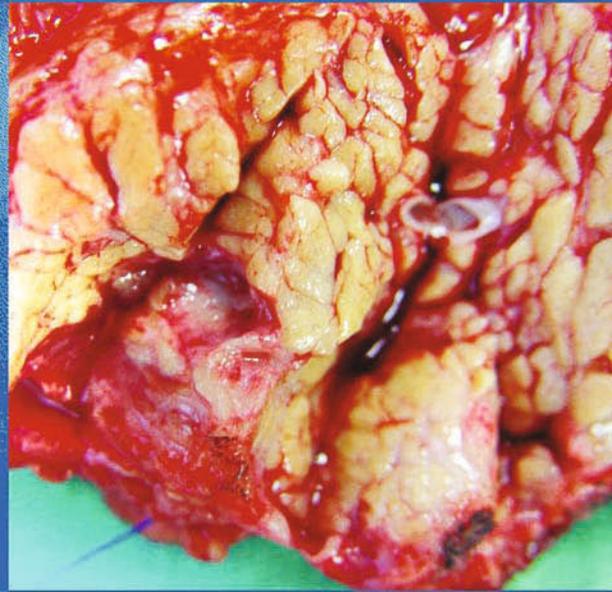


Beger · Büchler  
Dralle · Lerch  
Malfertheiner  
Mössner · Riemann



# Erkrankungen des Pankreas

Evidenz in Diagnostik,  
Therapie und  
Langzeitverlauf

## Erkrankungen des Pankreas

Hans G. Beger  
Markus W. Büchler  
Henning Dralle  
Markus M. Lerch  
Peter Malfertheiner  
Joachim Mössner  
Jürgen F. Riemann  
(Hrsg.)

# Erkrankungen des Pankreas

Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf

Mit 137 Abbildungen und 98 Tabellen

Herausgeberbüro: H. Schaumann

*Herausgeber*

**Prof. Dr. Hans G. Beger**

Abt. Allgemeine- und Visceralchirurgie  
Universitätsklinikum Ulm

**Prof. Dr. Peter Malfertheiner**

und Hepatologie (KGHI)  
Universitätsklinikum Magdeburg

**Prof. Dr. Markus W. Büchler**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie  
Universitätsklinikum Heidelberg

**Prof. Dr. Joachim Mössner**

FB Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsklinikum Leipzig  
Sachsen

**Prof. Dr. Henning Dralle**

Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Halle  
Sachsen-Anhalt

**Prof. Dr. Jürgen F. Riemann**

ehemals Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH  
Rheinland-Pfalz

**Prof. Dr. Markus M. Lerch**

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Universitätsmedizin Greifswald

ISBN 978-3-642-37963-5

DOI 10.1007/978-3-642-37964-2

ISBN 978-3-642-37964-2 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

### **SpringerMedizin**

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Fritz Kraemer, Heidelberg

Projektmanagement: Willi Bischoff, Heidelberg

Projektkoordination: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg

Herausgeberbüro: Heide Schaumann

Copy-Editing: Stefan Lamerz, Berlin

Fotonachweis Umschlag: art of surgery, Prof. Dr. T.W. Kraus, Frankfurt

Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

[www.springer.com](http://www.springer.com)

## Vorwort

---

Bücher über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse haben in Deutschland eine lange, besondere Tradition.

1842 schrieb der Kölner Arzt D. H. Claessen ein Buch über die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse mit dem Schwerpunkt akute Entzündungen und publizierte es im M. Dumont/Schaumberg Verlag. Am Ende des 19. Jahrhunderts befasste sich der Chirurg Werner Körte, Berlin ausführlich mit den chirurgischen Krankheiten und Verletzungen des Pankreas und publizierte das Buch 1898 im Ferdinand Enke Verlag als Teil der Buchreihe *Deutsche Chirurgie*. Die erste große systematische internistisch-chirurgische Abhandlung der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse wurde 1924 von O. Gross, Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Bergahospitals in Saarbrücken, und N. Gulecke, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik in Jena, im Julius Springer Verlag publiziert.

Nach dem Zweiten Weltkrieg waren es der Greifswalder Martin Gülzow, später Direktor der Klinik für Innere Medizin an der Universität Rostock, und Gerhard Katsch, Direktor der Klinik für Innere Medizin an der Universität Greifswald, die ihr Buch *Krankheiten der Bauchspeicheldrüse* 1953 im Fischer Verlag publizierten.

1995 erschien ebenfalls im Gustav Fischer Verlag, Jena eine von J. Mössner, G. Adler, U. Fölsch und M. V. Singer editierte internistisch-gastroenterologische Abhandlung der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, die dem Andenken von Martin Gülzow gewidmet war.

Das vorliegende Buch ist eine interdisziplinäre Gemeinschaftsarbeit von Gastroenterologen und Viszeralchirurgen. Der Bereich Bauchspeicheldrüsenerkrankungen hat sich in den letzten 20 Jahren wesentlich erweitert durch die nicht so seltene Autoimmunpankreatitis und die zunehmend häufiger diagnostizierten zystischen Neoplasien des Pankreas ebenso wie das Auftreten endokriner Tumoren in der Bauchspeicheldrüse.

Die Entwicklung der endoskopischen und minimal-invasiven Operationstechniken haben in Diagnostik und Therapie der Bauchspeicheldrüsenerkrankungen grundlegende Veränderungen bewirkt.

Die Herausgeber, Hans G. Beger, Markus W. Büchler, Henning Dralle, Markus M. Lerch, Peter Malfertheiner, Joachim Mössner und Jürgen F. Riemann, haben das Buch unter zwei wesentlichen, neuen Aspekten konzipiert: Evidenz der Daten in der Diagnostik und Therapie und Definition der Langzeitmorbidity der Erkrankungen.

**Hans G. Beger, Ulm**  
**Markus W. Büchler, Heidelberg**  
**Henning Dralle, Halle**  
**Markus M. Lerch, Greifswald**  
**Peter Malfertheiner, Magdeburg**  
**Joachim Mössner, Leipzig**  
**Jürgen F. Riemann, Ludwigshafen**

# Inhaltsverzeichnis

---

## I Akute Pankreatitis

1	<b>Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis</b> .....	3
	<i>Matthias Sendler, Julia Mayerle, Markus M. Lerch</i>	
2	<b>Genetik entzündlicher Pankreaserkrankungen</b> .....	11
	<i>Joachim Mössner, Jonas Rosendahl</i>	
3	<b>Klinische Klassifikationssysteme und prognostische Marker der akuten Pankreatitis: Wie hoch ist der Nutzen im Alltag?</b> .....	15
	<i>Bettina M. Rau</i>	
4	<b>Evidenzbasierte Labor- und bildgebende Diagnostik der akuten Pankreatitis</b> .....	22
	<i>Roland H. Pfützer, Alexander Schneider</i>	
5	<b>Symptomatische und spezifische Therapie der akuten biliären, alkoholischen und idiopathischen Pankreatitis</b> .....	30
	<i>Niels Teich, Joachim Mössner</i>	
6	<b>Volumenmanagement, enterale Ernährung und Schmerztherapie bei akuter Pankreatitis</b> .....	32
	<i>Ali A. Aghdassi, Julia Mayerle</i>	
7	<b>Antibiotikatherapie – selektive Darmdekontamination, was hat sich bei der akuten Pankreatitis bewährt?</b> .....	39
	<i>Rainer Isenmann</i>	
8	<b>Evidenzbasierte endoskopische Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis</b> .....	44
	<i>Björn Dahl, Hans Seifert</i>	
9	<b>Evidenzbasierte offene und minimal-invasive Nekrosektomie bei akuter Pankreatitis</b> .....	48
	<i>Jens Werner, Markus W. Büchler</i>	
10	<b>Peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen: Wann ist eine interventionelle Therapie indiziert?</b> .....	55
	<i>Julia Mayerle, Georg Beyer, Markus M. Lerch</i>	
11	<b>Langzeitverlauf und Spätmorbidität nach akuter Pankreatitis</b> .....	60
	<i>Jutta Keller, Peter Layer</i>	
12	<b>Therapie der Spätfolgen der akuten Pankreatitis</b> .....	63
	<i>Constanze Kubisch</i>	
13	<b>Führt die rezidivierende akute Pankreatitis zur chronischen Verlaufsform?</b> .....	67
	<i>Günter Klöppel</i>	

