

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen
Abteilung Innere Medizin I - Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektionskrankheiten
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. Malek**

**Identifikation von Risikofaktoren einer malignen
Transformation von intraduktalen papillär-muzinösen
Neoplasien (IPMN) des Pankreas**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bochon, Nadine

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Bamberg

Tag der Disputation: 07.11.2016

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BD-IPMN	branch duct- Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (Seitengangs-IPMN)
CA	Carcinomassoziiertes Antigen
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9
CA 72-4	Carbohydrat Antigen 72-4
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et. al.	und andere
IPMN	Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
KM	Kontrastmittel
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
MD-IPMN	main duct- Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (Hauptgangs-IPMN)
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC-1	membrane-bound type mucin
MUC-2	intestinal type secretory mucin
MUC-5	airway secretory mucin
MZN	muzinös zystische Neoplasie
n	Anzahl
OP	Operation
PanIN	Pancreatic intraepithelial neoplasia
PC	Pankreaskarzinom

PET	Positronen–Emissions–Tomographie
T1	Longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit
Tab	Tabelle
WHO	World health organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Subtypen der IPMN	15
Tabelle 2: Zystische Läsionen im Pankreas	24
Tabelle 3: Kriterien der „International Consensus Guidelines“	25
Tabelle 4: Geschlechterverteilung	33
Tabelle 5: Altersverteilung	34
Tabelle 6: BMI	36
Tabelle 7: Lokalisationen	37
Tabelle 8: Läsionsbreite	39
Tabelle 9: Gangverteilung	39
Tabelle 10: Untersuchungsmethoden	41
Tabelle 11: Raucherstatus	42
Tabelle 12: Pankreatitiden	46
Tabelle 13: Symptome zum Diagnosezeitpunkt	50
Tabelle 14: Laborparameter mit Referenzwerten	53
Tabelle 15: Leukozytenkonzentration im Serum	53
Tabelle 16: CRP-Werte	54
Tabelle 17: Alkalische Phosphatase im Plasma	58
Tabelle 18: Lipase-Werte	59
Tabelle 19: CA 19-9	60
Tabelle 20: Tabellarische Auflistung der operativen Verfahren	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellungen der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie _____	13
Abbildung 2: MRCP einer IPMN _____	18
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung _____	35
Abbildung 4: Darstellung der Gewichtsverteilung anhand eines Boxplots ____	36
Abbildung 5: Tortendiagramm zur Lokalisationsdarstellung _____	38
Abbildung 6: Balkendiagramm zur Gangbeteiligung _____	40
Abbildung 7: Balkendiagramm zur Darstellung des Alkoholkonsums _____	44
Abbildung 8: Tortendiagramm zur Darstellung eines Diabetes mellitus _____	45
Abbildung 9: Tortendiagramm zur Darstellung der Lokalisation der Sekundärmalignome _____	47
Abbildung 10: Balkendiagramme zur Darstellung der Symptome zum Diagnosezeitpunkt _____	51

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	10
1.1 IPMN	11
1.2 Diagnostische Verfahren in der Darstellung einer IPMN	16
1.3 Progression zum duktalem Adenokarzinom	20
1.4 Weitere zystische Raumforderungen des Pankreas	20
1.4.1 Pankreaspseudozysten.....	21
1.4.2 Muzinöse zystische Neoplasie	21
1.4.3 Serös-zystische Neoplasie.....	22
1.4.4 Solide pseudopapilläre Neoplasie.....	23
1.5 Allgemeine Therapie einer IPMN	24
1.6 Prognose.....	28
2. Zielsetzung der Studie.....	29
3. Patienten und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.1.1 Definierung der Fallgruppen	30
3.2 Diagnostik	31
3.3 Methodik	31
4. Ergebnisse	33
4.1 Allgemeine Darstellung des Patientenkollektiv.....	33
4.1.1 Geschlechterverteilung	33
4.1.2 Entartungswahrscheinlichkeit anhand des Geschlechts	33

