1.2.1 Definition und Pathophysiologie

Die chronische Pankreatitis (CP) ist ein progressiver inflammatorischer Prozess, der zu Zerstörung des sekretorischen Pankreasparenchyms und dessen Ersatz mit fibrotischem Gewebe und eventuell Malnutrition und Diabetes mellitus führt, und sich von der akuten Pankreatitis grundsätzlich unterscheidet. Mittlerweile werden die akute, akut-rezidivierende und chronische Pankreatitis als ein Krankheitskontinuum angesehen (Mitchell et al 2003).

Anatomisch anhand des Diameters des Ductus wirsungianus (normal 4-5 mm) werden zwei Formen der CP unterschieden: „Small duct disease“ (< 3mm) und „large duct disease“ (>7 mm) (Izbicki et al. 1998).

### 1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die CP hat eine relativ niedrige Häufigkeit in Europa und den USA, die Prävalenz beträgt 26/100 000 Einwohner in Frankreich, deutlich weniger als z.B. in Südindien mit 114 – 200/100 000 Einwohner (Braganza et al 2011). Männer sind häufiger als Frauen betroffen (Klöppel und Maillet 1993).

Ursächlich hierfür sind folgende Faktoren:

- Noxen wie Alkohol, Zigarettenrauch und Medikamente (Valproat, Phenacetin, etc.)
- Endogene Noxen: Hypercalcämie, Hyperparathyroidismus, Hyperlipidämie, chronisches Nierenversagen
- Infektionen: HIV, Mumpsvirus, Coxsackie-Virus, Echinococcus, etc.
- Genetische Faktoren: CFTR- (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) PRSS- (protease serine cationic trypsinogen). SPINK1-Mutation (serine protease inhibitor Kazal).
- Obstruktion des Ductus wirsungianus durch Gallensteine, Tumoren, Narben, etc.
- Autoimmun
- Idiopathisch: Früh- und Spätform, tropisch
- Andere Ursachen: Posttransplantation, vaskuläre Ursachen

### 1.2.3 Klinische Zeichen

Leitsymptome der Erkrankung sind heftige Bauchschmerzen, sowie die exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz. Die Schmerzen werden häufig in der Oberbauchmitte angegeben, jedoch sind fast alle anderen Lokalisationen möglich (Löhr 1990). Sie können

anfallsweise nahrungsabhängig und/oder postprandial auftreten. Eine Schmerzerleichterung wird oft durch Hocken und Sitzen in leicht gebückter Haltung empfunden. Der Gewichtsverlust der Patienten ist zum Teil durch Diarrhöe und Steatorrhoe (fakultative Spätsymptome; Ausdruck der exokrinen Pankreasinsuffizienz) oder aber in der Anfangsphase durch Angst vor postprandialen Schmerzen und dadurch verminderte Nahrungsaufnahme bedingt. Bei chronischem Alkoholabusus trägt darüber hinaus eine qualitative Fehlernährung zum Gewichtsverlust bei. Die Symptomatik des Diabetes mellitus kann bei der seltenen schmerzlosen chronischen Pankreatitis zur Diagnose führen, ansonsten entwickelt sich dieser langfristig und wird anhand der „American Diabetes Association“ als Typ 3C klassifiziert (The expert 2003) und ist durch die Destruktion insulin- und glukagonproduzierender Zellen gekennzeichnet. Der diabetische Zustand ist jedoch aufgrund gleichzeitigen Glukagonmangels fragil und kann in Hypoglykämien umschlagen (Witt et al. 2007). Als weiteres Leitsymptom gilt ein Ikterus, der Folge einer Stenosierung des Ductus choledochus, bedingt durch eine entzündliche Pankreaskopfschwellung, oder eine Pankreaskopfyyste (Differenzialdiagnose: Pankreaskopfkarcinom) sein kann (Lankisch und Layer 2000).

#### **1.2.4 Diagnostische Verfahren**

In Abwesenheit von definitiven CP-Zeichen ist es schwierig, eine CP im frühen Stadium von einer rezidivierenden AP zu unterscheiden. Sorgfältige Anamnese und eine gewisse Nachbeobachtungszeit sind für die Diagnosestellung essenziell.

##### Laborchemische Tests:

Die Laboruntersuchungen beim akuten Schub einer chronischen Pankreatitis entsprechen denen bei einer akuten Entzündung – nämlich Amylase- oder Lipasebestimmung. Die Werte im Serum können aber auch normal ausfallen, weil das zugrunde gehende Parenchym nicht mehr in der Lage ist, mit einem adäquaten Enzymanstieg zu reagieren (Lankisch und Layer 2000). Außerdem sind Änderungen im Serumenzymmuster auch bei anderen Erkrankungen möglich.

Deshalb ist die Bestimmung der Pankreasenzyme im Serum wenig spezifisch und von niedriger diagnostischer Exaktheit (Berger et al. 2008).

Häufig werden Pankreasfunktionstests in Begleitung der Bildgebung verwendet. Bei der direkten Methode wird der Gehalt an Bikarbonat und Enzymen im mittels Nasoduodenalsonde gewonnenen Pankreassekret nach hormoneller Stimulation und bei der indirekten Methode der Gehalt an Pankreasenzymen im Stuhl gemessen.

### Bildgebende Untersuchungen:

Die am häufigsten verwendete Bildgebungsmethode ist der abdominelle Ultraschall. Darin kann man eine abnorme Organgröße oder Struktur feststellen. Auffällig sind ein hyperechogenes schmales beziehungsweise atrophisches Parenchym, umschriebene hypoechogene Areale oder diffuse Vergrößerungen. Hypoechogene Veränderungen sind normalerweise Zeichen entzündlicher Aktivitäten, während ein schmales hyperechogenes Pankreasüberbleibsel eher für eine Fibrosierung spricht. Kalzifizierungen in den kleinen Seitenästen stellen sich meist als Strukturinhomogenitäten dar. Charakteristisch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind die Pankreasgangdilataion, intraduktale Kalzifizierungen und Pseudozysten.

Aufgrund seiner höheren Auflösung liefert der endoskopische Ultraschall detailliertere Bilder von morphologischen Veränderungen mit einer hohen Sensitivität für CP, seine Funktion bei der Diagnose der Frühstadien der CP ist jedoch umstritten (Witt et al. 2007).

Die Computertomographie kommt vorwiegend zur Detektion der Komplikationen einer CP wie beispielsweise Blutungen, Zysten, Thrombosen der Portal- und/oder Milzvene und arterielle Pseudoaneurysmen zum Einsatz. Zusätzlich zu Größe und Struktur des Organs können der Grad der Gangdilataionen, Kalzifizierungen sowie die Anzahl und Größe der Pseudozysten genau eingeschätzt werden. Die Unterscheidung zwischen Pseudozysten von frischen Parenchymnekrosen sind ebenfalls mittels hochauflösender CT-Techniken gut möglich (Beger et al. 2008).

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) war bisher als der Goldstandard zur CP-Diagnose angesehen (Sarner und Cotton 1984). Die typischen in der ERCP sichtbaren Veränderungen sind Dilataionen, Stenosen des Pankreashauptganges und Auffälligkeiten in den Seitenästen. Pathognomisch für CP sind duktale Dilatation und Strikturen im Wechsel, auch bekannt als „chain of lakes“. Die Gangstruktur kann außerdem zum Krankheitsstaging anhand der Cambridge-Klassifikation Verwendung finden (Witt et al. 2007 und Beger et al 2008).

Aufgrund des zehnpromtigen Risikos für die Entwicklung einer post-ERCP-Pankreatitis erhalten die Patienten mit hohem Risiko hierfür eine Magnetresonanzcholangiopankreatographie, die in nicht-invasiver Weise das cholangiopankreatischen Gangsystem darstellt. Die vermuteten Risikofaktoren für eine post-ERCP-Pankreatitis sind eine bestimmte Kanülierungsmethode (needle knife precut method) und prolongierte Versuche für die Kanülierung des Ductus pancreaticus (Lee und Kim 2013).

Die Cambridge-Klassifikation und ihre Adaptation für Schnittbildverfahren (US, EUS,

CT/MRCP) sollte bei Erwachsenen zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis eingesetzt werden. Die Cambridge-Kriterien zur Beurteilung des Pankreasgangsystems kommen in der ERCP noch zur Anwendung, allerdings nur bei Patienten, die zur interventionellen ERP vorgestellt wurden. Bei Patienten mit Verdacht auf chronische Pankreatitis kommen primär nicht invasive Verfahren (Sono, CT, MRCP, EUS) zum Einsatz. Während die Cambridge-Kriterien nur das Pankreasgangsystem beschreiben, gelingt es mit den erwähnten bildgebenden Verfahren sowohl das Gangsystem als auch angrenzende Parenchymstrukturen mit einzubeziehen. In der Beschreibung des Gangsystems bedienen sich diese Methoden der Kriterien der Cambridge-Klassifikation (Hoffmeister et al. 2012). Die Tabelle 3.1 zeigt die modifizierte Cambridge-Klassifikation für CT/MRCP.

| Kategorie   | Veränderungen  |
|-------------|--|
| Cambridge 0 | Keine  |
| Cambridge 1 | Mit den heutigen Methoden im CT/MRCP nicht abgrenzbar  |
| Cambridge 2 | Zwei oder mehr der folgenden Veränderungen:<br>Pankreasgang zw. 2 und 4mm im Corpus pancreatis,<br>leichte Pankreasvergrößerung,<br>heterogene Parenchymstruktur,<br>kleine zystische Veränderungen (<10mm),<br>Gangunregelmäßigkeiten,<br>pathologische Nebengänge >3 |
| Cambridge 3 | Alle bei 2 genannten Veränderungen plus pathologischer Hauptgang (>4mm)  |
| Cambridge 4 | Eine der bei 2 und 3 genannten Veränderungen plus eine oder mehr der folgenden:<br>zystische Strukturen >10mm,<br>Parenchymverkalkungen,<br>intraduktale Füllungsdefekte (Kalksteine),<br>Gangobstruktion (Strikturen),<br>schwere Gangunregelmäßigkeiten              |

Tabelle 3.1. Modifizierte Cambridge-Klassifikation für CT/MRCP

### 1.2.5 Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie der CP ist in den meisten Fällen symptomatisch und umfasst vor allem Alkohol- und Nikotinabstinenz, Schmerzlinderung und Management von exokriner und endokriner

Pankreasinsuffizienz, wobei der refraktäre Schmerzcharakter meist das Hauptproblem darstellt. Einige Patienten mit alkoholbedingter CP erleben Schmerzreduktion, während das Organ progredient atrophiert. Eine Schmerzverschlechterung oder dessen Neuentwicklung bei CP können das Vorhandensein von Komplikationen wie Pseudozysten oder Strikturen in Gallengängen, Duodenum oder Colon signalisieren (Ammann 2001).

Die Schmerztherapie muss mit üblichen Schmerzmitteln nach WHO-Stufenschema erfolgen. Andere Strategien zur Schmerzlinderung, die jedoch noch nicht in kontrollierten Studien erprobt sind, umfassen Pankreasenzymtherapie zur Verhinderung der Pankreasenzymsekretion oder invasive Methoden, wie Blockierung des Plexus coeliacus, endoskopische Prozeduren, und chirurgische Drainage und Resektion (Witt et al. 2007).

Ein insulinpflichtiger Diabetes kommt in 30 – 50 % der Patienten mit CP vor (Lankisch et al. 1993). Die Patienten sind wegen gleichzeitigen Glukagonmangels von einem erhöhten Hypoglykämierisiko bedroht und aufgrund von häufiger Incompliance und persistierendem Alkoholkonsum schwer zu behandeln. Bei diesen Patienten ist ein einfaches Insulinschema das empfohlene Therapieziel (Witt et al. 2007).

Interventionelle und chirurgische Eingriffe dienen der Behandlung der Komplikationen.

Indikationen zu einer chirurgischen Therapie sind Komplikationen, wie Obstruktionen von Ductus hepaticus communis oder Duodenum, Scheitern von endoskopischen Methoden bei Patienten mit refraktären Schmerzen und Verdacht auf Pankreaskarzinom (Cameron et al. 2006). Bei Patienten mit Schmerzen und entzündlichem Pankreaskopftumor stellt die Pankreaskopfresektion die Methode der Wahl dar. Alternativ kommt eine longitudinale Pancreaticojejunostomie – reine Drainageverfahren – in Frage, wenn der Ductus pancreaticus über 7 mm dilatiert ist (Witt et al. 2007) (Cahen et al. 2007).

### **1.3 LTX-Evaluation**

Die Lebertransplantation stellt die ultimative Therapie der end-stage Lebererkrankungen dar. Um zu überprüfen, ob die Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen für eine Transplantation in Frage kommen, werden Evaluationsuntersuchungen durchgeführt, die in verschiedenen Zentren relativ uniform sind und drei grundlegende Fragen beantworten sollen: erstens, ob die Transplantation der beste Weg für das Langzeitüberleben des Patienten ist, zweitens, ob organische oder psychische Komorbiditäten vorliegen, die der Operation im Wege stehen oder deren Erfolg gefährden, und zuletzt die Frage nach der Dringlichkeit der Prozedur, welche z.B. mit dem MELD-Score beantwortet werden kann (O’Leary et al 2008).