## II Chronische Pankreatitis

14	<b>Klinische Klassifikation der chronischen Pankreatitis</b> .....	73
	<i>Alexander Schneider</i>	
15	<b>Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis</b> .....	81
	<i>Oliver Strobel</i>	
16	<b>Histopathologie der chronischen Pankreatitis</b> .....	86
	<i>Günter Klöppel</i>	
17	<b>Klinik der chronischen Pankreatitis mit Spektrum der alkoholischen, idiopathischen, hereditären und tropischen Genese</b> .....	92
	<i>Kerstin Schütte, Alexander Waldthaler, Peter Malfertheiner</i>	
18	<b>Endoskopische und bildgebende Diagnostik der chronischen Pankreatitis – Evidenz</b> .....	95
	<i>Ralf Jakobs</i>	
19	<b>Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der chronischen Pankreatitis</b> .....	100
	<i>Alexander Waldthaler, Kerstin Schütte, Peter Malfertheiner</i>	
20	<b>Evidenz der interventionell-endoskopischen Therapie bei chronischer Pankreatitis</b> .....	108
	<i>Axel Eickhoff, Jürgen F. Riemann</i>	
21	<b>Pseudozysten bei akuter und chronischer Pankreatitis – Diagnostik, interventionelle und chirurgische Therapie</b> .....	116
	<i>Peter Simon, Julia Mayerle, Markus M. Lerch</i>	
22	<b>Operative Gangdrainage bei chronischer Pankreatitis</b> .....	122
	<i>Tobias Keck, Ulrich T. Hopt</i>	
23	<b>Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion</b> .....	127
	<i>Ansgar M. Chromik, Waldemar Uhl, Hans G. Beger</i>	
24	<b>Sind partielle Duodenopankreatektomie oder totale Pankreatektomie bei chronischer Pankreatitis noch zu rechtfertigen?</b> .....	132
	<i>Michael H. Schoenberg, Frank Treitschke</i>	
25	<b>Nervenblockade und Splanchnicusresektion in der Behandlung des chronischen Schmerzsyndroms bei Patienten mit chronischer Pankreatitis</b> .....	137
	<i>F. Francesco di Mola, Jörg Köninger, Pierluigi di Sebastiano</i>	
26	<b>Evidenz der operativen Therapie der chronischen Pankreatitis</b> .....	141
	<i>Ansgar M. Chromik, Waldemar Uhl</i>	
27	<b>Langzeitverlauf der chronischen Pankreatitis</b> .....	148
	<i>Kerstin Schütte, Alexander Waldthaler, Peter Malfertheiner</i>	
28	<b>Ist die chronische Pankreatitis eine Risikoerkrankung für das Pankreaskarzinom?</b> .....	152
	<i>Beat Gloor, Eliane Angst</i>	

### III Autoimmunpankreatitis

29	<b>Pathogenese der Autoimmunpankreatitis</b> .....	157
	<i>Frank Bergmann</i>	
30	<b>Klinische Manifestation der Autoimmunpankreatitis</b> .....	162
	<i>Stefan Fritz, Jens Werner</i>	
31	<b>Evidenz der Labor- und bildgebenden Diagnostik bei Autoimmunpankreatitis</b> .....	166
	<i>Georg Beyer, Markus M. Lerch, Julia Mayerle</i>	
32	<b>Therapie der Autoimmunpankreatitis</b> .....	172
	<i>Stephan L. Haas, Matthias Löhr</i>	
33	<b>Langzeitverlauf der Autoimmunpankreatitis</b> .....	176
	<i>Andre L. Mihaljevic, Helmut Friess, Jörg Kleeff</i>	

### IV Kongenitale Anomalien des Pankreas

34	<b>Pancreas divisum: Klinik, Diagnostik und interventionelle Behandlung</b> .....	183
	<i>Philipp Bender, Horst Neuhaus</i>	
35	<b>Pancreas divisum: Wann ist eine operative Therapie indiziert?</b> .....	187
	<i>Hans G. Beger</i>	
36	<b>Pancreas anulare: Klinik, Diagnostik und operative Therapie</b> .....	191
	<i>Michael Rünzi</i>	
37	<b>Ektopes Pankreas: Klinik, Diagnostik und Therapie</b> .....	193
	<i>Michael Rünzi</i>	
38	<b>Kongenitale Dilatation des Gallengangs und pankreatikobiliäre Fehleinmündung – Klassifikation, Diagnose, Therapie</b> .....	195
	<i>Wataru Kimura</i>	

### V Endokrine Tumoren

39	<b>Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas</b> .....	203
	<i>Günter Klöppel</i>	
40	<b>Klinische Manifestationen endokriner Tumoren des Pankreas</b> .....	211
	<i>Bernhard O. Böhm</i>	
41	<b>Laborchemische und genetische Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas</b> .....	216
	<i>Konrad Streetz, Wolfram Karges</i>	
42	<b>Bildgebende Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas</b> .....	221
	<i>Peter Herbert Kann</i>	
43	<b>Insulinom: chirurgische Therapie</b> .....	223
	<i>Andreas Raffel, Markus Krausch, Wolfram Trudo Knoefel</i>	

X	Inhaltsverzeichnis	
44	<b>Gastrinom: chirurgische Therapie</b> .....	232
	<i>Henning Dralle</i>	
45	<b>Hormoninaktive endokrine Tumoren des Pankreas – chirurgische Therapie</b> .....	237
	<i>Peter Langer, Volker Fendrich</i>	
46	<b>Seltene hormonaktive Tumoren des Pankreas – chirurgische Therapie</b> .....	243
	<i>Thomas J. Musholt</i>	
47	<b>Onkologische Therapie bei Metastasen endokriner Pankreastumoren</b> .....	249
	<i>Marianne Pavel</i>	
<b>VI</b>	<b>Zystische Neoplasien</b>	
48	<b>Histologische Klassifikation von zystischen Pankreasneoplasien</b> .....	259
	<i>Jutta Lüttges</i>	
49	<b>Adenom-Karzinom-Sequenz in zystischen Pankreasneoplasien</b> .....	266
	<i>Bence Sipos</i>	
50	<b>Klinische Manifestationen zystischer Pankreasneoplasien</b> .....	271
	<i>Jens T. Siveke</i>	
51	<b>Evidenz der instrumentellen Diagnostik bei zystischen Pankreasneoplasien: EUS, MD-CT/MRT, FNP</b> .....	277
	<i>Patrick Michl, Marvin Schober</i>	
52	<b>Klinische Konsequenzen bei zystischen Pankreasneoplasien: Beobachtung oder Operation?</b> .....	282
	<i>Alexander Hann, Thomas M. Gress</i>	
53	<b>Indikationen zur operativen Therapie zystischer Pankreasneoplasien</b> .....	288
	<i>Stefan Fritz, Jens Werner</i>	
54	<b>Organsparende Exstirpation oder große onkologische Operation bei zystischen Pankreasneoplasien?</b> .....	291
	<i>Hans G. Beger, Bettina M. Rau</i>	
55	<b>Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien des Pankreas: OP-Verfahren und Evidenz der operativen Therapie</b> .....	299
	<i>Christin Tjaden, Thilo Hackert</i>	
56	<b>Muzinös-zystische Neoplasien des Pankreas: OP-Verfahren und Evidenz der operativen Therapie</b> .....	304
	<i>Thilo Hackert</i>	
57	<b>Seröse Zystadenome des Pankreas: OP-Verfahren und Evidenz der operativen Therapie</b> .....	307
	<i>Florian Gebauer, Jakob R. Izbicki, Emre F. Yekebas</i>	

58	<b>Solid-pseudopapilläre Neoplasien: OP-Verfahren und Evidenz der operativen Therapie</b> .....	311
	<i>Florian Gebauer, Jakob R. Izbicki, Emre F. Yekebas</i>	
59	<b>Laparoskopische Therapie zystischer Pankreastumoren</b> .....	313
	<i>Volker Fendrich, Detlef K. Bartsch</i>	
60	<b>Langzeitverlauf nach Beobachtung und chirurgischer Therapie zystischer Pankreasneoplasien</b> .....	319
	<i>Florian Gebauer, Jakob R. Izbicki, Emre F. Yekebas</i>	
<b>VII Duktales Pankreaskarzinom</b>		
61	<b>Pathohistologische Klassifikation, Tumorstaging und R-Klassifikation des Pankreaskarzinoms</b> .....	327
	<i>Christian Wittekind</i>	
62	<b>Epidemiologie und Karzinogenese des Pankreaskarzinoms</b> .....	334
	<i>Nadine Schulte</i>	
63	<b>Familiäres Pankreaskarzinom</b> .....	340
	<i>Peter Langer, Detlef K. Bartsch</i>	
64	<b>Klinik des duktales Pankreaskarzinoms</b> .....	346
	<i>Sebastian Krug, Thomas M. Gress</i>	
65	<b>Evidenz der Tumormarker und molekularen Diagnostik beim Pankreaskarzinom</b> ....	351
	<i>Stephan L. Haas, Nils Albiin, Matthias Löhr</i>	
66	<b>Evidenz der radiologischen Diagnostik des Pankreaskarzinoms</b> .....	354
	<i>Hans-Jürgen Brambs</i>	
67	<b>Evidenz der laborchemischen Diagnostik des Pankreaskarzinoms</b> .....	360
	<i>Thomas Karlas, Jürgen Feisthammel, Joachim Mössner</i>	
68	<b>Indikation zur Resektion beim Pankreaskarzinom – Wann ist eine Resektion vorteilhaft für den Patienten?</b> .....	363
	<i>Thilo Hackert, Werner Hartwig</i>	
69	<b>Risiko und Ergebnisse der operativen Tumorentfernung des Pankreaskarzinoms</b> ....	368
	<i>Lutz Schneider, Werner Hartwig, Jens Werner</i>	
70	<b>Was bringt eine Bypass-Operation beim Pankreaskarzinom?</b> .....	372
	<i>Beat Gloor, Eliane Angst</i>	
71	<b>Evidenz der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom</b> .....	376
	<i>Volker Heinemann</i>	
72	<b>Ist Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom effektiv?</b> .....	384
	<i>Werner Hohenberger, Thomas Brunner, Henriette Golcher</i>	