4.1.3 Statistiken zur Altersverteilung.....	34
4.1.4 Statistiken des Body-Maß-Index	35
4.2.1 Statistiken zur Lokalisation	37
4.2.2 Statistiken zu Läsionsausmaßen	38
4.2.3 Statistiken zur Gangverteilung	39
4.3 Statistiken zur bildgebenden Darstellung	40
4.4 Darstellung des Nikotinabusus der Patienten	41
4.5 Darstellung des Alkoholabusus	42
4.6 Statistik zu wichtigen Anamnese-Kriterien	44
4.6.1 Diabetes mellitus.....	45
4.6.2 Pankreatitiden	45
4.6.3 Maligne Erkrankungen	46
4.6.4 Ikterus	48
4.6.5 Gewichtsverluste.....	48
4.6.6 Diarrhöen	48
4.6.7 Abdominale Schmerzen	49
4.6.8 Fieber.....	49
4.6.9 Nausea	50
4.7 Laborwerte	51
4.7.1 Referenzwerte und Maßeinheiten	52
4.7.2 Leukozyten im zeitlichen Verlauf	53
4.7.3 C – reaktives Protein in zeitlicher Abfolge.....	54
4.7.4 Bilirubin (gesamt) mit Entwicklungsverlauf.....	54
4.7.5 GPT – Messung zum Diagnosezeitpunkt.....	55
4.7.6 GOT – Messung zum Diagnosezeitpunkt	55
4.7.7 γ -GT im zeitlichen Verlauf	55

4.7.8 AP – Verlauf in zeitlicher Abfolge.....	57
4.7.9 Pankreas-Amylase – Messung bei Diagnosestellung	58
4.7.10 Lipase in zeitlicher Abfolge	58
4.7.11 Carzinoembryonales Antigen – Messung zum Diagnosezeitpunkt .	59
4.7.12 Carbohydrate-Antigen 19-9 – Messung zum Diagnosezeitpunkt	60
4.7.13 Glukosebestimmung – Messung bei Diagnosestellung.....	60
4.8 Operative Therapien	60
5. Diskussion	62
5.1 Studienrahmen.....	62
5.2 Epidemiologie.....	63
5.3 Prognostische Faktoren	64
5.3.1 Diabetes mellitus.....	64
5.3.2 Klinische Beschwerden.....	66
5.3.3 Extrapankreatische Malignome.....	68
5.3.4 Exogene Risikofaktoren	70
5.3.5 Prognostische Marker im Blut	71
5.4 Makroskopische Merkmale	73
5.5 Schlussfolgerung.....	75
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	78
8. Erklärung zum Eigenanteil.....	91
9. Veröffentlichungen	92
10. Danksagung	93

1. Einleitung

Im Jahr 2012 erkrankten weltweit 337.872 Menschen an einem Pankreaskarzinom (PC) [1]. Dabei liegt allein in Deutschland die Inzidenz bei 7-9 Erkrankungen pro 100 000 Einwohnern [2]. Aufgrund der hohen Mortalität steht das PC, bezogen auf die Krebstodesfälle, an vierter Stelle. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag zwischen den Jahren 2002 bis 2008 bei 6% [3]. Dies ist dadurch begründet, dass die einzige kurative Option, die Resektion des Pankreas, nur bei einer geringen Patientenanzahl überhaupt möglich ist [4].

PCs gehören zu einer der häufigsten Neoplasien des Gastrointestinaltraktes [5]. Anhand der WHO-Klassifikation werden Pankreastumore in benigne und maligne Formen unterteilt. Zudem gibt es eine Unterscheidung zwischen einem endokrinen oder exokrinen Ursprung der Neoplasie [6]. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist hierbei das häufigste Malignom [7].

Das Lebenszeitrisko an einem PC zu erkranken lag im Jahr 2010 bei 1,6%. Hierbei trifft es insbesondere zwischen der sechsten und achten Lebensdekade auf, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen [8]. Ein deutlich früheres Erkrankungsalter gibt es bei Patienten mit familiären Tumorsyndromen, wie dem Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis oder dem familiären PC. Hierbei ist ein Auftreten noch vor dem 50. Lebensjahr nicht untypisch. Diese machen aber nur ungefähr 5 bis 10% aller PCs aus [9].

Neben der genetischen Komponente spielen auch andere Risikofaktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines PCs. Ein besonders wichtiger Risikofaktor ist der Nikotinkonsum [10]. So wird die steigende Inzidenz des PCs in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf den steigenden Tabakkonsum zurückgeführt. Und auch geschlechts- und länderspezifische Unterschiede werden auf diesen Faktor zurückgeführt [10, 11]. Zudem wird bei 25% der Betroffenen ein Nikotinabusus als Ursache für die Tumorerkrankung angesehen [10]. Daneben gilt auch die chronische Pankreatitis als gesicherter Risikofaktor [12], insbesondere bei hereditären Pankreatitiden [13]. Zwar spielt der