Unsere Studie basiert ebenfalls auf den Daten aus der LTX-Evaluation.

#### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung**

In dieser Arbeit haben wir die Prävalenz von morphologischen Veränderungen im Pankreas sowie im biliopankreatischen Gangsystem bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ermittelt. Zum Studium der genannten Veränderungen wurden objektive bildgebende Verfahren (CT, MRT, ERCP, MRCP), die im Rahmen der Lebertransplantation oder in einer Phase kurz nach der Transplantation durchgeführt wurden, hinzugezogen.

Des Weiteren haben wir mittels statistischer Methoden überprüft, ob folgende Faktoren, als Prädiktoren für die o.g. Veränderungen identifiziert werden können:

- Demographische Einflüsse
- Geschlecht
- Genese der Leberzirrhose
- Schweregrad der Leberzirrhose
- Laborparameter (Bilirubin, Kreatinin, INR, Albumin)
- Komplikationen der Leberzirrhose
- Nikotin oder Alkoholabusus
- Diabetes mellitus Typ 2

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Für die Datenerhebung wurden insgesamt die Akten (elektronische und Papierakten) von insgesamt 504 Patienten, die von Januar 2007 bis Dezember 2010 in der Klinik und Poliklinik für hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für eine Lebertransplantation evaluiert wurden, überprüft.

Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 74 Patienten bereits transplantiert worden.

Aufgrund der retrospektiven Studienform war die Datenlage bei 104 von ursprünglich 504 Patienten nicht ausreichend. Von den 400 verbliebenen Patienten wurden 137 aufgrund von Ausschlusskriterien, die im Folgenden ausführlicher erklärt werden, nicht in die Studie eingeschlossen. Letztlich wurden 263 Patienten in die Auswertung einbezogen.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Da das Ziel dieser Studie an erster Stelle die Ermittlung einer Assoziation von Leberzirrhose und biliopankreatischen Veränderungen war, wurden alle Patienten die eine Lebertransplantation aufgrund von anderer Ursachen erhalten hatten, aus der Studie ausgeschlossen. Im Einzelnen waren dies:

- Polyzystische Lebererkrankungen
- Isolierte tumoröse Prozesse (hepatozelluläres Karzinom in nicht-zirrhotischer Leber, cholangiozelluläres Karzinom, hepatisches Hämangiomesotheliom)
- Akutes Leberversagen jeglicher Ätiologie (Intoxikation, fulminante HBV-Infektion, etc.)
- Steatosis hepatis
- Amyloidose
- M. Osler
- Fibrose
- Sarkoidose

Kinder und erwachsene Patienten unter 20 Jahren wurden nicht eingeschlossen. Begründung dafür ist, dass eine solche Assoziation zwischen Leberzirrhose und cholangiopancreatischen Läsionen eventuell nur dann nachzuweisen ist, wenn eine gewisse Zeit vergangen ist, was bei jüngeren Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht geschehen sein kann.

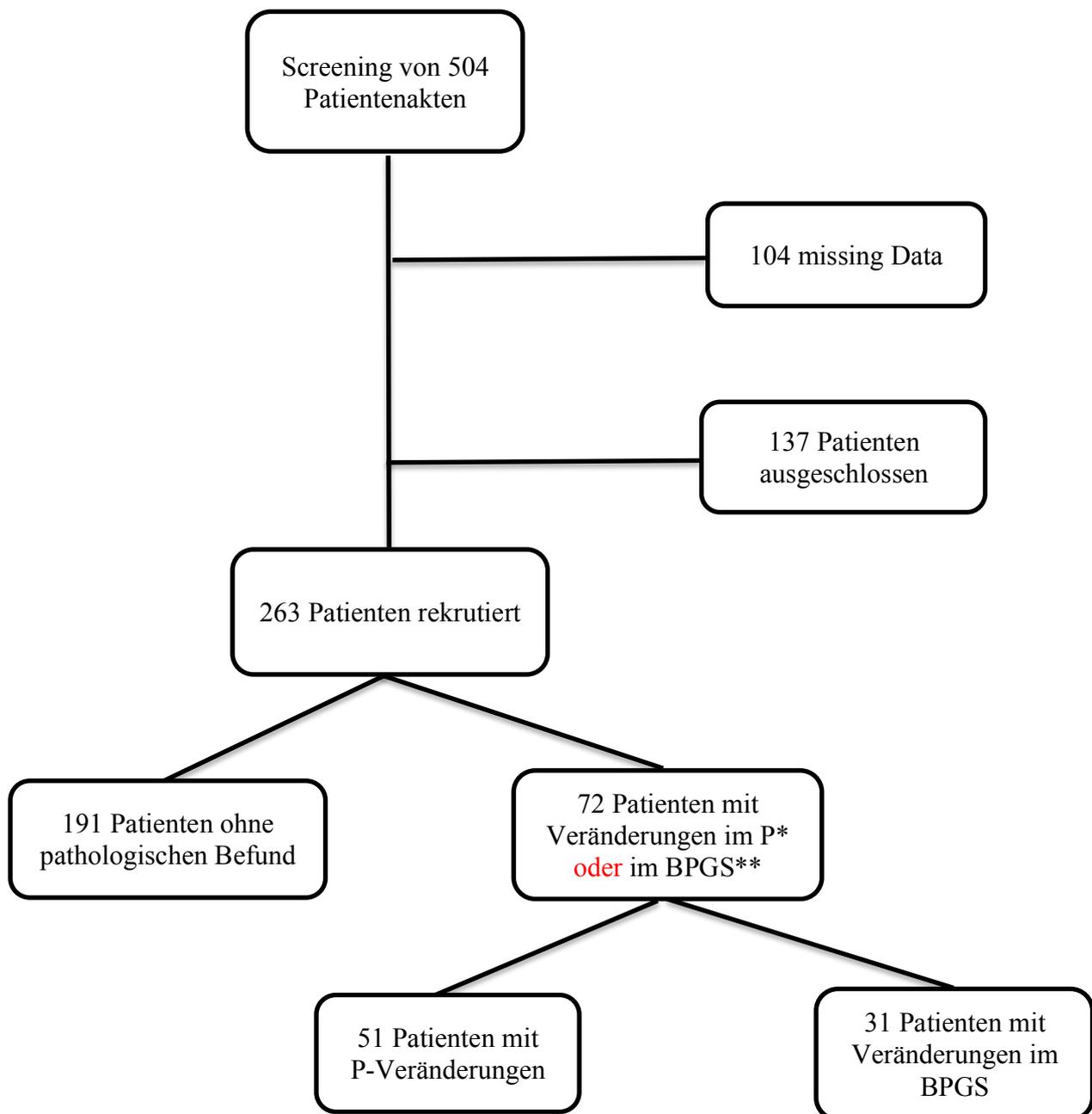
Folgende Variablen wurden erhoben:

- Patientenummer
- Alter bei der Lebertransplantation und Geschlecht
- Genese der Leberzirrhose
- Komplikationen der Leberzirrhose:  
Aszites, gastroösophageale Varizen, portal-hypertensive Gastropathie, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom, spontan bakterielle Peritonitis, Thrombozytopenie, Koagulopathie, HCC
- Komorbiditäten: kardiovaskulär, pulmonal, renal, gastrointestinal, dermatologisch, neurologisch
- Transplantationsdatum
- Folgende Labordaten: (mit jeweiligem Referenzbereich)  
Kreatinin i.S.                      Frauen:                      0,5 – 1,0 mg/dl  
   Männer < 50J.:              0,6 – 1,2 mg/dl  
   Männer > 50J.:              0,6 – 1,3 mg/dl  
  
Bilirubin gesamt i.S.:            0,2 – 1,0 mg/dl  
INR (International Normalized Ratio)  
Albumin i.S.:                      35 – 50 g/l
- Befunde folgender bildgebender Verfahren:  
Oberbauchsonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie vom Abdomen, endoskopisch retrograde Cholangiopancreatographie, Magnetresonanzzholangiopancreatographie.

Dabei wurden folgende Veränderungen dokumentiert:

- Beim Pankreas: Atrophie, Lipomatose, Pseudozysten, Vergrößerung, Verkalkung, Verdacht auf Pankreaskarzinom.
- Beim Gangsystem: Gangerweiterung, -stenose, -irregularität, Cholestase, Cholangitis, Aerobilie, Sludge
- Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2
- Alkoholkonsum
- Nikotinkonsum
- Adipositas

Abb. 2.1. Flussdiagramm der Datenerhebung



\*= Pankreas (Parenchym und Gang)

\*\*= Biliopankreatisches Gangsystem

### 2.3 Statistische Methoden

Die erstellte Microsoft Excel-Tabelle aus anonymisierten Patientendaten wurde in das Programm SPSS Version 20 (SPSS Statistics, Superior Performing Software System) überführt und mit dessen Hilfe ausgewertet.

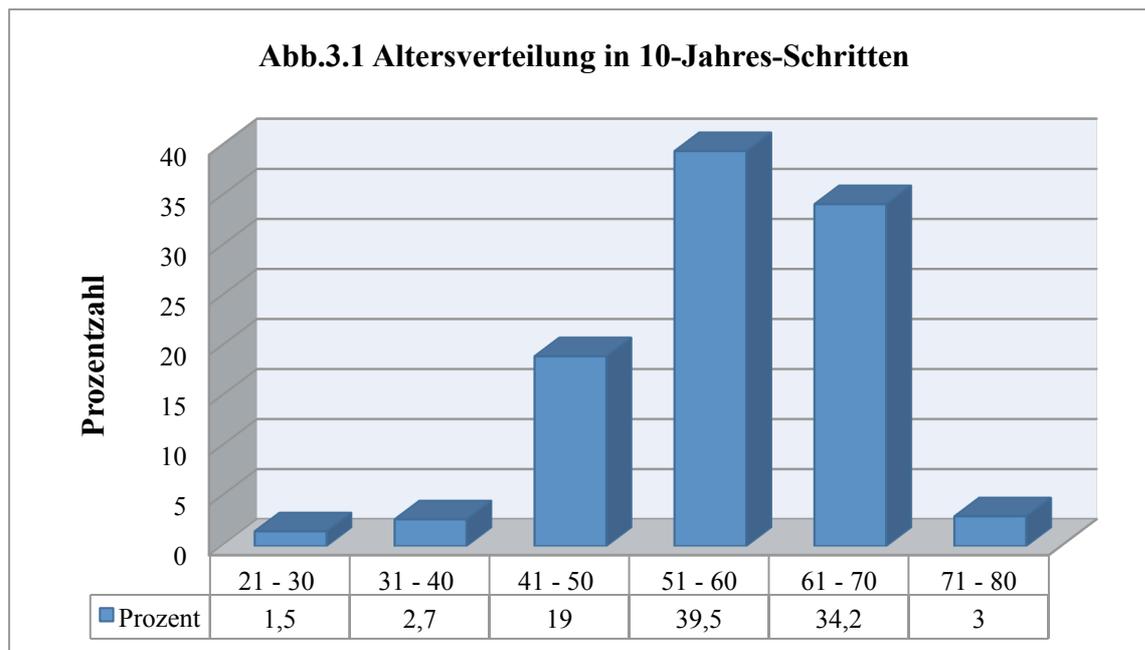
Die deskriptive Statistik wurde durch Häufigkeitstabellen ausgewertet. Die kategorialen Variablen wurden in absolute und prozentuale Häufigkeiten und die metrischen Variablen in Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt. Die Darstellung kategorialer Variablen erfolgte außerdem mittels Torten- und Balkendiagrammen. Die Überprüfung der Einflussfaktoren auf das Auftreten der Läsionen erfolgte mittels der binären logistischen Regression bzw. mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, hierbei gelten  $p$ -Werte  $< 0.05$  als statistisch signifikant.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1.1 Charakterisierung der Gruppe

Das Patientenkollektiv bestand aus 184 Männern (70 %) und 79 Frauen (30 %).

Der Altersmedian lag zum Evaluationszeitpunkt bei 58 Jahren, wobei der jüngste Patient 21 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre alt waren. Das arithmetische Mittel des Alters lag bei 56,8 Jahren.



Geschlechtsspezifisch betrachtet lagen der Altersmedian der weiblichen Patienten bei 56 Jahren und das mittlere Alter bei 55,7 Jahren. Bei männlichen Patienten lagen diese Werte jeweils bei 58 Jahren und 57,2 Jahren.

Die verschiedenen Genesen der Leberzirrhose wurden in 5 verschiedene Kategorien unterteilt:

- äthyltoxisch
- virale (HBV, HCV, HBV-HCV-Koinfektion, HBV mit HDV-Koinfektion)
- autoimmun (AIH, PBC, PSC)
- genetisch (Hämochromatose, M. Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel.)
- seltene Ursachen (Budd-Chiari-Syndrom, kryptogene und kongenitale Leberzirrhose usw.)