73	<b>Evidenz der adjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom</b> .....	389
	<i>Volker Heinemann</i>	
74	<b>Neue Therapieprinzipien beim Pankreaskarzinom: Zweitlinientherapie/Second Line, Targeted Therapies</b> .....	394
	<i>Alexander Kleger, Thomas Seufferlein</i>	
75	<b>Was bringt eine neoadjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?</b> .....	401
	<i>Stefan Böck, Volker Heinemann</i>	
76	<b>Diagnostik und Therapie beim Rezidiv des Pankreaskarzinoms</b> .....	406
	<i>Michael Haas, Volker Heinemann</i>	
77	<b>Therapie, Verlauf und Prognose nichtduktaler Pankreaskarzinome – Azinuszellkarzinom</b> .....	408
	<i>Manfred P. Lutz</i>	
78	<b>Metastatische Malignome des Pankreas</b> .....	411
	<i>Manfred P. Lutz</i>	
79	<b>Langzeitverlauf nach operativer Tumorentfernung und Chemotherapie des duktaalen Pankreaskarzinoms</b> .....	415
	<i>Oliver Strobel, Jens Werner</i>	
<b>VIII Periapulläre Tumoren</b>		
80	<b>Histopathologische Klassifikation der Tumoren der Ampulla Vateri</b> .....	423
	<i>Hans-Peter Fischer, Diane Goltz</i>	
81	<b>Klinik der Adenome der Papilla Vateri</b> .....	432
	<i>Axel Eickhoff, Jürgen F. Riemann</i>	
82	<b>Evidenz der Diagnostik von Papillen- und peripapillären Adenomen</b> .....	435
	<i>Hans-Joachim Schulz</i>	
83	<b>Endoskopische Therapie von Adenomen der Papille</b> .....	442
	<i>Hans-Joachim Schulz</i>	
84	<b>Das Papillenkarzinom: Evidenz der operativen Entfernung</b> .....	449
	<i>Christin Tjaden, Thilo Hackert</i>	
85	<b>Therapie des distalen Choledochus-Karzinoms: Evidenz der operativen Therapie</b> .....	453
	<i>Sven Jonas</i>	
86	<b>Das Duodenalkarzinom: Evidenz der operativen Entfernung</b> .....	460
	<i>Martina Kadmon</i>	
87	<b>Heilungs- und Überlebenschancen nach operativer Entfernung periampullärer Tumoren</b> .....	466
	<i>Hans-Detlev Saeger</i>	

**IX Transplantation des Pankreas**

88	<b>Wann ist eine Pankreastransplantation indiziert?</b> .....	473
	<i>Peter Schenker, Richard Viebahn</i>	
89	<b>Technik der Nieren- und Pankreastransplantation und der alleinigen Pankreastransplantation</b> .....	476
	<i>Sascha A. Müller, Bruno M. Schmied</i>	
90	<b>Frühpostoperative Komplikationen, Immunsuppression und Ergebnisse bei Transplantation des Pankreas</b> .....	481
	<i>Wolfgang D. Schareck</i>	
91	<b>Inselzelltransplantation – Indikation und Ergebnisse</b> .....	486
	<i>Reinhard G. Bretzel</i>	
	<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	493

# Verzeichnis der Autoren

---

## **Dr. med. Ali A. Aghdassi**

Klinik für Innere Medizin A  
 Universitätsmedizin Greifswald  
 Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
 Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
 17475 Greifswald  
 E-Mail: aghdassi@uni-greifswald.de

## **Ass. Prof. Nils Albin**

Klinik für Radiologie  
 Karolinska Universitätsklinik/Karolinska Institutet  
 14186 Stockholm  
 Schweden

## **PD Dr. med. Eliane Angst**

Kantonsspital Schaffhausen  
 Klinik für Chirurgie  
 Geissbergstraße 81  
 8200 Schaffhausen  
 Schweiz  
 E-Mail: eliane.angst@gmail.com

## **Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch**

Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
 Standort Marburg  
 Baldingerstraße  
 35043 Marburg  
 E-Mail: bartsch@med.uni-marburg.de

## **Prof. em. Dr. med. h.h.c. Hans G. Beger**

c/o Universitätsklinikum Ulm, Chirurgie I  
 Universität Ulm  
 Albert-Einstein-Allee 23  
 89081 Ulm  
 E-Mail: hans@beger-ulm.de

## **Dr. med. Philipp Bender**

Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
 Medizinische Klinik  
 Kirchfeldstraße 40  
 40217 Düsseldorf  
 E-Mail: philipp.bender@evk-duesseldorf.de

## **Dr. med. Frank Bergmann**

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 224  
 69120 Heidelberg  
 E-Mail: frank.bergmann@med.uni-heidelberg.de

## **Dr. med. Georg Beyer**

Universitätsmedizin Greifswald  
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
 Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
 17475 Greifswald  
 E-Mail: georg.beyer@uni-greifswald.de

## **PD Dr. med. Stefan Böck**

Medizinische Klinik III und Comprehensive Cancer  
 Center  
 Klinikum der Universität München – Großhadern  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 E-Mail: stefan.boeck@med.uni-muenchen.de

## **Prof. Dr. med. Bernhard O. Böhm**

LKC School of Medicine  
 Imperial College London, and NTU, Singapore  
 E-Mail: bernhard.boehm@ntu.edu.sg

## **Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Brambs**

Abteilung für diagnostische und interventionelle  
 Radiologie  
 Universitätsklinikum Ulm  
 Albert-Einstein-Allee 23  
 89081 Ulm  
 E-Mail: hans-juergen.brambs@uniklinik-ulm.de

## **Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard G. Bretzel**

Rosenweg 4  
 35633 Lahnau  
 E-Mail: rgbretzel@googlemail.com

## **Prof. Dr. med. Thomas Brunner**

Translational Clinical Oncology  
 Gray Institute for Radiation Oncology & Biology  
 Department  
 Old-Road-Campus-Research-Building  
 Off Roosevelt-Drive  
 Headington, Oxford, OX3-7DQ  
 Großbritannien

## **Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. mult. Markus W. Büchler**

Universitätsklinikum Heidelberg  
 Chirurgische Klinik der Universität  
 Im Neuenheimer Feld 110  
 69120 Heidelberg  
 E-Mail: markus.buechler@med.uni-heidelberg.de

**PD Dr. med. Ansgar M. Chromik**

St. Josef-Hospital  
Ruhr-Universität Bochum  
Gudrunstraße 56  
44791 Bochum  
E-Mail: a.chromik@klinikum-bochum.de

**Björn Dahl**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Diabetologie  
Klinikum Oldenburg  
Rahel-Straus-Straße 10  
26133 Oldenburg  
E-Mail: dahl.bjoern@klinikum-oldenburg.de

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Henning Dralle, FRCS,  
FACS**

Universitätsklinik und -Poliklinik für Allgemein-,  
Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität  
Halle  
Ernst-Grube-Straße 40  
06097 Halle  
E-Mail: henning.dralle@uk-halle.de

**PD Dr. med. Axel Eickhoff**

Medizinische Klinik II  
Klinikum Hanau  
Leimenstraße 20  
63450 Hanau  
E-Mail: axel\_eickhoff@klinikum-hanau.de

**Dr. med. Jürgen Feisthammel**

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Innere Medizin, Neurologie und  
Dermatologie  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 27  
04103 Leipzig  
E-Mail: juergen.feisthammel@medizin.uni-leipzig.de

**Prof. Dr. med. Volker Fendrich**

Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
E-Mail: fendrich@med.uni-marburg.de

**Prof. Dr. med. Hans-Peter Fischer**

Pathologisches Institut der Universität Bonn  
Zentrum für Pathologie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53127 Bonn  
E-Mail: hans-peter.fischer@ukb.uni-bonn.de

**Prof. Dr. med. Helmut Friess**

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: helmut@friess.cc

**PD Dr. med. Stefan Fritz**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
chirurgie  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
E-Mail: stefan.fritz@med.uni-heidelberg.de

**Dr. med. Florian Gebauer**

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Thoraxchirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
E-Mail: fgebauer@uke.de

**Prof. Dr. med. Beat Gloor**

Universitätsspital Bern  
Inselspital  
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Freiburgerstraße 4  
3010 Bern  
Schweiz  
E-Mail: beat.gloor@insel.ch

**Dr. med. Henriette Golcher**

Universitätsklinikum Erlangen  
Chirurgische Klinik  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
E-Mail: henriette.golcher@uk-erlangen.de

**Dr. med. Diane Goltz**

Pathologisches Institut der Universität Bonn  
Zentrum für Pathologie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53127 Bonn  
E-Mail: diane.goltz@ukb.uni-bonn.de

**Prof. Dr. med. Thomas M. Gress**

Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie,  
 Infektiologie und Stoffwechsel  
 Philipps-Universität Marburg  
 Baldingerstraße  
 35043 Marburg  
 E-Mail: gastro@med.uni-marburg.de

**Dr. med. Michael Haas**

Medizinische Klinik III und Comprehensive Cancer  
 Center  
 Klinikum der Universität München – Großhadern  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 E-Mail: michael.haas@med.uni-muenchen.de

