

► **Nekrose-Fibrose-Hypothese.** Bei der Nekrose-Fibrose-Hypothese werden fokale Fettgewebs- und Parenchymnekrosen mit nachfolgender Fibrose an den Anfang der Pathogenese gestellt. Diese könnten – wie die Auslösung von akuten Schüben – ebenfalls durch sekretorische Veränderungen mitbegünstigt werden (erhöhte Enzym- und Kalziumkonzentrationen, relative Erniedrigung des sekretorischen Trypsininhibitors). Darüber hinaus dürften hierbei ultrastrukturelle, auf den zytotoxischen Effekt von Alkohol und seinem Metaboliten Acetaldehyd bezogene Azinuszellveränderungen und möglicherweise auch eine Störung der hepatischen Detoxifizierung mit Ausbildung von O₂-Radikalen (Detoxifikationshypothese) eine Rolle spielen.

► **Toxisch-metabolische Hypothese.** Auf einem direkten zytotoxischen Effekt basiert auch die toxisch-metabolische Hypothese, nach der eine fettige Degeneration der Azinuszellen mit periazinärer Fibrose den Ausgangspunkt der Pathogenese bildet, gefolgt von Zellnekrosen und zunehmender Fibrose und dem Auftreten von Protein-Kalk-Pfropfen.

► **Genetische Disposition.** Da nur ein kleiner Teil der Personen mit chronischem Alkoholabusus an einer chronischen Pankreatitis erkrankt, wird zusätzlich eine genetische Disposition erwogen (Kap. 30.7).

Schmerzen

Oberbauchschmerzen treten bei chronischer Pankreatitis nicht nur während der akuten Schübe, sondern in der Regel auch im schubfreien Intervall auf.

► **Pankreatische Ursachen.** Folgende Ursachen kommen in Frage:

- Druckerhöhungen im Pankreasgangsystem und im Gewebe, bedingt durch einen **Sekretrückstau** infolge von Stenosen, Konkrementen oder Pseudozysten [16].
- Die an intrapankreatischen Nerven nachgewiesene **Schädigung des Perineuriums** führt über eine Störung der Barrierenfunktion zu einer Durchlässigkeit gegenüber den an der Schmerzvermittlung beteiligten peptidergen Neurotransmittern Substanz P und „Calcitonin-Gene-related Peptide“ und löst dadurch Schmerzen aus [8], [12]. Alkoholabstinenz kann eine Besserung der Schmerzsymptomatik bewirken.

► **Extrapankreatische Schmerzursachen.** Extrapankreatische Schmerzursachen können sein:

- Kompression von Nachbarorganen durch entzündliche Organvergrößerung oder Pseudozysten
- Meteorismus bei Maldigestion
- im fortgeschrittenen Stadium Motilitätsstörungen oder eine bakterielle Überwucherung infolge einer diabetischen Neurogastroenteropathie

Pankreasinsuffizienz

► **Malnutrition.** Die häufig zu beobachtende Gewichtsabnahme ist im Anfangsstadium der Erkrankung auf eine Malnutrition, bedingt durch Schmerzen, Nahrungsintoleranz und Erbrechen, zu beziehen.

► **Maldigestion.** Erst im weiteren Verlauf kommt es zur klinisch manifesten Maldigestion. Die schwerwiegendste Konsequenz ist die Steatorrhö mit sekundärer Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen und Kalzium. Das wasserlösliche Vitamin B₁₂ wird bei exokriner Pankreasinsuffizienz ebenfalls vermindert resorbiert.

30.7 Spezielle Pathophysiologie des Pankreas

30.7.1 Pankreatitis

Akute Pankreatitis



Merke

In 70–80 % der akuten Pankreatitiden liegt eine milde, „ödematöse“ Verlaufsform mit einer Letalität von weniger als 1 % vor. Die schwere Verlaufsform (Letalität 15–20 %) ist durch peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrosen, Parenchymnekrosen und Hämorrhagien gekennzeichnet [22].

Für Verlauf und Prognose entscheidend sind der Umfang der Parenchym- und Fettgewebsnekrosen, ihre bakterielle Kontamination und das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen (z. B. ARDS) (Kap. 30.6).