Bei 131 von 263 Patienten (49,8 %) lag eine alkoholtoxische, bei 83 Patienten (31,6 %) eine virale, bei 27 Patienten (10,3 %) eine autoimmun bedingte, bei 6 Patienten (2,3 %) eine

genetisch bedingte und bei 16 Patienten (6,1 %) eine andere Ursache vor.

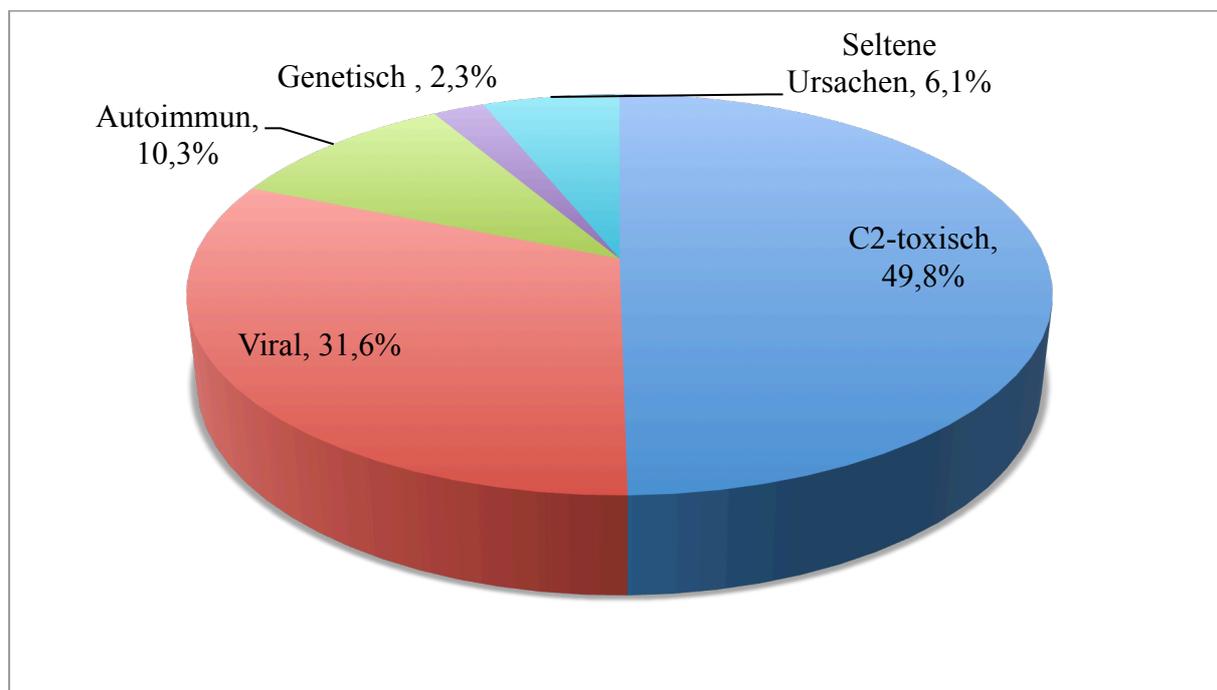


Abb.3.2 Ätiologie der Leberzirrhose

Bei den autoimmunen Ursachen fanden sich 11 Patienten mit PSC, 5 mit PBC, 3 mit AIH, 5 mit Overlap-Syndromen von PBC und AIH und 3 mit Overlap-Syndromen von PSC und AIH. Zur Ermittlung des Schweregrads der Leberzirrhose wurde der MELD-Score erfasst, der zwischen 6 und 39 lag, mit einem Mittelwert von 16 ( $\pm 7$ ) und einem Median von 15.

Ergebnisse einer Abdomensonographie waren bei 181 (68,8 %) Patienten, eine Computertomographie (CT) bei 240 (91,3 %) Patienten, eine Magnetresonanztomographie (MRT) bei 91 (34,6 %) Patienten und eine endoskopisch-retrograde Cholangiopancreatographie (ERCP) oder einer Magnetresonanztomographie (MRCP) bei insgesamt 13 (4,9 %) Patienten vorhanden. Es wurde darauf geachtet, dass mindestens eine objektive Bildgebungsmodalität (CT oder MRT) bei allen eingeschlossenen Patienten vorhanden war.

Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen fanden sich bei 132 Patienten (50,2 %), pulmonale bei 41 Patienten (15,6 %), renale bei 67 Patienten (26,5 %), gastrointestinale bei 68 Patienten (25,9 %), dermatologische bei 16 Patienten (6,1 %) und neurologische bei 27 Patienten (10,3 %). Bei 87 Patienten (33,1 %) lag ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vor.

Die Basisdaten des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 3.1 aufgeführt worden.

Des Weiteren stellt die Tabelle 3.3 die Laborbefunde der Gesamtkohorte detailliert dar, welche jeweils als unabhängige Variable dienen (siehe Abschnitt 3.5).

In Anbetracht dessen, dass alle Daten aus den bildgebenden Untersuchungen erhoben wurden, die in der Peritransplantationsphase durchgeführt wurden, wies eine hohe Prozentzahl der Patienten, bedingt durch die lange bestehende Zirrhose, zusätzlich Komplikationen auf, die in der Tabelle 3.2 im Einzelnen aufgelistet sind.

### 3.1.2 Patientencharakteristik in der Übersicht

| N=263                        |                  |              |
|------------------------------|------------------|--------------|
| Mittleres Alter              | M ± SD           | 56,8 ± 9,1   |
| Geschlecht                   | Männlich         | 184 (70 %)   |
|                              | Weiblich         | 79 (30 %)    |
| Ätiologien der Leberzirrhose | Äthyltoxisch     | 131 (49,8 %) |
|                              | Viral            | 83 (31,6 %)  |
|                              | Autoimmun        | 27 (10,3 %)  |
|                              | Genetisch        | 6 (2,3 %)    |
|                              | Seltene Ursachen | 16 (6,1 %)   |
| Begleiterkrankungen          | Kardiovaskulär   | 132 (50,2 %) |
|                              | Pulmonal         | 41 (15,6 %)  |
|                              | Renal            | 67 (25,5 %)  |
|                              | Gastrointestinal | 68 (25,9 %)  |
|                              | Dermatologisch   | 16 (6,1 %)   |
|                              | Neurologisch     | 27 (10,3 %)  |

Tabelle 3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

| Komplikationen der Leberzirrhose N=263 | Prävalenz (%) |
|--|---------------|
| Aszites                                |               |
| Grad 1 oder 2                          | 93 (35,3 %)   |
| Grad 3 oder 4                          | 31 (11,8 %)   |
| kein                                   | 139 (52,9 %)  |
| Hepatische Enzephalopathie             |               |
| Grad 1 oder 2                          | 89 (33,8 %)   |
| Grad 3 oder 4                          | 13 (4,9 %)    |
| keine                                  | 161 (61,2 %)  |
| Gastroösophageale Varizen              |               |
| Grad 1                                 | 98 (37,3 %)   |
| Grad 2                                 | 52 (19,8 %)   |
| Grad 3                                 | 43 (16,3 %)   |
| Grad 4                                 | 2 (0,8 %)     |
| keine                                  | 68 (25,9 %)   |
| Hypertensive Gastropathie              | 90 (34,2 %)   |
| Spontan-bakterielle Peritonitis        | 44 (16,7 %)   |
| Thrombozytopenie                       | 56 (26,3 %)   |
| Koagulopathie                          | 46 (17,5 %)   |
| HCC                                    | 87 (33,1 %)   |

Tabelle 3.2 Komplikationen der Leberzirrhose

| Laborbefunde       |            |         |         |            |      |        |
|--------------------|------------|---------|---------|------------|------|--------|
|                    | Spannweite | Minimum | Maximum | Mittelwert | SD*  | Median |
| MELD-Score         | 33         | 6       | 39      | 16         | 7    | 15     |
| INR                | 2,12       | 0,96    | 3,08    | 1,41       | 0,36 | 1,3    |
| Bilirubin (gesamt) | 40,10      | ,20     | 40,30   | 4,26       | 5,53 | 2,3    |
| Kreatinin          | 14,54      | 0,36    | 14,90   | 1,42       | 1,47 | 1,04   |
| Albumin            | 41         | 10      | 51      | 31,37      | 7,1  | 32     |

Tabelle 3.3 Laborbefunde in der Gesamtkohorte

\* SD: Standarddeviation/Standardabweichung

### 3.2 Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang)

Insgesamt wurden bei 51 von 263 Patienten (19,4 %), im Einzelnen bei 21 von 79 Frauen (26,6 %) und 30 von 184 Männern (16,3%), mit unterschiedlicher Ätiologie der Leberzirrhose verschiedene Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) in den o.g. objektiven bildgebenden Verfahren gefunden. Diese umfassen Atrophie, Lipomatose, Pseudozysten, Vergrößerung und Verkalkung des Pankreasparenchyms, Pankreasgangerweiterung, -stenose, -irregularität sowie Verdacht auf Neoplasie, wohingegen klinisch-anamnestisch anhand der Angaben in den Arztbriefen nur bei 18 Patienten eine bekannte chronische Pankreatitis in der Vorgeschichte beschrieben worden war.

Die Verteilung der Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) in Abhängigkeit der Genese der Leberzirrhose ist wie folgt:

| Genese der Leberzirrhose (N) | Pankreasläsionen | Ohne path. Befund |
|------------------------------|------------------|-------------------|
| Äthyltoxisch (N=131)         | 27 (20,6 %)      | 104 (79,4 %)      |
| Viral (N=83)                 | 13 (15,7 %)      | 70 (84,3 %)       |
| Autoimmun (N=27)             | 5 (18,5 %)       | 22 (81,5 %)       |
| Genetisch bedingt (N=6)      | 2 (33,3 %)       | 4 (66,7 %)        |
| Seltene Ursachen (N=16)      | 4 (25 %)         | 12 (75 %)         |
| Gesamt (N=263)               | 51 (19,4 %)      | 212 (80,6 %)      |

Tabelle 3.4 Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) in Abhängigkeit der Genese der Leberzirrhose

Von insgesamt 51 Patienten mit Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) hatten 27 eine alkoholbedingte Leberzirrhose (20,6 %). Unter 132 Patienten mit einer nicht äthyltoxischen Leberzirrhose wiesen 24 solche Veränderungen auf (18,2 %).

Anschließend untersuchten wir den Einfluss von untenstehenden unabhängigen Variablen auf das Auftreten von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang). Dabei haben wir mittels binärer logistischer Regression bei der Untersuchung jeder Variable die Wirkung der jeweils anderen Variablen ebenfalls berücksichtigt, also die Ergebnisse für andere Variablen adjustiert.

Die unabhängigen Variablen sind:

- Alter
- Geschlecht
- Schweregrad der Leberzirrhose, die anhand des MELD-Scores angegeben wurde
- Genese der Leberzirrhose (alkoholisch versus nicht-alkoholisch)

Nach diesem Modell ist ein hoher MELD-Score mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) behaftet ( $p = 0.02$ ): mit dessen Steigerung um eine Einheit erhöht sich die Chance, Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) zu haben, um 6 %.