**PD Dr. med. Stephan L. Haas**

Gastrocentrum  
 Karolinska Universitätsklinik/Karolinska Institutet  
 14186 Stockholm  
 Schweden  
 E-Mail: stephan.haas@karolinska.se

**Prof. Dr. med. Thilo Hackert**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
 chirurgie  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 110  
 69120 Heidelberg  
 E-Mail: thilo\_hackert@med.uni-heidelberg.de

**Dr. med. Alexander Hann**

Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie,  
 Infektiologie und Stoffwechsel  
 Philipps-Universität Marburg  
 Baldingerstraße  
 35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Werner Hartwig**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
 chirurgie  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 110  
 69120 Heidelberg  
 E-Mail: werner.hartwig@med.uni-heidelberg.de

**Prof. Dr. med. Volker Heinemann**

Medizinische Klinik III und Comprehensive Cancer  
 Center  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 E-Mail: volker.heinemann@med.uni-muenchen.de

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Werner Hohenberger**

Universitätsklinikum Erlangen  
 Chirurgische Klinik  
 Krankenhausstraße 12  
 91054 Erlangen  
 E-Mail: chir-direktion@uk-erlangen.de

**Prof. Dr. Dr. h. c. Ulrich T. Hopt**

Chirurgische Universitätsklinik  
 Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie  
 Hugstetter Straße 55  
 79106 Freiburg  
 E-Mail: ulrich.hopt@uniklinik-freiburg.de

**Professor Dr. med. Rainer Isenmann**

Allgemein- und Viszeralchirurgie  
 St. Anna – Virngrundklinik Ellwangen  
 Dalkinger Straße 8–12  
 73479 Ellwangen  
 E-Mail: sekretariat.chirurgie@klinik-ellwangen.de

**Prof. Dr. med. Jakob R. Izbicki**

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und  
 Thoraxchirurgie  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 20246 Hamburg  
 E-Mail: izbicki@uke.uni-hamburg.de

**Prof. Dr. med. Ralf Jakobs**

Medizinische Klinik C  
 Klinikum der Stadt Ludwigshafen  
 Bremsersstraße 79  
 67063 Ludwigshafen  
 E-Mail: jakobsr@klllu.de

**Prof. Dr. med. Sven Jonas**

Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und  
 Gefäßchirurgie  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig  
 E-Mail: sven.jonas@medizin.uni-leipzig.de

**PD Dr. med. Martina Kadmon**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
 chirurgie  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 110  
 69120 Heidelberg  
 E-Mail: martina.kadmon@med.uni-heidelberg.de

**Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann M. A.**

Universitätsklinikum Marburg (UKGM)  
Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin  
Zentrum für Innere Medizin  
Bereich Endokrinologie & Diabetologie  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
E-Mail: kannp@med.uni-marburg.de

**Prof. Dr. med. Wolfram Karges**

Sektion Endokrinologie und Diabetologie –  
Medizinische Klinik III  
Universitätsklinikum Aachen  
RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
E-Mail: wkarges@ukaachen.de

**Dr. med. Thomas Karlas**

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Innere Medizin, Neurologie und  
Dermatologie  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 27  
04103 Leipzig  
E-Mail: thomas.karlas@medizin.uni-leipzig.de

**Prof. Dr. med. Tobias Keck, MBA, FACS**

Klinik für Allgemeine Chirurgie  
UKSH Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
E-Mail: tobias.keck@uksh.de

**PD Dr. med. Jutta Keller**

Medizinische Klinik  
Israelitisches Krankenhaus  
Orchideenstieg 14  
22297 Hamburg  
E-Mail: j.keller@ik-h.de

**Prof. Dr. med. Wataru Kimura**

First Department of Surgery  
(Department of Gastroenterological General Breast and  
Thyroid Surgery)  
Yamagata University School of Medicine  
2-2-2 Iida-Nishi  
Yamagata City  
Yamagata 990-9585  
Japan  
E-Mail: wkimura@med.id.yamagata-u.ac.jp

**Prof. Dr. med. Jörg Kleeff**

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: kleeff@tum.de

**Dr. rer. med. Alexander Kleger**

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin I  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
E-Mail: alexander.kleger@uni-ulm.de

**Prof. Dr. med. Günter Klöppel**

Institut für Pathologie  
Konsultationszentrum für Pankreas- und endokrine  
Tumoren  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: guenter.kloeppe@alumni.uni-kiel.de

**Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail: knoefel@uni-duesseldorf.de

**Prof. Dr. med. Jörg Köninger**

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Katharinenhospital  
Kriegsbergstraße 60  
70174 Stuttgart  
E-Mail: j.koeninger@klinikum-stuttgart.de

**Dr. med. Markus Krausch**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail: krausch@med.uni-duesseldorf.de

**Dr. med. Sebastian Krug**

Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie,  
Infektiologie und Stoffwechsel  
Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
E-Mail: sebastian.krug@med.uni-marburg.de

**PD Dr. med. Constanze Kubisch**

Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Klinikum Großhadern  
 Medizinische Klinik und Poliklinik II  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 E-Mail: constanze.kubisch@med.uni-muenchen.de

**Prof. Dr. med. Peter Langer**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
 Klinikum Hanau GmbH  
 Leimenstraße 20  
 63459 Hanau  
 E-Mail: peter\_langer@klinikum-hanau.de

**Prof. Dr. med. Peter Layer**

Medizinische Klinik  
 Israelitisches Krankenhaus  
 Orchideenstieg 14  
 22297 Hamburg  
 E-Mail: p.layer@ik-h.de

**Prof. Dr. med. Markus M. Lerch**

Universitätsmedizin Greifswald  
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
 Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
 17475 Greifswald  
 E-Mail: lerch@uni-greifswald.de

**Prof. Dr. med. Matthias Löhr**

Gastrocentrum  
 Karolinska Universitätsklinik/Karolinska Institutet  
 14186 Stockholm  
 Schweden  
 E-Mail: matthias.lohr@ki.se

**Prof. Dr. med. Jutta Lüttges**

Institut für Pathologie des Marienkrankenhauses  
 Alfredstraße 9  
 22087 Hamburg  
 E-Mail: luettg.es.patho@marienkrankenhaus.org

**Prof. Dr. med. Manfred P. Lutz**

Caritasklinikum Saarbrücken – St. Theresia  
 Rheinstraße 2  
 66113 Saarbrücken  
 E-Mail: m.lutz@caritasklinikum.de

**Prof. Dr. med. Peter Malfertheiner**

Otto-von-Guericke-Universität  
 Klinik für Gastroenterologie  
 Hepatologie und Infektiologie  
 Leipziger Straße 44  
 39120 Magdeburg  
 E-Mail: peter.malfertheiner@med.ovgu.de

**Prof. Dr. med. Julia Mayerle**

Klinik für Innere Medizin A  
 Universitätsmedizin Greifswald  
 Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
 Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
 17475 Greifswald  
 E-Mail: mayerle@uni-greifswald.de

**PD Dr. med. Patrick Michl**

Universitätsklinikum Marburg  
 Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie,  
 Infektiologie und Stoffwechsel  
 Baldingerstraße  
 35043 Marburg  
 E-Mail: michlp@med.uni-marburg.de

**Dr. med. Andre L. Mihaljevic**

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
 Klinikum rechts der Isar  
 Technische Universität München  
 Ismaninger Straße 22  
 81675 München  
 E-Mail: andre.mihaljevic@tum.de

**F. Francesco di Mola**

Department of Surgery, IRCCS  
 Hospital »Casa Sollievo della Sofferenza«  
 San Giovanni Rotondo  
 Italien

**Prof. Dr. med. Joachim Mössner**

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
 Department für Innere Medizin, Neurologie und  
 Dermatologie  
 Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig  
 E-Mail: joachim.moessner@medizin.uni-leipzig.de

**Sascha A. Müller**

Kantonsspital St. Gallen  
 Rorschacher Straße 95  
 9007 St. Gallen  
 Schweiz  
 E-Mail: sascha.mueller@kssg.ch

**Prof. Dr. med. Thomas J. Musholt**

Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Langenbeckstraße 1  
55101 Mainz  
E-Mail: musholt@ach.klinik.uni-mainz.de

**Prof. Dr. med. Horst Neuhaus**

Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Medizinische Klinik  
Kirchfeldstraße 40  
40217 Düsseldorf  
E-Mail: horst.neuhaus@evk-duesseldorf.de

**Prof. Dr. med. Marianne Pavel**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
E-Mail: marianne.pavel@charite.de

**PD Dr. med. Roland H. Pfützer**

Klinik für Innere Medizin  
Klinikum Döbeln  
Sörmitzer Straße 10  
04720 Döbeln  
E-Mail: roland.pfuetzer@klinikum-doebeln.de

**PD Dr. med. Andreas Raffel**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail: raffel@med.uni-duesseldorf.de

**Prof. Dr. med. Bettina M. Rau**

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Trans-  
plantationschirurgie  
Universitätsmedizin Rostock  
Schillingallee 35  
18057 Rostock  
E-Mail: bettina.rau@med.uni-rostock.de

**Prof. Dr. Jürgen F. Riemann**

em. Direktor der Med. Klinik C am Klinikum LU  
Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke  
Schuckertstraße 37