Ätiologie

Die wesentlichen ätiologischen Faktoren sind in ► Tab. 30.3 zusammengestellt. Ganz im Vordergrund (> 50 %) stehen Cholelithiasis und Mikrolithiasis (Sludge). Letztere kann bei 75 % der Patienten nachgewiesen werden, die früher einer idiopathischen Form zugeordnet worden sind [46]. Chronischer Alkoholkonsum kann mitunter auch eine akute Pankreatitis auslösen. In der Regel sind es jedoch akute Schübe einer chronischen Pankreatitis (S. 1004).

► **Druckanstieg im Pankreasgangsystem.** Durch Obstruktion der Papille infolge von Konkrementen wie auch von Sludge kann eine akute Pankreatitis ausgelöst werden. Eine vorübergehende Obstruktion mit anschließender Steinpassage ins Duodenum ist hierfür ausreichend. Bei über 90 % der Patienten mit biliärer Pankreatitis können Konkremeante in den Fäzes nachgewiesen werden.

Tab. 30.3 Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis.

Ätiologische Faktoren	Beispiele
Gallenwegserkrankungen	Choledocholithiasis, Mikrolithiasis (Sludge)
erhöhter chronischer Alkoholkonsum*	>60 g Alkohol täglich
Obstruktion im Bereich des Ductus pancreaticus major bzw. minor und der Papille	Tumoren, Pancreas divisum, Dysfunktion des Sphincter Oddi
Erkrankungen des Duodenums	Divertikel, Obstruktion
systemische und iatrogene Einwirkungen	Bauchtrauma, Schock, Operationen, ERCP, Manometrie des Sphincter Oddi
Medikamente	Didanosin, Pentamidin, L-Asparaginase, Azathioprin und 6-Mercaptopurin
endokrin-metabolische Faktoren	Hyperlipoproteinämie, Hyperkalzämie (v. a. bei Hyperparathyreoidismus), Azidose, Urämie
Infektionen des Pankreas	Viren (z. B. Mumps), Bakterien, Parasiten
toxische Faktoren	Gifte (Methylalkohol, E605), Toxine (Skorpionstich)
vaskulär/Autoimmunerkrankungen	Ischämie, Vaskulitis bei Lupus erythematoses, Periarteritis nodosa

* in der Regel aber Ursache eines akuten Schubs einer chronischen Pankreatitis

Als auslösende Ursache ist in erster Linie der durch die Obstruktion bedingte akute Druckanstieg im Pankreasgangsystem mit nachfolgender Azinuszellschädigung anzunehmen. Eine Druckerhöhung im Pankreasgangsystem dürfte auch auslösende Ursache für die nach ERCP (in etwa 5%) [70] oder nach Manometrie des Sphincter Oddi (in etwa 9%) [71] auftretende Pankreatitis sein. Bei einer Parenchymfärbung des Pankreas, die das Pankreatitisrisiko zusätzlich erhöht, wird eine zusätzliche schädigende Wirkung des Kontrastmittels vermutet.

► **Galle im Pankreasgangsystem.** Gegen die frühere Hypothese, Galle könne bei Vorliegen einer gemeinsamen Endstrecke von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus („Common Channel“) in das Pankreasgangsystem fließen und dort eine Schädigung des Gangepithels verursachen, spricht, dass der Druck im Pankreasgang unter physiologischen Bedingungen 2- bis 3-mal höher ist als im Choledochus. Zudem liegt ein „Common Channel“ nur bei einem Teil der Patienten vor [46].

► **Hyperkalzämie.** Ein primärer Hyperparathyreoidismus oder eine Hyperkalzämie anderer Genese kann eine seltene Ursache einer akuten oder chronischen Pankreatitis sein. Aus experimentellen Untersuchungen geht hervor, dass durch eine Bolusinfusion von Ca^{2+} eine Konversion von Trypsinogen zu Trypsin ausgelöst werden kann, gefolgt von Ödem und Azinuszellnekrosen [2]. Zudem wird durch hohe Serum- Ca^{2+} -Konzentrationen die Enzym- und Ca^{2+} -Sekretion stimuliert, wodurch einerseits eine akute Pankreatitis begünstigt, andererseits – bei lange dauernder Hyperkalzämie – eine chronische Pankreatitis initiiert werden dürfte.