Ferner war ein fortgeschrittenes Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) ( $p = 0.03$ ). Patienten mit einer Leberzirrhose äthyltoxischer Genese hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung der o.g. Veränderungen verglichen mit Patienten ohne Alkoholabusus ( $p = 0.02$ ). Lediglich das Geschlecht war kein Risikofaktor für die o.g. Veränderungen in unserer Kohorte. Weitere Details finden sich in Tabelle 3.5.

| Unabhängige Variablen | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |          | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------------|------------|------------------------|----------|----------------------------------|
|                       |            |                        |          |                                  |
| Alter                 | 1,06       | 1,01                   | 1,12     | 0.03                             |
| Meld-Score            | 1,05       | 1,01                   | 1,10     | 0.02                             |
| Geschlecht (männlich) | 1,82       | 0,94                   | 3,51     | 0.07                             |
| Äthyltoxische Genese  | 203,45     | 2,11                   | 19596,81 | 0.02                             |

Tabelle 3.5 Einfluss von unabhängigen Variablen auf das Auftreten von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) mittels binärer logistischer Regression

### 3.3 Veränderungen im biliopankreatischen Gangsystem

In der unten stehenden Tabelle sind alle Veränderungen, die in den biliopankreatischen Gängen, das heißt extrahepatischen Gallengängen, Ductus hepaticus communis, Ductus choledochus und Ductus pancreaticus (wirsungianus), mit den bereits erwähnten bildgebenden Methoden gefunden wurden, aufgelistet:

| Genese der Leberzirrhose (N) | Gangläsionen<br>(GG* und Pankreas) | Ohne path. Befund |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Äthyltoxisch (N=131)         | 10 (7,6 %)                         | 121 (92,4 %)      |
| Viral (N=83)                 | 6 (7,2 %)                          | 77 (92,8 %)       |
| Autoimmun (N=27)             | 13 (48,1 %)                        | 14 (51,9 %)       |
| Genetisch bedingt (N=6)      | 0                                  | 6 (100 %)         |
| Seltene Ursachen (N=16)      | 2 (12,5 %)                         | 14 (87,5 %)       |
| Gesamt (N=263)               | 31 (11,8 %)                        | 232 (88,2 %)      |

Tabelle 3.6 Gangveränderungen (Gallengang und Pankreas) in Abhängigkeit der Genese der Leberzirrhose

\*GG: Gallengang

Wie bei den Pankreasläsionen haben wir das Modell der binären logistischen Regression zur Bestimmung des Zusammenhanges zwischen Gangveränderungen (GG und Pankreas) und denselben unabhängigen Variablen verwendet. Bei 31 Patienten (11,8 %) wurden Gangveränderungen (Gallengang und Pankreas) gefunden. Davon 10 Fälle bei 131 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose (7,6 %) und 21 bei den restlichen 132 Patienten (15,9 %). Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer alkoholischen Genese der Leberzirrhose ( $p=0.04$ ) von einem hohen Alter und einem hohen MELD-Score (jeweils  $p=0.01$ ) mit dem Vorliegen von Gangveränderungen. Weitere Details finden sich in Tabelle 3.7.

| Unabhängige Variablen | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
| Alter                 | 0,88       | 0,80                   | 0,96 | 0.01                             |
| Meld-Score            | 0,65       | 0,46                   | 0,91 | 0.01                             |
| Geschlecht (männlich) | 1,38       | 0,62                   | 3,09 | 0.43                             |
| Äthyltoxische Genese  | 0,42       | 0,18                   | 0,97 | 0.04                             |

Tabelle 3.7 Einfluss von unabhängigen Variablen auf das Auftreten von Gangveränderungen (Gallengang und Pankreas) mittels binärer logistischer Regression

### 3.4 Gang- (Pankreas- und Gallengang) oder Pankreasparenchymveränderungen

Wir haben im nächsten Schritt eine statistische Analyse unter Berücksichtigung der Gang- (Pankreas- und Gallengang) **oder** Pankreasparenchymveränderungen, durchgeführt, welche folgende Ergebnisse erbrachte:

Insgesamt lagen bei 72 Patienten (27,4 %) Gang- oder Pankreasveränderungen vor, davon 44 von 184 Männern (23,9 %) und 28 von 79 Frauen (35,4 %), und außerdem bei 33 von 131 Patienten mit alkoholischen Leberzirrhose (25,2 %), davon bei 12 Frauen und 21 Männern, und 39 von 132 Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese (29,5 %), davon bei 16 Frauen und 23 Männern.

Hierzu ergaben sich bei der Durchführung des Modells der binären logistischen Regression keine deutlich signifikanten Werte. Lediglich zeigten die Männer ein grenzwertig signifikant höheres Risiko für diese Läsionen ( $p = 0.05$ ).

Hier ist ebenfalls bei der Untersuchung jeder Variable die Wirkung der jeweils anderen Variablen berücksichtigt, d.h. die Ergebnisse sind für andere Variablen adjustiert.

Tabelle 3.8 und 3.9 zeigen weitere Details hierzu.

| Genese der Leberzirrhose | Pankreasparenchym- und<br>Gangläsionen | Ohne path.<br>Befund |
|--------------------------|--|----------------------|
| C2-toxisch (N= 131)      | 33 (25,2 %)                            | 98 (74,8 %)          |
| Viral (N=83)             | 17 (20,5 %)                            | 66 (79,5 %)          |
| Autoimmun (N=27)         | 15 (55,6 %)                            | 12 (44,4 %)          |
| Genetisch bedingt (N=6)  | 2 (33,3 %)                             | 4 (66,7 %)           |
| Seltene Ursachen (N=16)  | 5 (31,2 %)                             | 11 (68,8 %)          |
| Gesamt (N=263)           | 72 (27,4 %)                            | 191 (72,6 %)         |

Tabelle 3.8 Gang- (Pankreas- und Gallengang) oder Pankreasveränderungen in Abhängigkeit von der Genese der Leberzirrhose

| Unabhängige Variablen | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
|                       |            |                        |      |                                  |
| Alter                 | 1,00       | 0,97                   | 1,03 | 0.90                             |
| Meld-Score            | 1,03       | 0,99                   | 1,07 | 0.15                             |
| Geschlecht (männlich) | 1,77       | 0,99                   | 3,14 | 0.05                             |
| Äthyltoxische Genese  | 0,77       | 0,44                   | 1,35 | 0.36                             |

Tabelle 3.9 Einfluss von unabhängigen Variablen auf das Auftreten von Gang- (Pankreas- und Gallengang) oder Pankreasveränderungen mittels binärer logistischer Regression

### 3.5 Laborparameter als Prädiktoren

Um herauszufinden, ob man bei Patienten mit Leberzirrhose im klinischen Alltag die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten von Pankreas-/Gangveränderungen anhand relevanter Laborwerte vorhersagen kann, wurde die Tauglichkeit folgender Laborparameter als Prädiktor für das Auftreten von Pankreasläsionen beziehungsweise Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) geprüft:

- Kreatinin
- Gesamtbilirubin
- INR
- Albumin

Im unten stehenden Diagramm wird der Verteilungsbereich dieser Laborparameter genauer veranschaulicht:

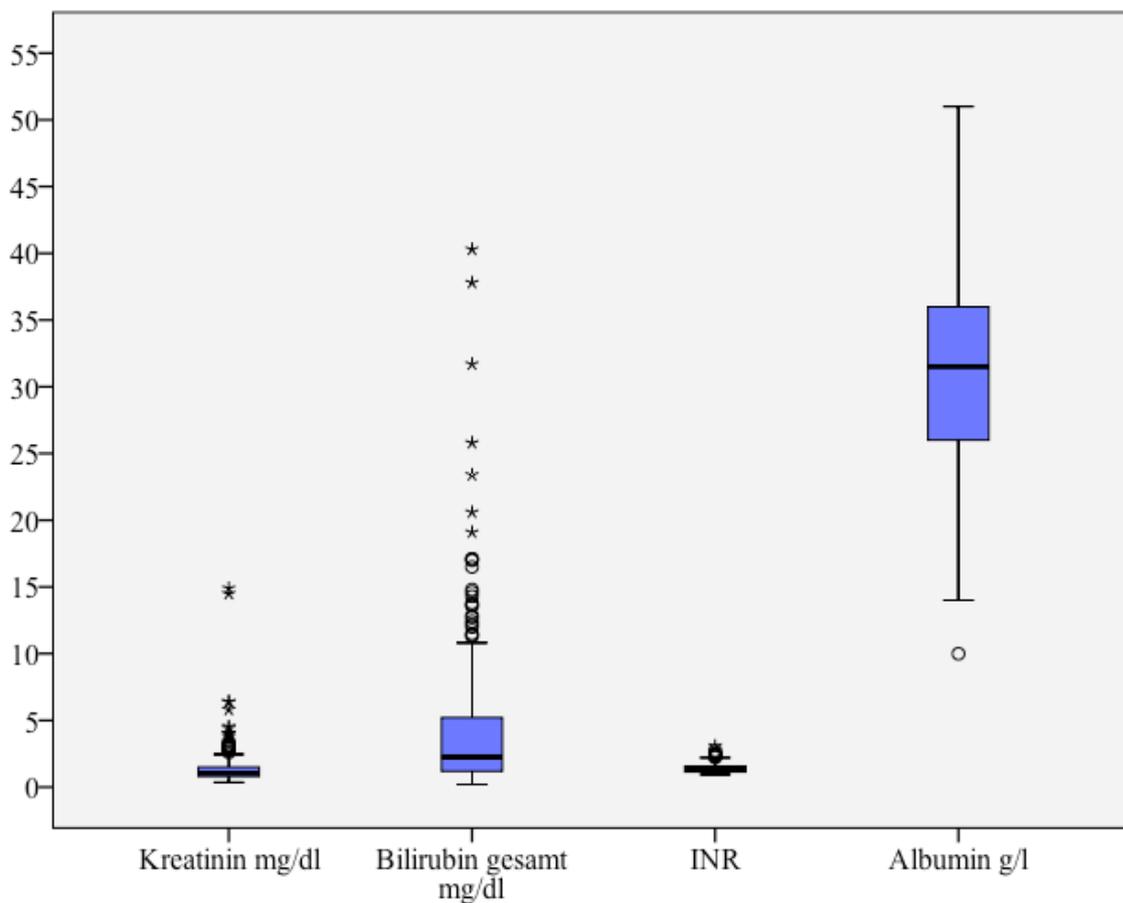


Abb.3.3 Der Verteilungsbereich der Laborparameter

Zwecks Bestimmung dieses Zusammenhanges wurde ebenfalls das Modell der binären logistischen Regression verwendet.

Bei den Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) konnte lediglich beobachtet werden, dass Patienten mit niedrigen Albuminwerten ein hochsignifikantes Risiko ( $p < 0.00$ ) für die Entwicklung solcher Läsionen aufweisen: bei Abfall um eine Einheit, erhöht sich die Chance, Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) zu haben, um 7,1 %.

Tabelle 3.10 stellt weitere Details hierzu dar.

| Laborparameter  | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
|                 |            |                        |      |                                  |
| Kreatinin       | 1,07       | 0,89                   | 1,29 | 0.46                             |
| Gesamtbilirubin | 1,03       | 0,98                   | 1,08 | 0.23                             |
| INR             | 1,67       | 0,74                   | 3,70 | 0.22                             |
| Albumin         | 0,93       | 0,89                   | 0,97 | 0.00                             |

Tabelle 3.10 Einfluss von Laborparametern auf das Auftreten von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) mittels binärer logistischer Regression \*

Bei den Gangveränderungen gehen hohe Gesamtbilirubinwerte mit signifikant höherem Risiko hierfür einher ( $p = 0.03$ ), bei Steigerung dessen um eine Einheit erhöht sich die Chance, Gangveränderungen zu haben, um 5,9 %.

Siehe Tabelle 3.11 für weitere Einzelheiten.

| Laborparameter  | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
|                 |            |                        |      |                                  |
| Kreatinin       | 0,82       | 0,51                   | 1,31 | 0.40                             |
| Gesamtbilirubin | 1,06       | 1,01                   | 1,12 | 0.03                             |
| INR             | 0,87       | 0,30                   | 2,58 | 0.81                             |
| Albumin         | 1,02       | 0,97                   | 1,08 | 0.36                             |

Tabelle 3.11 Einfluss von Laborparametern auf das Auftreten von Gangveränderungen (Gallengang und Pankreas) mittels binärer logistischer Regression \*

1

\* : Alle Ergebnisse sind für Alter und Geschlecht adjustiert

Hohe Gesamtbilirubinwerte weisen ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für Gang- (Pankreas- und Gallengang) **oder** Pankreasparenchymveränderungen ( $p = 0.04$ ) auf, bei Steigerung dessen um eine Einheit erhöht sich die Chance, Gang- (Pankreas- und Gallengang) **oder** Pankreasparenchymveränderungen zu haben, um 4,9 %.

Die folgende Tabelle zeigt weitere Details.

| Laborparameter  | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-----------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
|                 |            |                        |      |                                  |
| Kreatinin       | 0,96       | 0,78                   | 1,19 | 0.71                             |
| Gesamtbilirubin | 1,05       | 1,00                   | 1,10 | 0.04                             |
| INR             | 1,38       | 0,65                   | 2,90 | 0.40                             |
| Albumin         | 0,97       | 0,93                   | 1,01 | 0.91                             |

Tabelle 3.12 Einfluss von Laborparametern auf das Auftreten von Gang- (Pankreas- und Gallengang) **oder** Pankreasveränderungen mittels binärer logistischer Regression \*

### 3.6 Glukosestoffwechselstörung

In dieser Studie haben wir das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung (speziell das Vorkommen von Diabetes mellitus Typ 2) gesondert untersucht.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 lag insgesamt bei 90 Patienten vor, das heißt bei etwas mehr als einem Drittel (34,2 %) der gesamten Patienten, davon 23 weiblich und 67 männlich. 77 von 90 Diabetikern hatten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die restlichen wurden medikamentös beziehungsweise diätetisch geführt.

Um zu überprüfen, ob Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 häufiger als diejenigen ohne Diabetes Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang), beziehungsweise Pankreas- **oder** Gangveränderungen aufweisen, haben wir einen Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Dabei zeigten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine signifikant höhere Prävalenz an Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) ( $p = 0.03$ ).

Allerdings fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen ( $p = 0.33$ ).