67063 Ludwigshafen  
E-Mail: riemannj@garps.de

**PD Dr. med. Jonas Rosendahl**

Universitätsklinikum Leipzig AÖR  
Department für Innere Medizin, Neurologie und Der-  
matologie  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig  
E-Mail: jonas.rosendahl@medizin.uni-leipzig.de

**Prof. Dr. med. Michael Rünzi**

Klinikum Essen  
Klinik für Gastroenterologie und Stoffwechselerkran-  
kungen/Zentrum für Endoskopie  
Propsteistraße 2  
45239 Essen-Werden  
E-Mail: m.ruenzi@kliniken-essen-sued.de

**Prof. Dr. med. Hans-Detlev Saeger**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
E-Mail: hans-detlev.saeger@uniklinikum-dresden.de

**Prof. Dr. med. Wolfgang D. Schareck**

Universität Rostock  
Medizinische Fakultät  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Schillingallee 35  
18157 Rostock  
E-Mail: wolfgang.schareck@uni-rostock.de

**Dr. med. Peter Schenker**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
chirurgie  
Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer  
Ruhr-Universität Bochum  
In der Schornau 23–25  
44892 Bochum  
E-Mail: peter.schenker@rub.de

**Prof. Dr. med. Bruno M. Schmied**

Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Straße 95  
9007 St. Gallen  
Schweiz  
E-Mail: bruno.schmied@kssg.ch

**PD Dr. med. Alexander Schneider**

II. Medizinische Universitätsklinik  
(Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten)  
Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität  
Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
68135 Mannheim  
E-Mail: alexander.schneider@umm.de

**PD Dr. med. Lutz Schneider**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Klinikum für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-  
chirurgie  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
E-Mail: lutz.schneider@med.uni-heidelberg.de

**Marvin Schober**

Universitätsklinikum Marburg  
Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektio-  
logie und Stoffwechsel  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Michael H. Schoenberg**

Rotkreuzklinikum München  
Chirurgie  
Nymphenburger Straße 163  
80634 München  
E-Mail: m.schoenberg@swmbrk.de

**Dr. med. Nadine Schulte**

Universitätsmedizin Mannheim  
II. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
68167 Mannheim  
E-Mail: nadine.schulte@umm.de

**Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schulz**

Sana Klinikum Lichtenberg  
Klinik für Innere Medizin I  
Schwerpunkt Gastroenterologie  
Fanningerstraße 32  
10365 Berlin  
E-Mail: hj.schulz@sana-kl.de

**Dr. med. Kerstin Schütte**

Otto-von-Guericke-Universität  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
E-Mail: kerstin.schuette@med.ovgu.de

**Prof. Pierluigi di Sebastiano, MD**

Surgical Oncology Unit  
ASL Lanciano Vasto Chieti  
Italien  
E-Mail: p.disebastiano@asl2abruzzo.it

**Prof. Dr. med. Hans Seifert**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Diabe-  
tologie  
Klinikum Oldenburg  
Rahel-Straus-Straße 10  
26133 Oldenburg  
E-Mail: seifert.hans@klinikum-oldenburg.de

**Dr. rer. nat. Matthias Sandler**

Klinik für Innere Medizin A  
Universitätsmedizin Greifswald  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald  
E-Mail: sendlerm@uni-greifswald.de

**Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein**

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin I  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
E-Mail: thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

**Dr. med. Peter Simon**

Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald  
E-Mail: peter.simon@uni-greifswald.de

**Prof. Dr. med. Bence Sipos**

Institut für Pathologie und Neuropathologie  
Abteilung für Allgemeine Pathologie und Pathologi-  
sche Anatomie  
Universitätsklinikum Tübingen  
Liebermeisterstraße 8  
72076 Tübingen  
E-Mail: bence.sipos@med.uni-tuebingen.de

**PD Dr. med. Jens T. Siveke**

Technische Universität München  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: jens.siveke@lrz.tum.de

**PD Dr. med. Konrad Streetz**

Sektion Endokrinologie und Diabetologie – Medizinische Klinik III  
Universitätsklinikum Aachen  
RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

**PD Dr. med. Oliver Strobel**

Universität Heidelberg  
Chirurgische Klinik  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
E-Mail: oliver.strobel@med.uni-heidelberg.de

**PD Dr. med. Niels Teich**

Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
Nordstraße 21  
04105 Leipzig  
E-Mail: teich@igvs.de

**Dr. med. Christin Tjaden**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
E-Mail: christine.tjaden@med.uni-heidelberg.de

**Dr. med. Frank Treitschke**

Rotkreuzklinikum München  
Chirurgie  
Nymphenburger Straße 163  
80634 München  
E-Mail: frank.treitschke@swmbrk.de

**Prof. Dr. med. Waldemar Uhl**

St. Josef-Hospital  
Ruhr-Universität Bochum  
Gudrunstraße 56  
44791 Bochum  
E-Mail: w.uhl@klinikum-bochum.de

**Prof. Dr. med. Richard Viebahn**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer  
Ruhr-Universität Bochum  
In der Schornau 23–25  
44892 Bochum  
E-Mail: chirurgie@kk-bochum.de

**Dr. med. Alexander Waldthaler**

Otto-von-Guericke-Universität  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
E-Mail: alexander.waldthaler@med.ovgu.de

**Prof. Dr. med. Jens Werner**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
E-Mail: jens.werner@med.uni-heidelberg.de

**Prof. Dr. med. Christian Wittekind**

Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstraße 26  
04103 Leipzig  
E-Mail: christian.wittekind@medizin.uni-leipzig.de

**Prof. Dr. med. Emre Feza Yekebas**

Klinikum Darmstadt  
Chirurgische Klinik I  
Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
Grafenstraße 9  
64283 Darmstadt  
E-Mail: yekebas@klinikum-darmstadt.de

## Abkürzungen

---

ACS	abdominelles Kompartmentsyndrom
ACTH	Adrenocorticotrop hormone
ADH	antidiuretisches Hormon
ADM	azinär duktales Metaplasie
AFPC	Acute peripancreatic fluid collection
AIP	Autoimmunpankreatitis
AIT	Autologous Islet Transplant
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APA	American Pancreatic Association
APC	Argon-Plasma-Koagulation
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care
CAF	tumorassoziierte Fibroblasten
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CCK	Cholezystokinin
CEA	carzinoembryonales Antigen
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CITR	Collaborative Islet Transplant Registry
CP	chronische Pankreatitis
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTRC	Chymotrypsin C
DAC	duktales Pankreaskarzinom
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEPKR	duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
DGE	Delayed gastric emptying
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DHC	Ductus hepaticus communis
DHP	Duodenohepatojejunostomie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DM	Diabetes mellitus
EbM	Evidence based Medicine
ECM	extrazelluläre Matrix
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EPAS	Eurotransplant Pancreas Allocation System
EPI	exokrine Pankreasinsuffizienz
EPT	endoskopische Papillektomie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP	endoskopisch retrograde Pankreatikographie
ESD	endoskopische submuköse Dissektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
EUS	Endosonographie

FAMMM	familiäres atypisches Multiple-Mole-Melanom
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FGF	Fibroblastenwachstumsfaktor
FNA	Feinnadelaspiration
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
FPC	familiäres Pankreaskarzinom
GCP	Good clinical practice
GEL	granulozytäre epitheliale Läsion
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid
HGIEN	hochgradige intraepitheliale Neoplasie
hi-PNET	hormoninaktiver endokriner Tumor des Pankreas
HPD	Hepatopankreatoduodenektomie
HRI	Hochrisiko-Individuen
HU	Houndsfield-Einheit
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
IAK	Islet after Kidney
IAR	Individuals at risk
IDCP	idiopathische gangzentrierte Pankreatitis
IDDM	insulinabhängiger (insulin dependent) Diabetes mellitus
IDUS	intraduktales Ultraschall
IGF	Insulin-like growth factor
IOUS	intraoperativer Ultraschall
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
ISGPF	International Study Group of Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
ITA	Islet Transplant alone
ITBI	intrathorakaler Blutvolumenindex
ITR	International Islet Transplant Registry
kDHP	klassische Duodenohepatektomie
KPS	Karnofsky Performance Status
LH	luteinisierendes Hormon
LPSP	lymphoplasmozytisch sklerosierende Pankreatitis
LVsE	Longitudinal V-shaped Excision
MANEC	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
MAP	mittlerer arterieller Druck
MC	Morbus Crohn
MCA	muzinöses Zystadenom
MCN	muzinös-zystische Neoplasie
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MRCPC	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
MRP	Magnetresonanztomographie-Pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NEPT	neuroendokriner Pankreastumor
NET	neuroendokriner Tumor
NGF	Nerve growth factor