► **Familiäre Hyperlipoproteinämie.** Patienten mit familiären Hyperlipoproteinämien erkranken häufiger an einer akuten Pankreatitis. Pathophysiologisch dürfte hier

wie auch bei sekundären Hyperlipoproteinämien die Pankreaslipase in den Kapillaren des Pankreas freie Fettsäuren aus Triglyzeriden freisetzen. Dadurch werden die Kapillarmembran und die Azinuszellen geschädigt [70].

► **Operationen und Traumen.** Die nach Operationen und Traumen zu beobachtenden Pankreatitiden können nicht nur durch unmittelbare Schädigung des Pankreas, sondern auch über eine Hypovolämie, Hypoxie und Azidose ausgelöst werden.

Chronische Pankreatitis

Ätiologie und Formen

► **Alkoholabusus.** Ätiologisch ganz im Vordergrund steht in den westlichen Ländern mit etwa 70% der chronische Alkoholkonsum (Kap. 30.6), in den Entwicklungsländern die Malnutrition [2], [42]. Da bei chronischem Alkoholabusus nur ein Teil der Personen funktionell oder morphologisch fassbare Veränderungen aufweist und nur ein geringer Prozentsatz an einer chronischen Pankreatitis erkrankt, werden zusätzliche Faktoren angenommen. So wird das Erkrankungsrisiko durch eine eiweiß- und fettreiche Ernährung erhöht. Außerdem wird eine genetische Disposition diskutiert [42].

► **Idiopathische chronische Pankreatitis.** Eine genetische Disposition dürfte auch der idiopathischen chronischen Pankreatitis ursächlich zugrunde liegen. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass bei einem Teil dieser Patienten Mutationen des Zystischen-Fibrose-Gens (Kap. 30.7.2) nachgewiesen wurden [70].

► **Hereditäre chronische Pankreatitis.** Die seltene hereditäre chronische Pankreatitis, ein autosomal-dominantes Erbleiden mit einer Penetranz von etwa 80%, tritt in

der Mehrzahl der Fälle schon vor dem 20. Lebensjahr auf, oft auch schon im Kindesalter. Ursächlich konnte hier eine Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass aufgrund der daraus resultierenden Strukturveränderung im Trypsinogen- bzw. Trypsinmolekül eine adäquate Inaktivierung des – auch unter physiologischen Bedingungen – autokatalytisch gebildeten Trypsins verhindert wird und dass dadurch eine Autodigestion mit Azinuszellschädigung ausgelöst werden kann [28], [42].

► **Hyperparathyreoidismus und Hyperlipoproteinämie.** Beide Erkrankungen können nicht nur seltene Ursachen einer akuten, sondern auch einer chronischen Pankreatitis sein. Hyperparathyreoidismus und chronische Hyperkalämie anderer Genese könnten über die erhöhte Ca^{2+} - und Proteinsekretion die Erkrankung auslösen (Bildung von Protein-Kalk-Pröpfen, Azinuszellschädigung; s.o.). Die Freisetzung von freien Fettsäuren, die bei Hyperlipoproteinämien Ursache für akute Pankreatitiden (S.1005) und akute Schübe einer chronischen Pankreatitis sind, könnten – zusammen mit prädisponierenden Faktoren und Gefäßveränderungen – auch bei der Pathogenese der chronischen Pankreatitis eine Rolle spielen.

► **Obstruktive chronische Pankreatitis.** Die obstruktive chronische Pankreatitis wird durch entzündliche oder tumorbedingte Stenosen im Bereich der Papille oder der großen Ausführungsgänge und wohl auch durch Ganganomalien (Pankreas divisum) ausgelöst [42]. Diese relativ seltene Sonderform der chronischen Pankreatitis ist durch eine Erweiterung des Gangsystems proximal der Stenose und diffusen Parenchymuntergang mit nachfolgender Fibrose gekennzeichnet. Nach Beseitigung der Obstruktion können sich die morphologischen und funktionellen Veränderungen zurückbilden.