Eine Übersicht ist in der folgenden Tabelle (3.13) aufgeführt:

2

---

\* : Alle Ergebnisse sind für Alter und Geschlecht adjustiert

|                                 | Ohne path.<br>Befund | Pankreasläsionen<br>(Parenchym und<br>Gang) | Gesamt | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|---------------------------------|----------------------|---|--------|----------------------------------|
| Kein Diabetes mellitus<br>Typ 2 | 146                  | 27 (15,6 %)                                 | 173    | 0.03                             |
| Diabetes mellitus Typ 2         | 66                   | 24 (26,7 %)                                 | 90     |                                  |
| Gesamt                          | 212                  | 51  | 263    |                                  |

|                                 | Ohne path.<br>Befund | Pankreasparenchym- <b>oder</b><br>Gangveränderungen (Pankreas- und<br>Gallengang) | Gesamt | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|---------------------------------|----------------------|---|--------|----------------------------------|
| Kein Diabetes<br>mellitus Typ 2 | 129                  | 44 (25,4 %)   | 173    | 0.33                             |
| Diabetes<br>mellitus Typ 2      | 62                   | 28 (31,2 %)   | 90     |                                  |
| Gesamt                          | 191                  | 72  | 263    |                                  |

Tabelle 3.13 Verteilung des Diabetes mellitus

### 3.7 Einfluss von Nikotinkonsum

Angaben zum Rauchverhalten lagen insgesamt nur bei 146 von 263 Patienten vor. Anhand dieser Angaben konnten die Patienten in 2 Gruppen, „Nichtraucher“ ( $n = 45$ ) und „Raucher“ ( $n = 101$ ), unterteilt werden. 23 (15,8 %) von 146 Patienten wiesen Auffälligkeiten im Pankreas (Parenchym und Gang) auf. 8 (17,8 %) Patienten von der Nichtrauchergruppe und 15 (14,9 %) von der Rauchergruppe zeigten Auffälligkeiten im Pankreas.

In der Gruppe der Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) zeigten 33 (22,6 %) Patienten diesbezügliche Auffälligkeiten, davon 12 (26,7 %) von der Nichtraucher- und 21 (20,8 %) von der Rauchergruppe.

Für die Untersuchung des Nikotineinflusses auf das Auftreten von Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) beziehungsweise Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) bei Patienten mit einer Leberzirrhose wurde ebenfalls das Modell der binären logistischen Regression unter Berücksichtigung von aller oben genannten unabhängigen Variablen verwendet. Ausgehend von diesem Modell wurden jeweils die nicht-signifikanten Terme hierarchisch rückwärts eliminiert. Jedoch zeigte sich hier, dass das Rauchverhalten nach Adjustieren für andere Variablen betrachtet, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Entwicklung der Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) beziehungsweise Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) in unserem Patientenkollektiv zwischen den beiden Gruppen ergab ( $p = 0.65 / p = 0.23$ ).

Weitere Details sind in den Folgenden Tabellen (3.14 und 3.15 bzw. 3.16 und 3.17) aufgeführt worden.

|              | Ohne path. Befund | Pankreasläsionen<br>(Parenchym und Gang) | Gesamt |
|--------------|-------------------|--|--------|
| Raucher      | 86                | 15 (14,9 %)                              | 101    |
| Nichtraucher | 37                | 8 (17,8 %)                               | 45     |
| Gesamt       | 123               | 23 (15,8 %)                              | 146    |

Tabelle 3.14 Nikotinkonsum und Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang)

|               | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall<br>für Odds ratio |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|---------------|------------|--|------|----------------------------------|
| Nikotinkonsum | 0,79       | 0,29                                     | 2,16 | 0. 65                            |

Tabelle 3.15 Einfluss vom Nikotinkonsum auf das Auftreten von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) mittels binärer logistischer Regression

|              | Ohne path.<br>Befund | Pankreas- <b>oder</b> Gangveränderungen<br>(Pankreas- und Gallengang) | Gesamt |
|--------------|----------------------|---|--------|
| Raucher      | 80                   | 21 (20,8 %)   | 101    |
| Nichtraucher | 33                   | 12 (26,7 %)   | 45     |
| Gesamt       | 113                  | 33 (22,6 %)   | 146    |

Tabelle 3.16 Nikotinkonsum und Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang)

|               | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall<br>für Odds ratio |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|---------------|------------|--|------|----------------------------------|
| Nikotinkonsum | 0,58       | 0,23                                     | 1,41 | 0. 23                            |

Tabelle 3.17 Einfluss vom Nikotinkonsum auf Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen  
(Pankreas- und Gallengang) mittels binärer logistischer Regression

Die Durchführung des Chi-Quadrat-Tests ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der beiden o.g. Veränderungen zwischen der Raucher- und Nichtrauchergruppe.

Unter 23 Patienten mit Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) hatten 13 eine alkoholbedingte Zirrhose, davon 11 (73,3 %) mit dem Hintergrund eines Nikotinabusus. 10 wiesen andere Ätiologien der Leberzirrhose auf, davon 4 (26,7 %) mit Nikotinabusus. Dementsprechend hatten von 33 Patienten mit Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen, (Pankreas- und Gallengang) 16 eine alkoholbedingte Leberzirrhose, 14 (87,5 %) mit Rauchanamnese, und 17 eine andere Genese der Leberzirrhose, davon 7 (41,2 %) mit einer Rauchanamnese.

11 von 62 Patienten (17,7 %) mit alkoholbedingter Leberzirrhose und Nikotinabusus hatten Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang), während 2 von 17 (11,8 %) Nichtrauchern mit alkoholischer Leberzirrhose Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) aufwiesen. Dies bedeutet eine Risk-Ratio von 1,5, das heißt eine fünfzigprozentige Risikoerhöhung für die Entwicklung von Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose, wenn diese zusätzlich rauchen. Die Risk-Ratio für Pankreasparenchym- **oder** Gangläsionen (Pankreas- und Gallengang) bei Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitigem Nikotinabusus beträgt wiederum 1,91, was eine Risikoerhöhung um 91 % bedeutet.

### 3.8 Komplikationen der Leberzirrhose als Prädiktor

Im letzten Schritt haben wir untersucht, ob Komplikationen der Leberzirrhose für das Vorhandensein von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) beziehungsweise Pankreasparenchym- oder Gangläsionen (Pankreas- und Gallengang) eine Prädiktorrolle haben können.

Wir haben folgende Komplikationen berücksichtigt:

- Aszites (Grad I , Grad II und höher)
- Ösophagogastrale Varizen (Grad I, Grad II, Grad III und höher)
- Hepatische Enzephalopathie (Grad I , Grad II und höher)
- Spontan bakterielle Peritonitis
- Hepatorenales Syndrom
- Portale Hypertension

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer hepatischen Dekompensation und Pankreasveränderungen. Detaillierte Ergebnisse sind in den Tabellen 3.18 und 3.19 dargestellt.

| Komplikationen der<br>Leberzirrhose | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |       | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-------------------------------------|------------|------------------------|-------|----------------------------------|
| Aszites                             |            |                        |       |                                  |
| Grad I                              | 1,32       | 0,50                   | 3,51  | 0,57                             |
| Grad II und höher                   | 1,11       | 0,39                   | 3,13  | 0,85                             |
| Gastroösophageale Varizen           |            |                        |       |                                  |
| Grad I                              | 1,1        | 0,46                   | 2,62  | 0,83                             |
| Grad II                             | 0,68       | 0,29                   | 1,58  | 0,37                             |
| Grad III und höher                  | 0,54       | 0,18                   | 1,61  | 0,27                             |
| HE                                  |            |                        |       |                                  |
| Grad I                              | 1,46       | 0,40                   | 5,36  | 0,56                             |
| Grad II und höher                   | 2,50       | 0,66                   | 9,43  | 0,18                             |
| SBP                                 | 0,17       | 0,00                   | 48,58 | 0,54                             |
| HRS                                 | 0,74       | 0,18                   | 3,01  | 0,67                             |
| Portale Hypertension                | 0,01       | 0,00                   | 62,87 | 0,28                             |

Tabelle 3.18 Einfluss vom Komplikationen der Leberzirrhose auf das Auftreten von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) mittels binärer logistischer Regression

| Komplikationen der<br>Leberzirrhose | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall |      | Signifikanz<br>( <i>p</i> -Wert) |
|-------------------------------------|------------|------------------------|------|----------------------------------|
| Aszites                             |            |                        |      |                                  |
| Grad I                              | 2,27       | 0,86                   | 5,78 | 0,1                              |
| Grad II und höher                   | 1,70       | 0,62                   | 4,64 | 0,3                              |
| Gastroösophageale Varizen           |            |                        |      |                                  |
| Grad I                              | 1,11       | 0,50                   | 2,62 | 2,48                             |
| Grad II                             | 0,89       | 0,42                   | 1,58 | 1,90                             |
| Grad III und höher                  | 0,87       | 0,35                   | 1,61 | 2,19                             |
| HE                                  |            |                        |      |                                  |
| Grad I                              | 1,42       | 0,49                   | 4,11 | 0,51                             |
| Grad II und höher                   | 1,49       | 0,49                   | 4,54 | 0,48                             |
| SBP                                 | 0,88       | 0,41                   | 1,86 | 0,73                             |
| HRS                                 | 1,14       | 0,54                   | 2,41 | 0,72                             |
| Portale Hypertension                | 1,61       | 0,77                   | 3,35 | 0,20                             |

Tabelle 3.19 Einfluss von Komplikationen der Leberzirrhose auf Pankreasparenchym **oder**  
Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) mittels binärer logistischer Regression

## 4 Diskussion

Eine Leberzirrhose und Pankreasläsionen, insbesondere die chronische Pankreatitis, sind zwei Spätfolgen eines chronischen Alkoholabusus, Trotzdem treten diese Krankheitsentitäten nur in einer kleinen Anzahl der chronisch alkoholabhängigen Patienten auf.

Bisher sind viele verschiedene Studien durchgeführt worden, die eine Assoziation zwischen diesen Erkrankungen untersucht haben, und in der Tat sind die Ergebnisse dieser Studien wenig einheitlich.

In dieser Arbeit haben wir lediglich die morphologischen Veränderungen im Pankreas und dem biliopankreatischen Gangsystem, die in den Befunden von objektiven, untersucherunabhängigen radiologischen Bildern (CT, MRT, ERCP, MRCP) vorlagen, berücksichtigt, ohne dabei auf die klinische Diagnose zu achten.

Verglichen wurden stets die Patienten mit einer alkoholbedingten Leberzirrhose mit Patienten mit Zirrhosen anderer Genese.

In unserem Patientenkollektiv wurde eine Prävalenz von 19,4 % (51 von 263) bezüglich der dokumentierten Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) festgestellt. Davon kamen 27 Fälle bei 131 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose vor, was eine Prävalenz von 20,6% bedeutet. Ein Ergebnis, welches verglichen mit Patienten ohne Alkoholabusus statistisch signifikant ist. Außerdem ist ein hoher MELD-Score mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) behaftet. Ferner war ein fortgeschrittenes Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von den o.g. Veränderungen.

Geschlechtsspezifisch stellte sich bei 21 von 79 weiblichen (26,6 %) und 30 von 184 männlichen Patienten (16,3 %) Veränderungen des Pankreas in der Bildgebung dar.

Wenn die Veränderungen im Pankreasparenchym **oder** dem Gangsystem (Pankreas- und Gallengang) zusammen betrachtet werden, erhöht sich die Prävalenz auf 27,4 % (72 von 263), geschlechtsspezifisch 28 Frauen (35,4 %) und 44 Männer (23,9 %). Von 131 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose waren 33 Patienten (25,2 %) betroffen.

Die Ergebnisse aus anderen Studien sind, wie bereits erwähnt, widersprüchlich. Dabei ist auch darauf zu achten, dass diese Studien alle jeweils unterschiedliche Einschlusskriterien für Pankreasveränderungen, ob klinisch, histopathologisch, funktionell oder radiologisch, und ebenfalls unterschiedliche methodologische Vorgehensweise (prospektiv oder retrospektiv) hatten und verschiedenartig konzipiert waren.

In einer prospektiven Arbeit von Angelini et al. im Jahre 1985 wurden bei 32 Patienten mit

Leberzirrhose auf Basis eines Alkoholmissbrauches ERCP-Untersuchungen durchgeführt, und dabei bei 5 dieser Patienten (15,6 %) Veränderungen übereinstimmend mit einer chronischen Pankreatitis gefunden.

In einer weiteren, mit unserer hinsichtlich des Designs vergleichbaren Studie, wurden 60 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie auf duktale Pankreasveränderungen mittels ERCP und auf exokrine Funktionen untersucht. 35 Patienten hatten eine alkoholbedingte Leberzirrhose und die restlichen 25 eine Leberzirrhose anderer Genese. Insgesamt zeigten 7 Patienten mit alkoholbedingter Zirrhose und 7 von den restlichen Zirrhosepatienten milde Veränderungen in der ERCP und nur 4 Patienten mit aethyltoxischer Zirrhose wiesen moderate oder schwergradige Veränderungen und eine relevante exokrine Pankreasinsuffizienz auf (11,4%). Bezogen auf das Gesamtkollektiv bedeutet dies eine Prävalenz von 6,6% (Caradonna et al. 1996).

In einer japanischen Studie wurden 141 männliche alkoholabhängige Patienten untersucht. Die Analyse der Patienten erfolgte anhand der ERCP-Ergebnisse für chronische Pankreatitis und der Child-Pugh-Klassifikation für die Symptome einer alkoholischen Leberzirrhose. Der Vergleich dieser Ergebnisse zeigte keine Assoziation zwischen dem Schweregrad dieser Erkrankungen, dies hielt auch nach Adjustierung für verschiedene Hintergrundvariablen wie Trinkmenge, soziefamiliäre, klinische und genetische Faktoren an (Nakamura et al. 2004).