NIH	National Institutes of Health
NPV	Negative prediction value
NSE	neuronenspezifische Enolase
oGGT	oraler Glukosetoleranztest
PAK	Pancreas after kidney
PBS	primär biliäre Sklerose
PC	Pankreaskarzinom
PCT	Procalcitonin
PCWP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PD	Pankreatiko-Duodenektomie
PDA	duktales Adenokarzinom
PDAC	Pankreasadenokarzinom
PEP	Pankreasenzympräparate
PET	neuroendokriner Tumor des Pankreas
PFS	progressionsfreies Überleben
PHH	persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PLR	Pankreaslinksresektion
pNEN	pankreatische neuroendokrine Neoplasie
pNET	pankreatischer neuroendokriner Tumor
PNPFC	Post-necrotic pancreatic/peripancreatic fluid collection
POB	postoperative Blutung
POPF	postoperative Pankreasfistel
PP	pankreatisches Polypeptid
ppDHP	pyloruserhaltende (pylorus preserving) Duodenohemipankreatektomie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPV	Positive prediction value
PRRT	Peptidradiorezeptortherapie
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTA	Pancreas transplantation alone
PTCD	perkutane transhepatische Cholangio-Drainage
RCT	Randomized controlled trial
SCA	seröses Zystadenom
SCN	serös-zystische Neoplasie
SDD	selektive Darmdekontamination
SIK	Simultaneous islet kidney
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SMA	serös-mikrozystisches Adenom
SMS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SOIA	serös-oligozystisches Adenom
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPINK1	Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ-1
SPK	Simultaneous pancreas and kidney transplantation
SPN	solid-pseudopapilläre Neoplasie
SPT	solid-pseudopapillärer Tumor
SSA	Somatostatinanaloga
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TUS	transabdomineller Ultraschall
UDC	Ursodesoxycholsäure

UICC	Union for International Cancer Control
UNOS	United Network for Organ Sharing
VARD	Video-assisted-retroperitoneal debridement
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHL-ZA	von-Hippel-Lindau-assoziiertes Adenom
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WOPN	Walled off pancreatic necrosis
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom
ZVD	zentralvenöser Druck

# Akute Pankreatitis

- Kapitel 1** Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis – 3  
*Matthias Sandler, Julia Mayerle, Markus M. Lerch*
- Kapitel 2** Genetik entzündlicher Pankreaserkrankungen – 11  
*Joachim Mössner, Jonas Rosendahl*
- Kapitel 3** Klinische Klassifikationssysteme und prognostische Marker der akuten Pankreatitis: Wie hoch ist der Nutzen im Alltag? – 15  
*Bettina M. Rau*
- Kapitel 4** Evidenzbasierte Labor- und bildgebende Diagnostik der akuten Pankreatitis – 22  
*Roland H. Pfützer, Alexander Schneider*
- Kapitel 5** Symptomatische und spezifische Therapie der akuten biliären, alkoholischen und idiopathischen Pankreatitis – 30  
*Niels Teich, Joachim Mössner*
- Kapitel 6** Volumenmanagement, enterale Ernährung und Schmerztherapie bei akuter Pankreatitis – 32  
*Ali A. Aghdassi, Julia Mayerle*
- Kapitel 7** Antibiotikatherapie – selektive Darmdekontamination, was hat sich bei der akuten Pankreatitis bewährt? – 39  
*Rainer Isenmann*
- Kapitel 8** Evidenzbasierte endoskopische Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis – 44  
*Björn Dahl, Hans Seifert*
- Kapitel 9** Evidenzbasierte offene und minimal-invasive Nekroektomie bei akuter Pankreatitis – 48  
*Jens Werner, Markus W. Buechler*

- Kapitel 10**      **Peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen: Wann ist eine interventionelle Therapie indiziert? – 55**  
*Julia Mayerle, Georg Beyer, Markus M. Lerch*
- Kapitel 11**      **Langzeitverlauf und Spätmorbidity nach akuter Pankreatitis – 60**  
*Jutta Keller, Peter Layer*
- Kapitel 12**      **Therapie der Spätfolgen der akuten Pankreatitis – 63**  
*Constanze Kubisch*
- Kapitel 13**      **Führt die rezidivierende akute Pankreatitis zur chronischen Verlaufsform? – 67**  
*Günter Klöppel*

# Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis

Matthias Sendler, Julia Mayerle, Markus M. Lerch

H. G. Beger et al. (Hrsg.), *Erkrankungen des Pankreas*,  
DOI 10.1007/978-3-642-37964-2\_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Die Pankreatitis ist eine primär sterile Entzündung des Pankreas, deren Ursprung in einer vorzeitigen intrazellulären Proteaseaktivierung liegt. Eine wichtige Rolle nimmt hierbei die Serinprotease Trypsin ein. Die pathologische intrazelluläre Proteaseaktivierung führt zu einer ausgedehnten Zellschädigung. Ausgelöst durch den lokalen Zellschaden kommt es zu einer systemischen Immunantwort. Die lokale Immunantwort unterstützt den lokalen pankreatischen Schaden und führt zu einer weiter gesteigerten Aktivierung von Proteasen. Auf der anderen Seite kann die systemische Immunantwort zu einem Multiorganversagen, verbunden mit einer erhöhten Mortalität, führen. Sowohl die lokale als auch die systemische Immunantwort definieren letztendlich den Schweregrad der Erkrankung.

Die Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Vor über 100 Jahren erkannte der Prager Pathologe Hans Chiari, dass die Pankreatitis nicht durch übertragbare Erreger verursacht wird, sondern vielmehr als Selbstverdau des Organs durch seine eigenen Proteasen gekennzeichnet ist. Dieser Prozess wird begleitet von einer starken lokalen Immunantwort, die im weiteren Verlauf der Erkrankung in eine systemische Reaktion übergeht.

Das exokrine Pankreas ist eine sekretorische Drüse, die für die Verdauung wichtige Enzyme in den Dünndarm sezerniert. Neben Lipasen und Amylasen, die meist schon in ihrer aktiven Form sezerniert werden, werden Proteasen als inaktive Vorstufen freigesetzt, um erst später im Dünndarm proteolytisch aktiviert zu werden. Dies stellt einen Schutzmechanismus dar, der den Selbstverdau des Organs durch seine pankreatischen Proteasen verhindern soll. Im Falle der Pankreatitis ist dieser Schutzmechanismus nicht mehr ausreichend, und die Proteasen werden noch in der Azinuszelle aktiviert. Es kommt zum Selbstverdau der Zelle. Der Ursprung der Pankreatitis liegt somit in der Azinuszelle und in den von ihr produzierten Proteasen (Lerch et al. 1992).

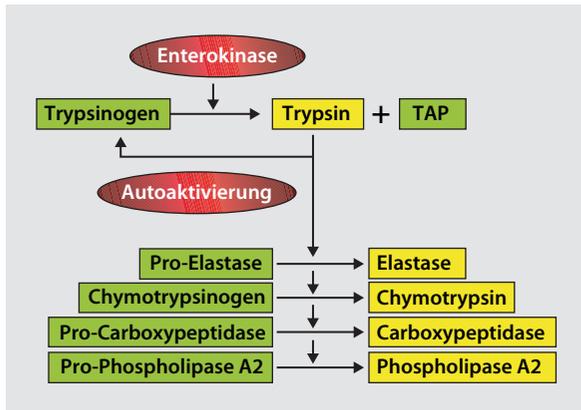
Auf zellphysiologischer Ebene sind vier pathophysiologische Ereignisse entscheidend für die Entstehung der

Pankreatitis: Zu Beginn wird die physiologische Sekretion der Proteasen aus der Azinuszelle blockiert, und es kommt zu einer Kolokalisation von lysosomalen Enzymen und Proteasen aus Zymogengranula. Folge dieser Kolokalisation ist die vorzeitige intrazelluläre Aktivierung von pankreatischen Proteasen, die zu einer Zellschädigung führt.

## 1.1 Die Rolle der pankreatischen Proteasen

Am Beginn der Aktivierungskaskade im Duodenum steht Trypsinogen. Im menschlichen Pankreas werden drei Isoformen von Trypsinogen exprimiert, dabei handelt es sich um kationisches, anionisches Trypsinogen und Mesotrypsinogen. Für die Entstehung der Pankreatitis spielt Trypsinogen eine elementare Rolle. Genetische Studien konnten zeigen, dass Mutationen im kationischen Trypsinogen mit dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis in einem meist autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Penetranz assoziiert sind. Bis heute konnte eine Vielzahl an Mutationen im PRSS-1-Gen (kationisches Trypsinogen) identifiziert werden, die zu einer hereditären chronischen Pankreatitis führen (Whitcomb et al. 1996; Witt et al. 1999; Teich et al. 2000, 2006). Im Gegensatz zum kationischen Trypsinogen konnte im anionischen Trypsinogen (PRSS-2) nur eine protektive Variante von PRSS-2 identifiziert werden (Witt et al. 2006). Bei den gefundenen Mutationen im PRSS-1 wird angenommen, dass es zu einer vermehrten Autoaktivierung von Trypsinogen kommt und sie daher einen Risikofaktor darstellt. Im Gegensatz dazu zeigt die Mutation im PRSS-2 eine erhöhte Degradation und dies wird als Erklärung für eine protektive Wirkung angesehen.