► **Autoimmunpankreatitis.** Die Autoimmunpankreatitis als Sonderform der chronischen Pankreatitis manifestiert sich in 2 Formen. Typ 1 ist IgG4 assoziiert und gilt als pankreatische Manifestation einer „IgG4-related Disease“. Es finden sich erhöhte Serum-IgG4-Konzentrationen, eine lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis durch IgG4-positive Plasmazellen und Lymphozyten. Extrapankreatische Manifestationen der IgG4-Erkrankung können sklerosierende Cholangitis, Sialadenitis oder retroperitoneale Fibrose sein. Der Typ 2 ist verbunden mit einer granulozytischen epithelialen Läsion [41].

Komplikationen

► **Pseudozysten.** Neben den akuten Schüben und der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz sind v. a. Pseudozysten möglich, die nicht nur intra- und peripankreatisch lokalisiert sind, sondern sich auch bis in den Pleuraraum, seltener ins Mediastinum, ausbreiten können. Schwerwiegende Komplikationen dieser Pseudozys-

ten sind Abszessbildung und Einblutung. Rupturen und Fissuren können zu Fistelbildungen, pankreatogenem Aszites, Pleuraergüssen, selten auch zu Perikardergüssen, führen. Häufiger beeinträchtigen Pseudozysten – ebenso wie Pankreasvergrößerungen und peripankreatische Fibrose – durch Kompression die Nachbarorgane in ihrer Funktion.

Besonders hervorzuheben ist die Stenosierung des distalen Ductus choledochus, die zur Cholestase und zu rezidivierenden Cholangitiden führen kann. Durch Kompression der Milzvene kann es über eine Stase mit nachfolgender Thrombosierung zur segmentalen portalen Hypertension mit Ausbildung von Magenvarizen kommen. Durch Milzresektion kann diese potenzielle Blutungsquelle beseitigt werden [27].

► **Pankreaskarzinom.** Patienten mit chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Kap. 30.7.3).

► **Diabetes mellitus.** Der bei chronischer Pankreatitis auftretende Diabetes mellitus wird durch die Zerstörung der B-Zellen verursacht (Insulinmangel). Zusätzlich sind eine herabgesetzte Glukosesensibilität des Inselapparats (Beeinträchtigung der perisinusoidalen Glukosediffusion durch die Fibrose) und eine verminderte Freisetzung von Inkretinen infolge der exokrinen Pankreasinsuffizienz anzunehmen [47]. Das bei diesen Patienten im Vergleich zu Typ-1-Diabetikern wesentlich höhere Hypoglykämierisiko ist auf den gleichzeitig bestehenden Glukagonmangel und ggf. auf die Malnutrition, Malassimilation und die Auswirkungen eines Alkoholabusus zurückzuführen.

30.7.2 Zystische Fibrose

M!

Merke

Die zystische Fibrose (Mukoviszidose) ist die häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit bei Kaukasiern. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Sie ist durch ein hochviskoses, eiweißreiches Sekret der mukösen Drüsen gekennzeichnet („Mukoviszidose“), das zur Obstruktion der Ausführungsgänge mit zystischer Erweiterung und fibrotischer Umwandlung führt und schwerwiegende Organkomplikationen, vorwiegend an der Lunge, verursacht [32].

► **Mutationen des CFTR-Gens.** Der Chloridionenkanal spricht vermindert auf cAMP in der apikalen Membran von Epithelzellen an. Die herabgesetzte Sekretion von Cl^- und damit auch die von Na^+ , HCO_3^- und Wasser erhöht die Viskosität und den Proteingehalt des luminalen Sekrets. Das Gen für die zystische Fibrose ist auf dem langen Arm von Chromosom 7 lokalisiert. Durch Mutation wird ein in seiner Funktion gestörter transmembranöser Cl^- -

Kanal exprimiert, der sog. „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR). Von den über 600 beschriebenen Mutationen ist die Deletion von 3 Nukleotiden, die die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 codieren ($\delta F508$), mit 70 % am häufigsten. Homozygotie für diese Deletion führt in bis zu 99 % zu einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung infolge einer defekten duktulären und azinären Sekretion.