Eine Arbeit mit ähnlichen Ergebnissen wurde im Jahre 2008 in Spanien durchgeführt (Aparisi et al. 2008). Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Pankreatitis und asymptomatische Patienten mit chronischem Alkoholabusus. Jede der Gruppen wurde auf die wichtigsten klinischen Manifestationen und morphologischen Veränderungen anhand der Bildgebung der jeweils anderen Krankheit untersucht. Außerdem wurden Funktionstests der Leber (Indocyanine-Green-Test) und des Pankreas (Fekale-Elastase-1-Test) durchgeführt. Es ergaben sich weder bei den klinischen Symptomen noch in der Bildgebung Überlappungen zwischen den beiden Fallgruppen, zudem lag keine Koinzidenz zwischen schweren Alterationen der beiden Funktionstests vor, vielmehr fand sich eine stark negative Korrelation zwischen diesen Tests. Darüber hinaus wurde eine starke Korrelation zwischen Child-Pugh-Score und Fekale-Elastase-1-Test beobachtet. D.h. dass Patienten mit hohem Child Pugh Score höhere Fekale-Elastase-1-Werte und somit weniger Pankreasinsuffizienz aufwiesen.

Diese Ergebnisse wurden als unterstützend für die Hypothese angesehen, die für die alkoholbedingte Leberzirrhose und die chronische Pankreatitis eine unterschiedliche und voneinander unabhängige Ätiopathogenese postuliert. Unlängst konnte in einer

experimentellen Studie gezeigt werden, dass der chronische Alkoholkonsum die neurohumorale Kontrollmechanismen des Pankreas sowohl auf ZNS-Ebene, als auch auf der Ebene der Acini beeinträchtigt, was in der Förderung der sekretorischen Reaktion auf Nahrung oder andere Stimuli resultiert (Deng et al. 2004).

Eine aktuellere Studie, die in Hamburg an 620 obduzierten Patienten mit dokumentiertem starkem chronischem Alkoholabusus durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass die beiden Krankheitsbilder in den Autopsiebefunden dieses Studienkollektives eine hohe Assoziation aufwiesen. Hierbei wurden mikroskopische und makroskopische Auffälligkeiten in den beiden Organen berücksichtigt. Bei 183 Patienten mit Leberzirrhose zeigten insgesamt 46 (25%) keine Pankreasläsionen, 11 (6 %) eine akute Pankreatitis, 93 (51 %) eine Pankreasfibrose und 33 (18 %) eine chronische Pankreatitis.

Insbesondere die Vorstufen dieser Krankheiten, nämlich Steatosis hepatis und Pankreasfibrose, kamen häufig in den gleichen Individuen vor. In den statistischen Analysen konnte außerdem gezeigt werden, dass mit erhöhtem Schweregrad der Pankreasläsionen der Schweregrad der Leberpathologien signifikant höher war und umgekehrt. Eine mögliche Erklärung für die den bisherigen Studien widersprechenden Ergebnisse dieser Arbeit (die von den Autoren selbst vorgeschlagen wird), könnten die vergleichsweise kleinen Patientenzahlen in den älteren Studien und zum anderen Kriterien sein, anhand deren die Organläsionen festgestellt wurden – keine dieser Studien hatte systematisch morphologische Veränderungen wie Pankreasfibrose untersucht (Pace et al 2009, Toskes 2009).

Kochhar und Mitarbeiter fanden in einer Studie an 46 Patienten mit alkoholischen Lebererkrankungen in verschiedenen Stadien ebenfalls eine relativ hohe Prävalenz (40 %) von duktalem Pankreasveränderungen mittels ERCP (Kochhar et al. 2003).

Eine ältere Studie aus dem Jahre 1981 untersuchte ebenfalls die Prävalenz der Pankreasläsionen bei Patienten mit alkoholischer und nicht alkoholischer Leberzirrhose mittels ERCP. 12 von 19 Patienten mit alkoholischer Zirrhose zeigten pankreatikoduktales Läsionen, während keiner von 7 Patienten mit nichtalkoholischer Zirrhose und keiner von 18 Personen aus der Kontrollgruppe ohne Alkoholabusus und ohne Leberzirrhose Auffälligkeiten im Pankreas zeigten (Ramirez Degollado et al. 1981).

Renner et al. fanden in einer Studie aus Autopsieergebnissen von 1022 Patienten, die an einer alkoholischen Lebererkrankung verstorben waren, sowohl in der Zirrhosegruppe, als auch in der Nicht-Zirrhosegruppe eine häufige Prävalenz von chronischer Pankreatitis (20 % und 18 %) (Renner et al.1984).

Eine interessante Studie aus Japan untersuchte die Prävalenz von akuter und chronischer

Pankreatitis in 107 754 Autopsiefällen und fand eine hohe Assoziation mit verschiedenen Ätiologien der Leberzirrhose. Dabei wurde die enge Verbindung der chronischen Pankreatitis mit Lebererkrankungen damit erklärt, dass die Stase der Pfortader bei Lebererkrankungen die Patienten unabhängig von deren Ätiologie für die Entwicklung der Pankreatitis prädisponiert (Ichihara et al.1992).

| <b>Eine Assoziation konnte beobachtet werden:</b> | <b>Eine Assoziation konnte nicht beobachtet werden:</b> |
|---|---|
| Ramirez Degollado et al. 1981                     | Angelini et al. 1985                                    |
| Renner et al. 1984                                | Caradonna et al. 1996                                   |
| Ichihara et al. 1992                              | Nakamura et al 2004                                     |
| Kochhar et al. 2003                               | Aparisi et al. 2008                                     |
| Pace et al. 2009                                  |   |

Tabelle 4.1 Studienüberblick

Die beobachtete Prävalenz der Pankreasparenchym und Gangläsionen (Pankreas und Gallengänge) von 19,4 – 27,4 % bei Patienten mit Leberzirrhose jeglicher Genese und von 20,6 – 25,2 % bei denjenigen mit alkoholischer Genese in unserem Studienkollektiv ist ein Ergebnis, welches der Annahme von vielen älteren Studien, die eine Unabhängigkeit der pathogenetischen Ursachen der beiden Krankheiten postulieren, widerspricht. Das wäre natürlich nicht zuletzt auf die relativ große Patientenzahl dieser Arbeit zurückzuführen.

Ein bemerkenswerter Unterschied dieser Arbeit zu den oben aufgeführten liegt darin, dass wir uns lediglich auf die radiologisch objektivierbaren Veränderungen, die in den bereits erwähnten Bildgebungsmethoden dokumentiert waren, beschränkt haben. Diese bildgebenden Verfahren waren entweder im Rahmen der Evaluation der Patienten mit Leberzirrhose für die Lebertransplantation, kurz davor, oder aber zur Kontrolle kurz nach der Transplantation durchgeführt worden. Dies bedeutet, dass eine chronische Pankreatitis als feste Diagnose nicht unbedingt bekannt gewesen sein musste, die beobachteten Veränderungen legen dies jedoch nahe.

Ein anderer Aspekt, der bezüglich dieser Patientengruppe beachtet werden musste, ist die Tatsache, dass diese Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unterschiedliche Schweregrade ihrer Leberzirrhose vorwiesen. Das liegt daran, dass die Indikation der Lebertransplantation bei einem Drittel (33%) der Patienten nicht aufgrund des

fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, sondern aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms gestellt worden war.

### ***Zirrhosestadium und Pankreas-/Gangveränderungen***

Eine der uns interessierenden Fragestellungen war, ob der Schweregrad der Leberzirrhose das Vorkommen von Pankreasläsionen voraussagt. Die Analysen anhand der binären logistischen Regression wiesen auf ein signifikant höheres Risiko für Patienten mit höheren MELD-Score-Werten für Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) hin, während sich für Pankreasparenchym- **oder** Gangveränderungen (Pankreas und Gallengang) keine signifikanten Werte ergaben.

In den Arbeiten von Renner et al. und Kochhar et al. fand sich ein solches Ergebnis ebenfalls nicht. Es wurde zwischen der Patientengruppe mit Zirrhose und der mit alkoholischen Lebererkrankungen ohne Zirrhose keine Differenz bezüglich der Prävalenz der pankreatitischen Veränderungen gefunden (Renner et al. 1984, Kochhar et al. 2003).

In der Arbeit von Pace et al. konnte angesichts der detaillierteren Subklassifikation der beiden Krankheitsbilder anhand der mikroskopischen und makroskopischen Gesichtspunkte tatsächlich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der beiden Krankheitsentitäten nachgewiesen werden (Pace et al. 2009).

### ***Laborparameter als Prädiktoren***

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit niedrigeren Albuminwerten eine signifikant höhere Prävalenz von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang), und Patienten mit höheren Gesamtbilirubinwerten eine signifikant höhere Prävalenz von Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) sowie Pankreas- **oder** Gangläsionen (Pankreas und Gallengang) aufweisen.

Im Falle der Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) sollte darauf geachtet werden, dass niedrigere Albuminwerte bei diesen Patienten nicht nur auf die Funktionsstörung der Leber sondern auch auf die Malnutrition aufgrund einer eventuell bestehenden chronischen Pankreatitis zurückzuführen sind (Duggan et al. 2012).

Der Zusammenhang von Gangvariabilitäten und hohen Gesamtbilirubinwerten ist am ehesten durch die cholangitische und cholestatische Genese der Leberzirrhose bei diesen Patienten zu erklären.

Ob das Albumin alleine ein guter Prädiktor für das Auftreten von Pankreasveränderungen ist, **oder**, ob und inwiefern das Gesamtbilirubin das Vorkommen von Pankreas- **oder** Gangläsionen (Pankreas und Gallengang) voraussagen kann, muss jedoch in weiteren

klinischen Studien nachgeforscht werden.

### ***Pankreopriver Diabetes mellitus***

90 Patienten hatten einen spätaufgetretenen Diabetes mellitus Typ 2, das heißt ein Drittel der gesamten Patienten (34,2 %), 77 von Ihnen litten an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Außerdem lag bei 20 von 51 Patienten (39,2 %) dieser Studie, die radiologisch nachgewiesene Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) aufwiesen, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 vor. Bei Patienten mit Pankreas- **oder** Gangläsionen (Pankreas und Gallengang) waren das 23 Personen (31,9 %) mit insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2.

Endokrine Insuffizienz und Diabetes kommen bei 30 – 50 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis vor (Lankisch et al. 1993). Verantwortlich hierfür zeigen sich einerseits der Verlust der Inselzellfunktion aufgrund von Ischämie durch Unterbrechung der normalen Vaskularisation im Rahmen der Inflammation und Fibrose des umgebenden exokrinen Gewebes (Foulis und Clarck 1994), und andererseits der reduzierte „Inkretineffekt“, das heißt die reduzierte Sekretion von Hormonen wie zum Beispiel des Glukose-abhängigen insulinotropen Peptids (GIP) wegen Malabsorption besonders der Glukose, was konsekutiv eine geringere Insulinfreisetzung aus den Pankreasinseln zur Folge hat (Marks 1980).

Allerdings liegt keine Evidenz vor, dass der Diabetes mellitus Typ 2 bei unseren Patienten pankreopriven Ursprungs ist. Ein Altersdiabetes oder ein hepatogener Diabetes mellitus Typ 2 sind ebenso wahrscheinlich (Hsieh und Hsieh 2011).

### ***Einfluss vom Nikotinkonsum***

Bei 146 Patienten (55 %) lagen Informationen bezüglich des Rauchverhaltens vor. Dies bedeutet natürlich eine gewisse Einschränkung für die Aussagekraft der Analysen.

Zigarettenkonsum ist ein bekannter Risikofaktor für die chronische Pankreatitis (Kadiyala et al. 2011). Unsere Fragestellung war, ob bei Patienten mit Leberzirrhose der Nikotinkonsum das Risiko für die Entwicklung von Pankreasveränderungen beeinflusst.

In den statistischen Analysen wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) sowie Pankreas- **oder** Gangveränderungen (Pankreas und Gallengang) zwischen den beiden Gruppen „Nichtraucher“ und „Raucher“ gefunden.

Derzeitige Studien schlagen einen synergistischen Effekt von Alkohol und Nikotin auf das Pankreas beziehungsweise sogar eine Verstärkung dieses Effekts bei spezifischen genetischen

Hintergründen, vor, die zur Akkumulation der toxischen Metaboliten und folglich der Erhöhung der individuellen Anfälligkeit für das Auftreten einer chronischen Pankreatitis durch diverse Mechanismen führen (Pfutzer 2011, Alexandre et al. 2011).