Diese genetischen Befunde unterstreichen die pathophysiologische Rolle, die Trypsinogen für die Entstehung der Pankreatitis einnimmt. Sowohl kationisches- als auch anionisches Trypsin werden unter physiologischen Bedingungen als Trypsinogen synthetisiert und sezerniert,



■ **Abb. 1.1** Die pankreatischen Proteasen im Duodenum werden durch das Bürstensaumenzym Enterokinase aktiviert, das Trypsinogen in aktives Trypsin und TAP (Trypsin-Aktivierungs-Peptid) spaltet. Trypsin wiederum kann weitere Proteasen, unter anderem auch sich selbst (Autoaktivierung), und andere Enzyme proteolytisch aktivieren. Die aktiven Proteasen dienen hier dem Nahrungsaufschluss

erst im Duodenum wird Trypsinogen durch das Bürstensaumenzym Enterokinase zu aktivem Trypsin proteolytisch prozessiert (Maroux et al. 1971), dabei wird das Trypsin-Aktivierungs-Peptid (TAP) abgespalten und das katalytisch aktive Zentrum des Trypsins wird frei. Aktives Trypsin wiederum kann nun weitere inaktive Proteasen proteolytisch aktivieren, wie z. B. die pankreatische Elastase, Carboxypeptidasen oder auch Chymotrypsin (■ Abb. 1.1). Für eine vorzeitige Aktivierung von Trypsinogen in der Azinuszelle kann die Enterokinase jedoch nicht verantwortlich gemacht werden, da sie im Pankreas nicht exprimiert wird. Hier muss eine andere Protease für die initiale Prozessierung von Trypsinogen zu Trypsin verantwortlich sein.

## 1.2 Cathepsin B als intrazellulärer Aktivator von Trypsinogen

Im Falle einer Pankreatitis werden die pankreatischen Proteasen bereits in der Azinuszelle aktiviert (Grady et al. 1998; Hofbauer et al. 1998; Saluja et al. 1999). Bereits in den 1950er-Jahren konnte belegt werden, dass die lysosomale Hydrolase (Cystein-Protease) Cathepsin B in der Lage ist, Trypsinogen zu aktivem Trypsin zu prozessieren (Greenbaum et al. 1959). Auch tierexperimentelle Daten legten die Vermutung nahe, dass Cathepsin B für die verfrühte intrazelluläre Aktivierung von Trypsinogen verantwortlich ist (Halang et al. 1997; Saluja et al. 1997; Hofbauer et al. 1998). Der endgültige Beweis für diese Theorie konnte jedoch erst in Cathepsin-B-defizienten Mäusen erbracht werden (Halang et al. 2000; Kukor et al. 2002). Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein Verlust an Cathepsin B zu

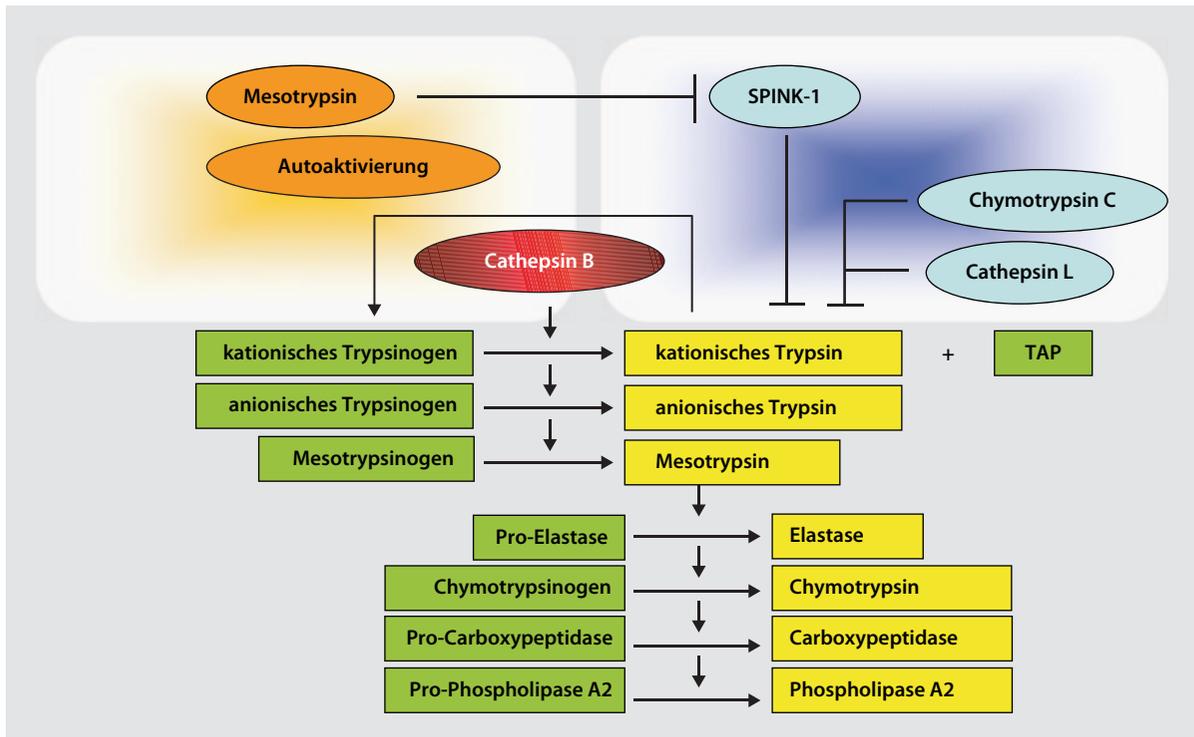
einer deutlich verminderten Trypsinaktivität im Verlauf der Pankreatitis führt. Dies geht auch einher mit einem verminderten Schweregrad der Erkrankung. Die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch Cathepsin B wird als initiales pathophysiologisches Ereignis in der Entstehung der Pankreatitis angesehen (■ Abb. 1.2).

Als Voraussetzung für eine mögliche Aktivierung ist unabdingbar, dass sich sowohl Trypsinogen als auch Cathepsin B im gleichen subzellulären Kompartiment befinden. Es konnte gezeigt werden, dass sich bereits in der sehr frühen Erkrankungsphase sowohl Cathepsin B als auch aktives Trypsin im gleichen Kompartiment befinden (Niederer u. Grendell 1988). Die Kolokalisation dieser beiden Enzyme ist ein essenzieller pathophysiologischer Mechanismus für die Ausbildung einer Pankreatitis (van Acker et al. 2006). Wie es jedoch zu dieser pathologischen Kolokalisation kommt, ist bis heute noch unklar. Auch das Kompartiment ist noch nicht endgültig identifiziert. Es existieren zwei hauptsächliche Theorien hierzu (■ Abb. 1.3):

- Es werden die lysosomalen Enzyme fehlerhaft im Golgi-Apparat sortiert, sodass diese auch in den Zymogengranula erscheinen und es so zu einer Kolokalisation kommt (Watanabe et al. 1984).
- Im Verlauf der Pankreatitis verschmelzen Zymogengranula und Lysosomen, wodurch Cathepsin B und Trypsinogen kolokalisieren (Koike et al. 1982).

Lysosomale Hydrolasen werden ebenfalls als Proformen synthetisiert, im Gegensatz zu den Zymogenen werden diese jedoch posttranslational aktiviert. Die lysosomalen Enzyme werden Mannose-6-Phosphat-Rezeptor-abhängig in Lysosomen sortiert, während pankreatische Proteasen in kondensierende Vakuolen verpackt werden (Brown u. Farquhar 1984). Dies stellt eine räumliche Trennung der beiden Enzyme sicher. Neuere Forschungsergebnisse belegen jedoch, dass auch unter physiologischen Bedingungen eine nicht unbedeutende Menge an Cathepsin B in der Zymogen-Fraktion vorliegt (Hirano et al. 1991; Kukor et al. 2002). Es wird hierbei vermutet, dass lysosomale Hydrolasen eine wichtige Rolle für die Regulation der Sekretion spielen (Rinderknecht et al. 1979). In subzellulären Fraktionen konnte gezeigt werden, dass es im Verlauf der Pankreatitis sehr schnell zu einer Aktivitätsumverteilung aus der lysosomalen Fraktion hinein in die Zymogen-Fraktion von Cathepsin B kommt (Saluja et al. 1987). Dieser Anstieg der Cathepsin-B-Aktivität in der Zymogen-Fraktion wird für die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin verantwortlich gemacht.