Im Pankreas ist der CFTR hauptsächlich in der apikalen Membran der intralobulären Gangepithelien lokalisiert, in der Leber in intrahepatischen Gallengängen [28], [32]. An den Gallenwegen kommt es infolge einer duktulären Sekretionsstörung zur Cholestase mit Sekundärkomplikationen. Möglicherweise spielen Mutationen des CFTR auch bei bisher ätiologisch nicht geklärten Formen der chronischen Pankreatitis eine Rolle [40].

► **Klinik.** Die zystische Fibrose manifestiert sich in der Regel bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter, kann aber bei abortiven Verlaufsformen auch erst im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter auftreten. Am Pankreas liegt bereits bei 80 % der Neugeborenen eine verminderte Volumen- und Bikarbonatsekretion bei zunächst noch nicht eingeschränkter Enzymsekretion vor. Dadurch dickt das Sekret ein, die Pankreasgänge werden durch hyaline Pfröpfe verlegt, das Sekret staut sich zurück und es kommt zu kleinzystischen Erweiterungen der Ausführungsgänge (Retentionssystemen). Peri- und intralobuläre Fibrose und Atrophie der Azini mit Maldigestion sind die Folge [28], [32].

30.7.3 Pankreaskarzinom



Merke

Mehr als 90 % aller Pankreastumoren sind Adenokarzinome, die meist von den Gangepithelzellen, seltener von den Azinuszellen ausgehen.

► **Epidemiologie.** Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms hat kontinuierlich zugenommen. Sie liegt derzeit in den westlichen Industrieländern bei etwa 10 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohnern und Jahr. Über 80 % der Patienten erkranken jenseits des 60. Lebensjahres, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

► **Risikofaktoren.** Bei Zigarettenrauchern, Diabetikern und Personen mit einer an Obst und Gemüse armen Ernährung wird eine 2- bis 3-mal höhere Inzidenz beschrieben. Entgegen früheren Vermutungen beeinflussen erhöhter chronischer Alkohol- und Kaffeekonsum das Erkrankungsrisiko nicht. Bei hereditärer chronischer Pankreatitis wird das kumulative Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, 10 bzw. 20 Jahre nach Diagnosestellung mit 1,8 % bzw. 4 % angegeben [33]. Dieses Risiko

wird zusätzlich erhöht bei gleichzeitigem Zigarettenkonsum [34].

► **Genetische Faktoren.** Für die Karzinogenese bedeutsam sind wahrscheinlich genetische Faktoren. In ca. 85 % der Fälle liegt eine Aktivierung des K-ras-Onkogens, die meist auf einer Mutation im Codon 12 beruht, vor. Die Tumorsuppressor-Gene p16, p53 und DPC4 sind in 80 %, 70 % und 50 % inaktiviert. Diese Veränderungen können dem manifesten Pankreaskarzinom um Monate und Jahre vorausgehen. Darüber hinaus scheint eine Hochregulation von verschiedenen Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren (z. B. „Epidermal Growth Factor“, „Transforming Growth Factor“, c-erb B2, c-erb B3) sowie von interzellulären und Endothel-Leukozyten-Adhäsionsmolekülen (z. B. ICAM-1, ELAM-1) für das Tumorwachstum und die Tumorausbreitung eine Rolle zu spielen [13], [68]. Eine erhöhte Telomeraseaktivität lässt sich im Pankreassekret und im Tumorgewebe beim Pankreaskarzinom nachweisen [71].

► **Klinik.** Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen, aber auch Rückenschmerzen sind häufige klinische Symptome, u. a. bedingt durch Kompression oder Infiltration der Nachbarorgane. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Pankreasgangobstruktion oder – seltener – endokrine Pankreasinsuffizienz bei fortgeschrittenem Parenchymverlust können Erstsymptome eines Pankreaskarzinoms sein. Eine Gangobstruktion durch ein Pankreaskarzinom kann auch zu einer Begleitpankreatitis führen. Das Pankreaskopkarzinom wird meistens infolge der begleitenden Kompression des Ductus choledochus durch einen schmerzlosen Ikterus klinisch manifest.