Obwohl exzessiver Alkoholkonsum ein wichtiger Risikofaktor für die chronische Pankreatitis ist, entwickeln nur wenige Alkoholabhängige eine CP, was mit verschiedenen Faktoren zusammenhängt. Es gibt experimentelle Hinweise darauf, dass das Rauchen einen Risikofaktor darstellt. Haber und Mitarbeiter sind in einer prospektiven klinischen Arbeit auf den Einfluss vom Zigarettenkonsum auf eine alkoholische Pankreatitis eingegangen und haben das Rauchverhalten zwischen Patienten mit alkoholischer Pankreatitis einerseits und den Alkoholabhängigen andererseits verglichen. Nahezu die gleiche Anzahl von Personen aus beiden Gruppen waren Raucher (86,5 % vs. 87,2 %), außerdem war der Lebenszeit- und tägliche Konsum vom Nikotin bei Patienten mit Pankreatitis geringer als bei Alkoholabhängigen. Anhand dieser Ergebnisse haben die Autoren eine Assoziation zwischen Rauchen und Pankreatitis in Frage gestellt (Haber et al. 1993).

Bei unseren Patienten haben wir eine Prävalenz von 17,7 % von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) bei denjenigen mit Alkohol- und Rauchanamnese und eine Prävalenz von 11,8 % bei denjenigen mit Alkoholanamnese jedoch ohne eine Rauchanamnese gefunden. Im Hinblick auf Pankreas- **oder** Gangveränderungen (Pankreas und Gallengang) ergibt dies 22,6 % mit Rauch- und Alkoholanamnese, gegenüber 11,8 %, die nur Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte hatten.

### ***Komplikationen der Leberzirrhose als Prädiktor***

Das Ziel der Analysen in diesem Abschnitt war es, zu ermitteln, ob Patienten mit bestimmten Komplikationen der Leberzirrhose ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) beziehungsweise Pankreas- **oder** Gangläsionen (Pankreas und Gallengang) aufweisen, ohne an dieser Stelle die kausalen Zusammenhänge zu hinterfragen. Daraus ergäbe sich die Möglichkeit, beim Auftreten von Komplikationen, jene Patienten mit diesen Läsionen im klinischen Alltag gezielter zu identifizieren. Unsere Auswertungen konnten jedoch bei keiner der Komplikationen eine Assoziation mit den oben genannten Veränderungen nachweisen.

### ***Ausblick:***

Ein interessanter Ausblick unserer Studie wäre die Beobachtung der Überlebensrate der Patienten nach der Lebertransplantation und Ermittlung einer eventuellen Assoziation mit den

Pankreasläsionen sowie Pankreas- **oder** Gangveränderungen beziehungsweise die Vorhersehbarkeit der Überlebensrate anhand dieser Veränderungen.

Ein weiterer interessanter Aspekt wäre diese Fragestellungen explizit anhand der Kriterien einer chronischen Pankreatitis zu analysieren.

**Fazit:**

Als Fazit sollten einige Punkte hervorgehoben werden: Bei Patienten mit einer Leberzirrhose bestehen eine Prävalenz von 19,4 % für Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) sowie eine Prävalenz von 27,4 % für Pankreasparenchym **oder** Gangläsionen (Pankreas und Gallengang). Dies sollte insbesondere im Rahmen einer LTX-Evaluation beachtet werden. Außerdem unterstützen diese Ergebnisse eher diejenigen Studien, die eine Assoziation zwischen diesen beiden Krankheitsentitäten gezeigt hatten.

Nach dem Modell der binären logistischen Regression sind niedrige Albuminwerte, ein hoher MELD-Score, eine alkoholbedingte Genese der Leberzirrhose sowie ein fortgeschrittenes Alter mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) behaftet.

Hohe Gesamtbilirubinwerte sowie das männliche Geschlecht indizieren ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Gangläsionen (Pankreas und Gallengang) **oder** Pankreasparenchymveränderungen.

Signifikante Ergebnisse für die Entwicklung von Gangveränderungen (Pankreas und Gallengang) zeigten sich ebenfalls bei hohen Gesamtbilirubinwerten, bei einer alkoholischen Genese der Leberzirrhose, bei einem hohem Alter sowie einem hohem MELD-Score.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine signifikant höhere Prävalenz an Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang).

Außerdem konnte eine höhere Risk-Ratio bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und Rauchanamnese beobachtet werden; eine fünfzigprozentige Risikoerhöhung für Entwicklung von Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) und eine etwa neunzigprozentige Risikoerhöhung für das Auftreten von Pankreasparenchym- oder Gangläsionen (Pankreas und Gallengang).

## 5 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose als Endstadium verschiedener Lebererkrankungen geht mit systemischer Beteiligung anderer Organsysteme einher (beispielsweise der Niere, Gehirn, Herz, Lunge, GI-Trakt...). Die Studienlage über die Assoziation zwischen Leberzirrhose und Pankreas- und Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) ist kontrovers.

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Prävalenz von morphologischen Veränderungen im Pankreas und biliopankreatischen Gangsystem bei Patienten mit Leberzirrhose mit Hilfe objektiver bildgebender Verfahren (CT, MRT, ERCP, MRCP) ermittelt und anhand statistischer Methoden versucht, mögliche prädiktive Faktoren für das Vorkommen dieser Veränderungen zu identifizieren. Dabei haben wir Faktoren wie demographische Einflüsse, Geschlecht, Genese, Schweregrad und Komplikationen der Leberzirrhose, Laborparameter, Nikotinabusus und Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt.

Von 263 eingeschlossenen Patienten lagen bei 131 (49,8 %) eine C2-toxische, bei 83 (31,6 %) eine virale, bei 27 (10,3 %) eine autoimmun bedingte, bei 6 (2,3 %) eine genetisch bedingte und bei 16 (6,1 %) andere seltene Ursachen einer Leberzirrhose vor.

Es konnte eine Prävalenz von 19,4 % (51 von 263) bezüglich der dokumentierten Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) festgestellt werden. Davon kamen 27 Fälle bei 131 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose vor, was eine Prävalenz von 20,6 % ergibt.

Geschlechtsspezifisch stellte sich bei 21 von 79 weiblichen (26,6 %) und 30 von 184 männlichen Patienten (16,3 %) Veränderungen in der Bildgebung dar.

Nach dem Modell der binären logistischen Regression sind niedrige Albuminwerte und ein hoher MELD-Score mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung von Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang) behaftet. Außerdem sind eine alkoholbedingte Genese der Leberzirrhose sowie ein hohes Alter ebenfalls mit einem signifikanten Ergebnis verbunden.

Die gemeinsame Betrachtung der Veränderungen im Pankreasparenchym **oder** dem Gangsystem (Pankreas- und Gallengang) ergab eine Erhöhung der Prävalenz auf 27,4 % (72 von 263). Geschlechtsspezifisch waren 28 Frauen (35,4 %) und 44 Männer (23,9 %) betroffen. Von 131 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose waren 33 Individuen (25,2 %), davon 12 weiblich und 21 männlich. Hier weisen hohe Gesamtbilirubinwerte und das männliche Geschlecht auf ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Gang- (Pankreas und Gallengang) **oder** Pankreasparenchymveränderungen hin.

Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) wurden bei 31 Patienten (11,8 %) festgestellt. Davon lagen 10 Fälle bei 131 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose (7,6 %) und 21 bei den restlichen 132 Patienten (15,9 %). Dabei zeigte das Modell signifikante Ergebnisse für die Entwicklung von Gangveränderungen (Pankreas- und Gallengang) bei einer alkoholischen Genese der Leberzirrhose, hohen Gesamtbilirubinwerten, einem hohen Alter sowie einem hohem MELD-Score.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 lag bei 90 (34,2 %) Patienten vor, davon 23 weiblich und 67 männlich. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine signifikant höhere Prävalenz an Pankreasveränderungen (Parenchym und Gang).

Angaben zum Rauchverhalten lagen insgesamt nur bei 146 Patienten vor. Anhand dieser Angaben wurden die Patienten in 2 Gruppen, „Nichtraucher“ und „Raucher“, unterteilt. Patienten mit einer alkoholbedingten Leberzirrhose und gleichzeitigem Nikotinabusus zeigten eine fünfzigprozentige Risikoerhöhung für Entwicklung von Pankreasläsionen (Parenchym und Gang) beziehungsweise eine Risikoerhöhung um 91 % für das Auftreten von Gang- (Pankreas- und Gallengang) oder Pankreasparenchymveränderungen.

Diese retrospektive Studie bekräftigt die Annahme, dass Patienten mit Leberzirrhose eine hohe Prävalenz an Pankreasparenchym- und Gangläsionen (Pankreas- und Gallengang) aufweisen – dies sollte insbesondere im Rahmen der LTX-Evaluation beachtet werden.

## Summary

Liver cirrhosis is associated with systemic involvement of other organs such as kidney, brain, heart or gastrointestinal tract. However, there are controversial studies about the association between liver cirrhosis and alterations in pancreas and the pancreaticobiliary tract.

263 patients between 20 and 75 years suffering from liver cirrhosis of different etiologies, who were evaluated for liver transplantation, were analyzed in this retrospective study. Objective imaging techniques (MRI and CT) were used to detect the prevalence of morphologic lesions in pancreas and pancreaticobiliary ducts. The influence of age, gender, etiology, severity and complications of liver cirrhosis, different laboratory parameters, nicotine and diabetes mellitus type 2 were assessed.

Out of 263 patients with liver cirrhosis 72 (27,4%) had lesions in pancreatic parenchyma **or** pancreaticobiliary duct, 51 (19,4%) in pancreas (parenchyma and duct) and 31 (11,8%) in bile duct and pancreatic duct.

High total bilirubin values and male gender could predict a higher prevalence of lesions in pancreatic parenchyma **or** pancreaticobiliary duct.

High MELD-Score, low albumin values, alcoholic liver cirrhosis and an advanced age showed significant results for higher prevalence of pancreatic lesions (parenchyma and duct).

High MELD-Score, high total bilirubin values, alcoholic liver cirrhosis and an advanced age were associated with higher prevalence of ductal lesions (bile duct and pancreatic duct).

In Individuals with alcoholic liver cirrhosis and a history of smoking the risk ratio of alterations in the pancreatic parenchyma **or** pancreaticobiliary duct was 91% higher than in non-smokers. There is also a 50% risk increase for developing pancreatic lesions (parenchyma and duct). Smoking seems to be a risk factor, especially in patients with alcohol abuse.

Patients with liver cirrhosis show a high prevalence of abnormalities in the pancreatic parenchyma, pancreatic duct and the bile duct. Those undergoing liver transplantation should be thoroughly examined for comorbidities.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams PC, Barton JC (2007). Hemochromatosis. *Lancet*. 370(9602):1855–60.
2. Afdhal N., McHutchinson J., Brown R., et al (2008) Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 48(6): 1000-1007.
3. Alexandre M, Pandol SJ, Gorelick FS, Thrower EC (2011) The Emerging Role of Smoking in the Development of Pancreatitis. *Pancreatology*; 11(5): 469–474.
4. Ammann RW (2001) The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med*. 40: 368–75.
5. Ammann RW (2006) Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Swiss Med Wkly*. 136(11-12):166-74.
6. Angelini G, Merigo F, Degani G, et al. (1985) Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 80:998–1003.
7. Aparisi L, Sabater L, Del-Olmo J, Sastre J, Serra M-A, Campello R, Bautista D, Wassel A, Rodrigo J-M (2004) Does an association exist between chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcoholic subjects. *World J Gastroenterol*. 14(40): 6171–6179.
8. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 23:164-176.
9. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G. (1996) Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. 23:1025–1029.
10. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM (2005) The Safety of Intra-abdominal Surgery in Patients With Cirrhosis: Model for End-Stage Liver Disease Score Is Superior to Child-Turcotte-Pugh Classification in Predicting Outcome. *Arch Surg*. 140(7):650-654.
11. Bethesda, MD (1994) Digestive diseases in the United States: Epidemiology and Impact. NIDDK. NIH Publication No. 94-1447.
12. Bosch J, Garcia-Pagan JC (1999). Pathophysiology of portal hypertension and its complications. J. Bircher, J.P. Benhamou, N. McIntire, M. Rizzetto, J. Rodes (Eds.), *Oxford textbook of clinical hepatology*, Oxford University Press, Oxford. 653–659.
13. Braganza JM (2001) Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis: 1: reappraisal of the evidence on aetiology. *Digestion* (2001). 63:691.
14. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ (2011). Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2;377(9772):1184-97.
15. Brown J, Naylor M, Yagan N (1997) Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 202. 1-16.