Es gibt jedoch eine Vielzahl von zellulären Schutzmechanismen, die einer verfrühten Aktivierung von Proteasen entgegenwirken sollen. Die Zymogengranula-Fraktion enthält eine Vielzahl an Proteaseinhibitoren, z. B. auch den Serin-Protease-Inhibitor Kazal-typ 1 (SPINK-1)



■ **Abb. 1.2** In der Azinuszelle wird Trypsinogen durch Cathepsin B zu aktivem Trypsin gespalten und somit intrazellulär die Proteasekaskade aktiviert. Wie auch im Duodenum aktiviert Trypsin weitere pankreatische Proteasen und Enzyme. Es gibt eine Vielzahl protektiver Mechanismen, die die Zelle vor einer verfrühten Proteaseaktivierung schützen sollen. Während SPINK-1 ein Trypsininhibitor ist, der die weitere Aktivierung von Proteasen durch Trypsin verhindert, sind Chymotrypsin C und Cathepsin L Proteasen, die aktives Trypsin degradieren, um auf diesem Wege eine weitere Aktivierung zu verhindern. Bei einer Pankreatitis werden diese Schutzmechanismen jedoch überwunden, und es kommt intrazellulär zu einer massiven Aktivierung von Proteasen

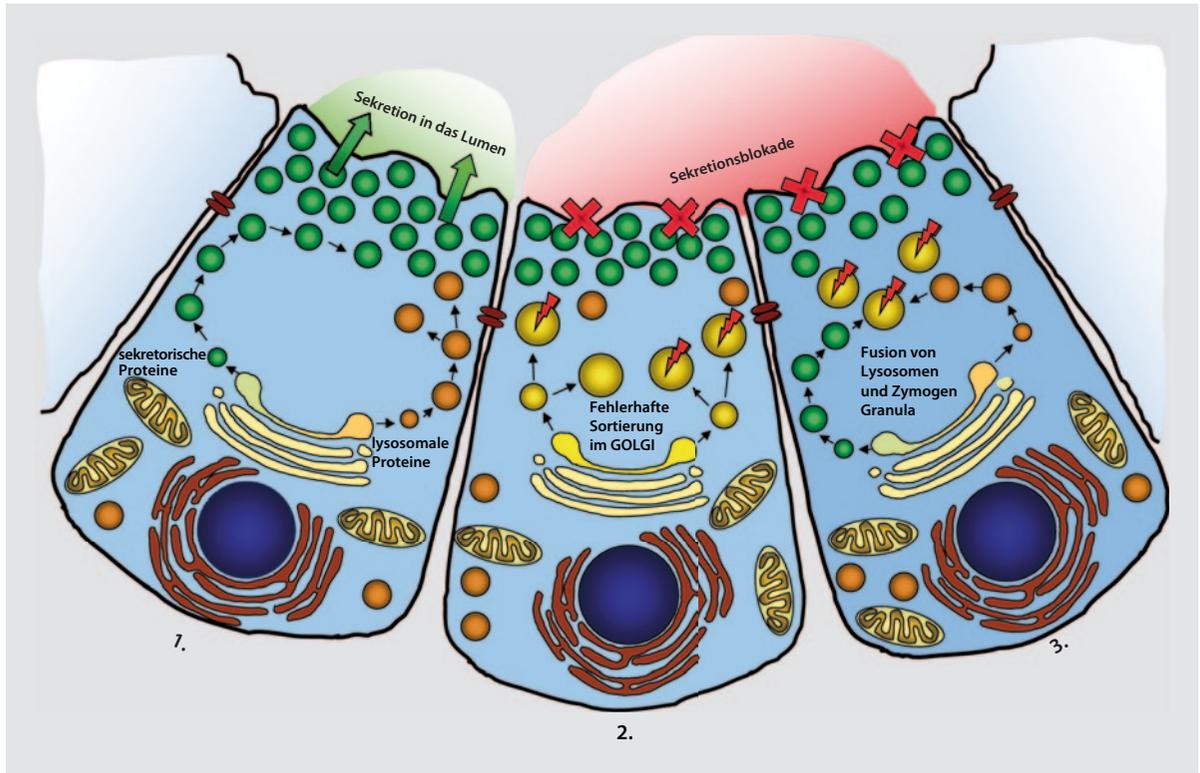
(Arias et al. 1993). Spink-1 ist ein potenter Inhibitor sowohl für kationisches als auch anionisches Trypsin (Szmola et al. 2003) und stellt somit einen Schutz gegen aktives Trypsin dar. Weiterhin ist das Kompartiment, in welchem sich die Zymogene befinden, angesäuert (Behrendorf et al. 2010), sodass die Verdauungsenzyme kaum aktiv sind, da sie meist ein pH-Optimum im leicht basischen Bereich haben (pH 8), wie es im Duodenum vorherrscht. Falls doch geringe Mengen an Trypsinogen aktiviert werden, so stellt eine rasche Degradation einen weiteren potenten Schutzmechanismus dar. Sowohl das lysosomale Enzym Cathepsin L als auch Chymotrypsin C können aktives Trypsin proteolytisch inaktivieren (Wartmann et al. 2010; Rosendahl et al. 2008).

Die Bedeutung dieser Schutzmechanismen zur Prävention einer Pankreatitis wird durch genetische Studien belegt; so sind Mutationen sowohl im SPINK-1-Gen (Witt et al. 2000; Threadgold et al. 2002; Kereszturi et al. 2009) als auch im Chymotrypsin-C-Gen (Szabo u. Sahin-Toth 2012; Rosendahl et al. 2008) assoziiert mit dem Auftreten der chronischen Pankreatitis. Die Prävention der Aktivierung sowie die schnelle Beseitigung von aktivem Trypsin

stellen einen körpereigenen Schutz vor einer Pankreatitis dar. Im Falle einer Pankreatitis werden jedoch diese Schutzmechanismen überwunden, und Trypsinogen wird noch in der Azinuszelle aktiviert. Ein Beispiel hierfür ist Mesotrypsin, das in der Lage ist, SPINK-1 zu degradieren. Somit hemmt dieses die Inhibition von Trypsin (Szmola et al. 2003; Sahin-Toth 2005; Salameh et al. 2008) und stellt damit einen krankheitsrelevanten Faktor dar.

### 1.3 Intrazelluläres Calcium

Calcium ist eines der wichtigsten intrazellulären »second messenger«(Botenstoff)-Moleküle, das eine entscheidende Rolle bei verschiedenen zellulären Prozessen wie z. B. der Sekretion, dem Zellwachstum und der Zelldifferenzierung spielt. Azinuszellen haben einen stark regulierten Calciumhaushalt. Unter physiologischen Bedingungen wird ein Calciumgradient über die Plasmamembran mit sehr geringen intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen und einer hohen extrazellulären Calciumkonzentration aufrechterhalten. Über Acetylcholin (ACh) und Cholecystokinin



■ **Abb. 1.3** Die Kolokalisationstheorie versucht zu erklären, warum Cathepsin B und Trypsin sich im gleichen zellulären Kompartiment befinden. Die Zelle (Zelle 1) stellt den Normalzustand dar, hier werden sekretorische und lysosomale Proteine im Golgi-Apparat sortiert und getrennt in verschiedene Kompartimente verpackt. Kommt es durch einen pathophysiologischen Stimulus zu einer Sekretionsblockade, kollokalisieren Cathepsin B und Trypsin. Eine Hypothese hierfür ist eine fehlerhafte Sortierung im Golgi-Apparat (Zelle 2), eine zweite Hypothese geht von einer Fusion von sekretorischen Granula mit Lysosomen aus (Zelle 3). Beides könnte zu einer Kolokalisation von Trypsinogen und Cathepsin B führen und damit die Proteasekaskade starten

(CCK) wird die Sekretion der Azinuszelle reguliert. Eine physiologische Stimulation der Azinuszelle mit ACh oder CCK führt zu einer repetitiven Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem intrazellulären Speicher (dem endoplasmatischen Retikulum) am apikalen Pol der Zelle. Es kommt zu einem oszillierenden intrazellulären Calciumsignal, welches die Sekretion der Zymogene am apikalen Pol der Zelle steuert (Thorn et al. 1993; Maruyama u. Petersen 1994; Petersen 2005). Dieses physiologische Calciumsignal bleibt lokal beschränkt auf den apikalen Pol der Zellen (Kasai u. Augustine 1990). Die lokale  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung wird durch eine erhöhte Dichte an Calciumkanälen im ER am apikalen Pol der Zelle erreicht (Lee et al. 1997). Weiterhin verhindert eine Barriere aus Mitochondrien eine Ausbreitung des Calciumsignals über die gesamte Zelle (Park et al. 2001). Während ACh über die Phospholipase-C(PLC)-vermittelte Synthese des »second messenger« Inositol-3-Phosphat (IP<sub>3</sub>) die IP<sub>3</sub>-rezeptorvermittelte Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem ER steuert (Ashby u. Tepikin 2002), wirkt CCK auch über einen anderen intrazellulären Signalweg. Über den CCK-Rezeptor wird über die ADP-ribosyl-cyclase

NAADP freigesetzt, das die Ryanoid-Rezeptor-vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem ER reguliert (Yamasaki et al. 2005). Um die erhöhte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration wieder abzusenken, wird  $\text{Ca}^{2+}$  und ATP abhängig entweder direkt aus der Zelle in das Lumen über Plasmamembran-abhängige Calcium-ATPasen (PMCA) transportiert, oder es wird über sarcoplasmatische Endoreticulum-Calcium-ATPasen (SERCA) wieder zurück in das ER transportiert (Voronina et al. 2002; Petersen et al. 2006) (■ Abb. 1.4).

Die intrazelluläre Calciumhomöostase ist entscheidend für eine geregelte Sekretion von Zymogenen in das Lumen. Kommt es zu einer Störung des Calciumhaushaltes, die mit einem erhöhten intrazellulären Calciumspiegel einhergeht, so kann dies ein Risikofaktor für eine Pankreatitis sein (Ward et al. 1995). Im Gegensatz zu der physiologischen Stimulation der Azinuszelle mit CCK oder ACh kommt es bei einer supramaximalen Stimulation nicht zu einer gesteigerten Sekretion, sondern zu einer Blockade der Sekretion (Kruger et al. 2000). Auch das Calciumsignal in der Zelle unterscheidet sich deutlich von der