Literatur

- [1] Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental pancreatitis. Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 141
- [2] Banks PA. Acute and chronic pancreatitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [3] Bass NM. Sclerosing cholangitis and recurrent pyogenic cholangitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [4] Behar J. Physiology of the biliary tract. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [5] Bengmark S, Jeppsson B. Tumors of the gallbladder. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [6] Bianchi L, Curschellas E. Histologische Diagnostik der primären biliären Zirrhose (PBC). In: Strohmeyer G, Maier KP, Leuschner U, Stremmel W, Hrsg. Cholestatische Lebererkrankungen. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Stuttgart: Schattauer; 1990
- [7] Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998

- [8] Bockman DE. Chronic pancreatitis: Morphology and the role of nerves. *Dig Surg* 1994; 11: 261
- [9] Bodenheimer Jr. HC. Primary biliary cirrhosis. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [10] Brandstätter G, Schinzel S, Wurzer H. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi. *Digest Dis Sci* 1996; 41: 1814
- [11] Brodrick JW, Largman C, Ray SB et al. Proteolysis of parathyroid hormone in vitro by sera from acute pancreatitis patients. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; 167: 588
- [12] Büchler M, Weihe E, Friess H et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1992; 7: 183
- [13] Cello JP. Pancreatic cancer. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [14] Cello JP. Tumors of the gallbladder, bile ducts and ampulla. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [15] Corraoziari E, Torsoli A. Dysfunction of the sphincter of Oddi. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [16] Ebbehsaj N. Pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1992; 39: 128
- [17] Ell C. Gallenblasensteine. In: Hahn EG, Riemann JF, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*, Bd. 2. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1996
- [18] Goodman ZD, McNally PR, Davis DR et al. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1232
- [19] Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones. *New Engl J Med* 1982; 307: 798
- [20] Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Cancer* 1992; 70: 1498
- [21] Holst JJ. Neuronal control of pancreatic exocrine secretion. *Eur J Clin Invest* 1990; 20(Pt. 1): 33
- [22] Isenmann R, Beger HG. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. In: Neoptolemos JP, ed. *Acute pancreatitis*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol. 13/2. London: Bailliere Tindall; 1999
- [23] Jeppsson B, Bengmark S. Tumors of the bile ducts. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [24] Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201
- [25] Lee DHW, Chung SCS. Biliary infection. In: Pitt HA, ed. *The biliary tract*. Bailliere's clinical gastroenterology, Vol. 11/4. London: Bailliere Tindall; 1997
- [26] Lee SP, Ko CW. Gallstones. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 2. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [27] Lehnert P. Alkohol und Pankreas. *Der Bay Int* 1998; 18: 35
- [28] Liddle RA, Cohn JA. Hereditary diseases of the pancreas. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [29] Liebe S. Das Pankreas divisum: Klinische Bedeutung und Therapiemöglichkeiten. *Z Gastroenterol* 1997; 35(Pt. 1): 135
- [30] Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [31] Lipsett PA, Seger DL, Colombani PH. Biliary atresia and biliary cysts. In: Pitt HA, ed. *The biliary tract*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol. 11/4. London: Bailliere Tindall; 1997
- [32] Lopez MJ, Grand RJ. Hereditary and childhood disorders of the pancreas. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [33] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. and The International Pancreatitis Study Group. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 1993; 328: 1433
- [34] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286: 169
- [35] Lu SC. Diseases of the biliary tree. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [36] Malet PF, Rosenberg DJ. Cholelithiasis: Gallstone pathogenesis, natural history, biliary pain, and nonsurgical therapy. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [37] Mössner J. Ätiologie und Pathogenese der akuten Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV, Hrsg. *Erkrankungen des exokrinen Pankreas*. Jena: Fischer; 1995
- [38] Mosley RH. Bile secretion. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [39] Neuberger J. Current problems in primary biliary cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1993; 31(Pt. 2): 90
- [40] Noone PG, Zhou Z, Silverman LM et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1310
- [41] Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T et al. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 451
- [42] Owyang C. Chronic pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [43] Owyang C, Williams JA. Pancreatic secretion. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*, Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [44] Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 1117
- [45] Paumgartner G. Nonsurgical management of gallstone disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998
- [46] Ratany MGT, Pope IM, Finch M et al. Choledocholithiasis and gallstone pancreatitis. In: Pitt HA, ed. *The biliary tract*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol. 11/4. London: Bailliere Tindall; 1997
- [47] Raue C, Keim V. Sekundärer Diabetes bei chronischer Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37(Pt. 1): 4
- [48] Riepl RL, Lehnert P. The role of bile in the regulation of exocrine pancreatic secretion. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 625
- [49] Riepl RL, Lehnert P. The mediators of bile action on the exocrine pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 369
- [50] Riepl RL, Reichardt B, Rauscher J et al. Mediators of exocrine pancreatic secretion induced by intraduodenal application of bile and taurodeoxycholate in man. *Eur J Med Res* 1997; 2: 23
- [51] Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* 1999; 60 (Pt. 1): 27
- [52] Sarles H, Bernard JP, Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 1990; 31: 629
- [53] Sarles H, Dagorn JC, Giorgi D et al. Renaming pancreatic stone protein as lithostatin. *Gastroenterology* 1990; 99: 900
- [54] Sarles H. Die Bedeutung von Lithostatin bei der Pathogenese der chronischen Pankreatitis. In: Lehnert P, Hrsg. *Chronische Pankreatitis: Ätiologie, Pathogenese, pathophysiologische Aspekte, Klinik, Diagnostik und Therapie*. Hannover: Solvay Arzneimittel; 1997
- [55] Sauer P, Klöters-Plachky P, Stiehl A. Inhibition of ileal bile acid transport by cyclosporin A in rat. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 677
- [56] Schmid SW, Uhl W, Friess H et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311
- [57] Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calory diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122: 899