16. Butterworth RF (2000) Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 32(1 Suppl):171–80.
17. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ (2007) Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 356:676–84.
18. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA (2006) One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 244:10–15.
19. Caradonna P, Costamagna G, Benedetti G, Gentiloni N, Gasbarrini GB (1996) Chronic pancreatitis prevalence in liver cirrhosis, Morphological and functional study. *Ital J Gastroenterol.* 28:91–94.
20. Charlton M (2004) Non-alcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2:1048–58.
21. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, (2009), *Innere Medizin*, 6. Aufl., Elsevier Verlag, München, 993.
22. Conjeevaram H (2005) Viral hepatitis. *AGA focused clinical updates.* 195–204.
23. Conn H (1990) Alcohol content of various beverages: all booze is created equal. *Hepatology.* 12:1252–8.
24. Conn H, Atterbury C (1993) Cirrhosis. In: *Diseases of the liver.* L Schiff, E Schiff (Hrg.) 7. Aufl. Lippincott, Philadelphia, PA , S. 875–934.
25. Cook LJ, Musa OA, Case RM (1996) Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol*, 219 (suppl): 1.
26. Czaja AJ (2008) Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 24(3): 298–305.
27. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease (2005) *Adv Clin Chem.* 40:127-164.
28. D’Amico G., Luca A (1997) Natural history. Clinical–haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. In: *portal hypertension* J. Bosch (Hrg.) Bailliere's clinical gastroenterology , bd. 11, Bailliere Tindall, London. S. 243–256.
29. 3de Franchis R, Dell’Era A, Iannuzzi F (2004) Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 36:787–798.
30. Deng X, Wood PG, Eagon PK, Whitcomb DC (2004) Chronic alcohol-induced alterations in the pancreatic secretory control mechanisms. *Dig Dis Sci.*49:805–819.
31. Duggan SN, Smyth ND, Feehan S, Sullivan MO, Ridgway PF, Conlon KC (2012) Serum albumin and handgrip strength are useful markers of malnutrition and nutrient deficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 12 (3):S. E12.
32. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004) Hepatocellular carcinoma in

- cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 127(5 Suppl 1): 35–50.
33. Foulis AK, Clark A (1994) Pathology of the pancreas in diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes Mellitus, Kahn CR, Weir GC (Hrg.) Lea & Febiger. Philadelphia. 276-7.
34. Gaisano HY, Gorelick FS (2009) New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology*. 136(7):2040-4.
35. Garcia-Tsao G, Groszmann R, Fisher R, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M (1985) Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 5: 419.
36. Gerbes A L, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr M J, Dollinger M M, Rössle M, Schepke M (2011) German S3-Guideline, Ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome. *Gastroenterol*. 49:749–779.
37. Gerok W, Blum HE (1995) *Hepatology*. 2.Aufl., Urban & Schwarzenberg Verlag, München, S. 334.
38. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J (2004) Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 350:1646–1654.
39. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 362:1819–1827.
40. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al (1987) Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 7:122-128.
41. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S (2004) The hepatic vein pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 39:280–282.
42. Haber PS, Wilson JS, Pirola RC (1993) Smoking and alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 8 (5):S. 568-572.
43. Herold G (2013) *Innere Medizin*. G. Herold (Hrg.) Köln, 547.
44. Hill M, Barkin J, Isikoff M, Silverstein W, Kalser M (1982) Acute pancreatitis: clinical vs CT finding. *Am J Roentgenol*. 139:263-9.
45. Hoffmeister A et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis (2012) *Z Gastroenterol*; 50: 1176–1224.
46. Hsieh P-S, Hsieh Y-J (2011) Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 17(48): 5240–5245.
47. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al (2005) Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol*. 42:826–32.
48. Ichihara S, Sato M, Kozuka S (1992) Prevalence of pancreatitis in liver diseases of

various etiologies: an analysis of 107,754 adult autopsies in Japan. *Digestion*. 51(2):86-94.

49. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP (1987) Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 7:660-64.

50. Izbicki J R, Bloechle C, Broering D C, Kuechler T, Broelsch C E (1998) Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg*. 227(2): 213-219.

51. Kadiyala V, Lee LC, Rosenblum J, Paulo JA, Sainani NI, Morteale K, Banks PA, Conwell DL (2011) Cigarette smoking impacts chronic pancreatitis clinical feature score, severity index and pancreas imaging severity. *Pancreas*. 40(8):1330.

52. Klöppel G, Maillet B (1993) Pathology of Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, Bd. 8, No. 6, Raven Press, Ltd., New York, 659-670.

53. Kochhar R, Sethy P K, Sood A, NAGI B, SINGH K (2003) Concurrent pancreatic ductal changes in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 18 (9):1067-1070.

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

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

56. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P (2002) What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 25:411-412.

57. Leandro G, Mangia A, Hui J (2006) Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C; a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 130:1636-42.

58. Lee H J, Kim D U (2013) The incidence of post-ERCP pancreatitis according to various cannulation methods. *Pancreatology*. 13(4);33.

59. Lefton HB, Rosa A, Cohen M (2009) Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis *Medical Clinics of North America*. 93 (4):787-799.

60. Lenz K (2010) Spontaneous bacterial peritonitis. *DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis*. 1 (3):e157-e160.

61. Lindor KD (2007) Characteristics of primary sclerosing cholangitis in the USA. *Hepatol Res*. 37(Suppl 3):S. 474-7.

62. Löhr A (1990) Der natürliche Verlauf der chronischen Pankreatitis. Die Entwicklung der Leitsymptome Schmerzen, exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz und die Prognose der Erkrankung. *Med Diss Göttingen*.

63. Lok AS, McMahon BJ (2007) Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 45(2):507-39.

64. Marks V (1980) The enteroinsular axis. *J Clin Pathol.* 33:38-42.
65. Martin P-Y, Gines P, Schrier RW (1998) Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med.* 339:533-541.
66. Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J (2003) Pancreatitis. *Lancet.* 361:1447–1455.
67. Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S (2004) Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol.* 39:879–887.
68. Netter FH (2000) *Netter's Innere Medizin.* Thieme Verlag, Stuttgart. S. 964.
69. O'Leary J G, Lepe R, Davis G L (2008) Indications for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 134(6):1764–1776.
70. Pace A, de Weerth A, Berna M, Hillbricht K, Tsokos M, Bläker M, Poeschel K, Lohse AW, (2009) Pancreas and Liver Injury Are Associated in Individuals With Increased Alcohol Consumption. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 7(11):1241-1246.
71. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, Souto PA, Lemberg A, Eizayaga FX, Romay S (2012) Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol.* 27;4(3):50-65.
72. Pfutzer R (2011) The impact of smoking and alcohol on acute and chronic pancreatitis in the western world. *Alcohol and Alcoholism.* 46:S. 17.
73. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. (2002) Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 122(5):1303–13.
74. Pugh R N H, Murray-Lyon I M, Dawson J L, Pietroni M C, Williams R (1973) Transection of the oesophageal varices. *Br J Surg.* 60: 646-649.
75. Ramirez Degollado J., Rodriguez Jerkov J., Blasco C., Barinagarrementeria R. (1981) Pancreatic changes in patients with liver cirrhosis caused by alcoholism. *Revista de gastroenterologia de Mexico.* 46 (4):159-162.
76. Renner IG, Savage WT 3rd, Stace NH, Pantoja JL, Schultheis WM, Peters RL (1984) Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1022 autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 29(7):593-9.
77. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrg.) (2008) *Basislehrbuch Innere Medizin.* 4. Auf., Elsevier Verlag, München.
78. Reverter, Enric et al. (2014) A MELD-Based Model to Determine Risk of Mortality Among Patients With Acute Variceal Bleeding. *Gastroenterology,* 146(2): 412 - 419.e3
79. Roberts EA, Schilsky ML (2008) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 47(6):2089–111.

80. Sarner M, Cotton PB (1984) Classification of pancreatitis. *Gut*; 25:756–759.
81. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U (2013) The Conservative and Interventional Treatment of the Complications of Liver Cirrhosis: Part 2 of a Series on Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 110(8): 126-32.
82. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J (1988) Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 8:1151-1157.
83. Schuppan D, Afdhal NH (2008) Liver cirrhosis. *Lancet.* 8; 371(9615):838-51.
84. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
85. Toskes PP (2009) Yes, Simultaneous Damage to Both the Pancreas and Liver Are Associated in Subjects Who Drink Excessive Amounts of Alcohol! *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 7(11):1155.
86. Wehmeyer M H, Krohm S, Kastein F, Lohse A W , Lüth S (2014) Prediction of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites by a simple scoring system *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 49(5):595-603.
87. Wiegand J, Berg T (2013) The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis: Part 1 of a Series on Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl.* 110(6): 85-91.
88. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 124:91–96.
89. Wiest R, Garcia-Tsao G (2011) Spontaneous bacterial peritonitis - Prophylaxis and treatment. Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment. *Frontiers of Gastrointestinal Research.* 28:65-82.
90. Witt H, v. Apte M, Keim V, Wilson S J (2007) Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 132:1557–1573.
91. Wong G L H et al. (2008) Assessment of Fibrosis by Transient Elastography Compared With Liver Biopsy and Morphometry in Chronic Liver Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 6 (9): 1027 – 1035.
92. Wong RJ et al. (2015) Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 148:547–555.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

|                 |   |
|-----------------|---|
| AIC             | Autoimmuncholangitis                              |
| AIH             | Autoimmunhepatitis                                |
| ALT             | Alaninaminotransferase                            |
| AMA             | Antimitochondriale Antikörper                     |
| ANA             | Antinukleäre Antikörper                           |
| AST             | Aspartataminotransferase                          |
| AP              | Akute Pankreatitis                                |
| BPGS            | Biliopankreatisches Gangsystem                    |
| CFTR            | CysticFibrosisTransmembraneConductanceRegulator   |
| CKK             | Cholezystokinin                                   |
| CP              | Chronische Pankreatitis                           |
| CPT-Score       | Child-Turcotte-Pugh-Score                         |
| CT              | Computertomographie                               |
| DHC             | Ductus hepaticus communis                         |
| ERCP            | Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie |
| EUS             | Endoskopischer Ultraschall                        |
| FNA             | Feinnadelaspiration                               |
| GFR             | Glomeruläre Filtrationsrate                       |
| GIP             | Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid          |
| HBV             | Hepatitis-B-Virus                                 |
| HCC             | Hepatozelluläres Karzinom                         |
| HCV             | Hepatitis-C-Virus                                 |
| HE              | Hepatische Enzephalopathie                        |
| HFE-Gen         | High Fe-Gen (Fe:Iron)                             |
| HIV             | Human immunodeficiency virus                      |
| HRS             | Hepatorenales Syndrom                             |
| HVPG            | Hepatic vein pressure gradient                    |
| INR             | International Normalized Ratio                    |
| LTX             | Lebertransplantation                              |
| M.              | Morbus  |
| MELD            | Model for End-Stage Liver Disease                 |
| MPD             | Main pancreas duct                                |
| MRCP            | Magnetresonanzcholangiopankreatographie           |
| MRT             | Magnetresonanztomographie                         |
| NASH            | Nichtalkoholische Steatohepatitis                 |
| NH <sub>3</sub> | Ammoniak  |
| NO              | Stickstoffmonoxid                                 |
| PBC             | Primär biliäre Cholangitis                        |
| PSC             | Primär sklerosierende Cholangitis                 |
| PP              | Pankreasparenchym                                 |

---

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| PRSS  | Protease serine cationic trypsinogen |
| PTZ   | Prothrombinzeit                      |
| PVT   | Portalvenenthrombose                 |
| SBP   | Spontan-bakterielle Peritonitis      |
| SMA   | Anti-smooth-muscle-Antikörper        |
| SPINK | Serine protease inhibitor Kazal      |
| US    | Ultraschall                          |
| VIP   | Vasoaktives intestinales Peptid      |

## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Stefan Lüth. Ich danke ihm herzlich für die Möglichkeit zur Promotion und das Überlassen dieses Themas sowie für seine fachliche Betreuung, Beratung und seine aufmunternden Worte.

Großen Dank schulde ich Herrn Dr. Malte Wehmeyer und Herrn Dr. Oliver Seiz, die mich bei der Korrektur dieser Arbeit geduldig und kompetent unterstützt haben.

Für die statistische Betreuung und Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE.

Ganz speziell möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne deren Unterstützung das Studium der Medizin und somit diese Dissertation nie möglich gewesen wären.

## 9 Lebenslauf

Name/ Vorname: Rezaei Shayesteh /Yas  
Geschlecht: weiblich  
Geburtsdatum / Ort: 05.09.1986 / Iran, Teheran  
Nationalität: deutsch-iranisch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

1993 – 2004 Schulbildung in Teheran  
06.2004 Bestehen der universitären Aufnahmeprüfung  
in der medizinischen Fakultät im Iran  
2004 – 2005 Erstes Jahr des Medizinstudiums im Iran  
12.2005 Aufnahme in das Hamburger Studienkolleg  
für ausländische Studierende  
12.2006 Abschluss des Medizinkurses im Studienkolleg  
(Note: 1,1)

### Hochschulausbildung (Deutschland):

10.2007-08.2009 Vorklinisches Studium Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
08.2009 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,5)  
10.2009-07.2012 Klinisches Studium Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
08.2012-07.2013 Praktisches Jahr  
10.2013 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,5)  
03.2014-09.2015 Tätigkeit als Assistenzärztin im Elbe Klinikum Stade, Klinik für  
Kardiologie  
Seit Juni 2016 Assistenzärztin im Albertinen Krankenhaus Hamburg, Klinik für  
Anästhesiologie und Intensivmedizin

### Sonstiges:

Muttersprache: Farsi / Fremdsprachen: Deutsch, Englisch, Türkisch.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von 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 Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....