- [58] Shulkes A. Neurotensin. In: Walsh JH, Dockray GJ, eds. Gut peptides – Biochemistry and Physiology. New York: Raven Press; 1994
- [59] Solomon TE. Physiology of the exocrine pancreas. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [60] Steer ML. Early events in acute pancreatitis. In: Neoptolemos JP, ed. Acute pancreatitis. Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol. 13/2. London: Bailliere Tindall; 1999
- [61] Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis. An evidence-based view of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256
- [62] Stiehl A. Gallensäuren. Von der toxischen Substanz zum effektiven Therapeutikum. *Dtsch Ärztebl* 1999; 96: A-764
- [63] Strasberg SM, Clavien PA. Acute acalculous cholecystitis. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, Vol. 3. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995
- [64] Strasberg SM. Cholelithiasis and acute cholecystitis. In: Pitt HA, ed. The biliary tract. Bailliere's Clinical Gastroenterology, Vol. 11/4. London: Bailliere Tindall; 1997
- [65] Strasberg SM, Drebini JA. Tumors of the biliary tree. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. Textbook of Gastroenterology, Vol. I. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [66] Teich N, Ockengaj, Hoffmeister A et al. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 2000; 119: 461
- [67] Theilmann L. Krankheitsverlauf und Indikation zur Lebertransplantation bei primärer biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis. *Z Gastroenterol* 1991; 29(Pt. 4): 25
- [68] Todd KE, Gloor B, Reber HA. Pancreatic adenocarcinoma. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. Textbook of Gastroenterology, Vol. I. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [69] Tooli J. Biliary motility disorders. In: Pitt HA, ed. The biliary tract. Bailliere's clinical gastroenterology, Vol. 11/4. London: Bailliere Tindall; 1997
- [70] Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. Textbook of Gastroenterology, Vol. I. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [71] Uemura K, Hiyama E, Murakami Y et al. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours. *Oncol Rep* 2003; 10: 277
- [72] Warren BL. Small vessels occlusion in acute acalculous cholecystitis. *Surgery* 1992; 111: 1419
- [73] Wehrmann T, Wendler OG, Jung M et al. Risikofaktoren der endoskopischen Manometrie bei Verdacht auf Sphinkter-Oddi-Dysfunktion. *Dtsch med Wschr* 1997; 122: 808
- [74] Xu L, Shen Z, Guo L et al. Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8454

XII

Teil XII

Niere und ableitende Harnwege

31 Niere und ableitende Harnwege 1013