Alkoholmissbrauch einen entscheidenden Faktor in der Entstehung der chronischen Pankreatitis [12, 14], dennoch konnte keine direkte Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung eines PC eruiert werden [15]. Darüber hinaus scheint auch eine fleisch- und fettreiche Ernährung eine Rolle in der Pathogenese zu spielen [16]. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und einer erhöhten Inzidenz für ein PC konnte ebenfalls nachgewiesen werden [17]. Des Weiteren konnte eine gehäufte Manifestation eines Diabetes mellitus Typ II bei Betroffenen festgestellt werden [18]. In Betracht gezogen werden auch weitere Faktoren, wie eine HBV-Infektion, Sonneneinstrahlung und der Vitamin D-Spiegel [19, 20].

Neben den oben genannten Risikofaktoren gibt es auch Läsionen, die einem Karzinom vorangehen können [21]. Erwähnenswert sind hierbei vor allem die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIn). Diese sind die häufigsten Präkanzerosen der Bauchspeicheldrüse [22]. Daneben wurden noch weitere Vorläuferläsionen identifiziert. Die intraduktale papilläre Neoplasie (IPMN) sowie die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) [21, 23, 24]. Beide Entitäten gehören zu den zystischen Pankreastumoren, welche im Gegensatz zu soliden Tumoren wie dem PC, deutlich seltener auftreten [25]. Zuletzt genannte Entitäten weisen eine Adenom-Karzinom-Sequenz auf [23, 26].

1.1 IPMN

1936 gab es erste Beschreibungen einer „Papillomatose des Pankreas“ durch Haban [27]. 1996 wurde das Krankheitsbild der IPMN als eigene Entität in der WHO aufgenommen [28]. Seitdem stieg die Zahl der diagnostizierten Fälle deutlich an [29]. Zum einen wird die erhöhte Inzidenz bedingt durch die Einführung der entsprechenden Klassifikation [29], zum anderen hat der Fortschritt in der radiologischen Diagnostik die Erkennung deutlich erleichtert [30]. Bei Patienten ohne Pankreaserkrankungen wird mittlerweile von einer Prävalenz von 2,6 pro 100 000 Einwohner ausgegangen [31]. In

Untersuchungen von Pankreasresektaten machte die IPMN 5% aus [32]. Bei Patienten mit vorbekannten zystischen Läsionen machen die IPMNs sogar 27% aller Fälle aus [33].

Die Erkrankung tritt besonders häufig am Ende der 6. Lebensdekade auf [34]. Insgesamt tritt eine IPMN bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Das Verhältnis liegt ungefähr bei 3:2. Eine derartige Läsion ist hierbei besonders häufig im Pankreaskopf anzutreffen. Die Größe der zystischen Läsion kann aber sehr variabel sein [35].

Generell handelt es sich bei der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie (IPMN) um eine nichtinvasive, schleimproduzierende Neoplasie der Bauchspeicheldrüse [24]. Eine Einteilung erfolgt nach dem Grad der Dysplasie. Laut der WHO-Klassifikation wird eine niedrigmaligne Dysplasie als Adenom, eine moderate Dysplasie als Borderline-Läsion bezeichnet. Hochmaligne Dysplasien, mit oder ohne invasivem Wachstumsmuster, werden als intraduktales papillär-muzinöses Karzinom deklariert [24]. Die invasiven Karzinome treten hierbei als Kolloidkarzinome oder duktale Adenokarzinome in Erscheinung [25]. Insgesamt weist die IPMN eine Entwicklung zu hochmalignen invasiven Karzinomen auf, ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz des kolorektalen Karzinoms [36, 37].

Aktuell gibt es eine Unterscheidung zwischen drei Typen, die auf der Lokalisation der zystischen Veränderung im Gangsystem beruht. Von einer Hauptgang-IPMN oder „main-duct-IPMN“ (MD-IPMN) wird gesprochen, wenn eine Beteiligung des Ductus wirsungianus vorliegt. Bei einer Beteiligung von Pankreasgängen der 1. und 2. Ordnung wird die Läsion als Seitengangs- oder „branch-duct“-IPMN (BD-IPMN) bezeichnet. Kombinierte IPMNs können sowohl Seiten- als auch Hauptgänge betreffen [38]. Besonders relevant ist diese Einteilung in Bezug auf die Behandlung der jeweiligen Läsion, da je nach Gangbeteiligung ein unterschiedliches Risiko der Karzinomentwicklung vorliegt [39, 40].

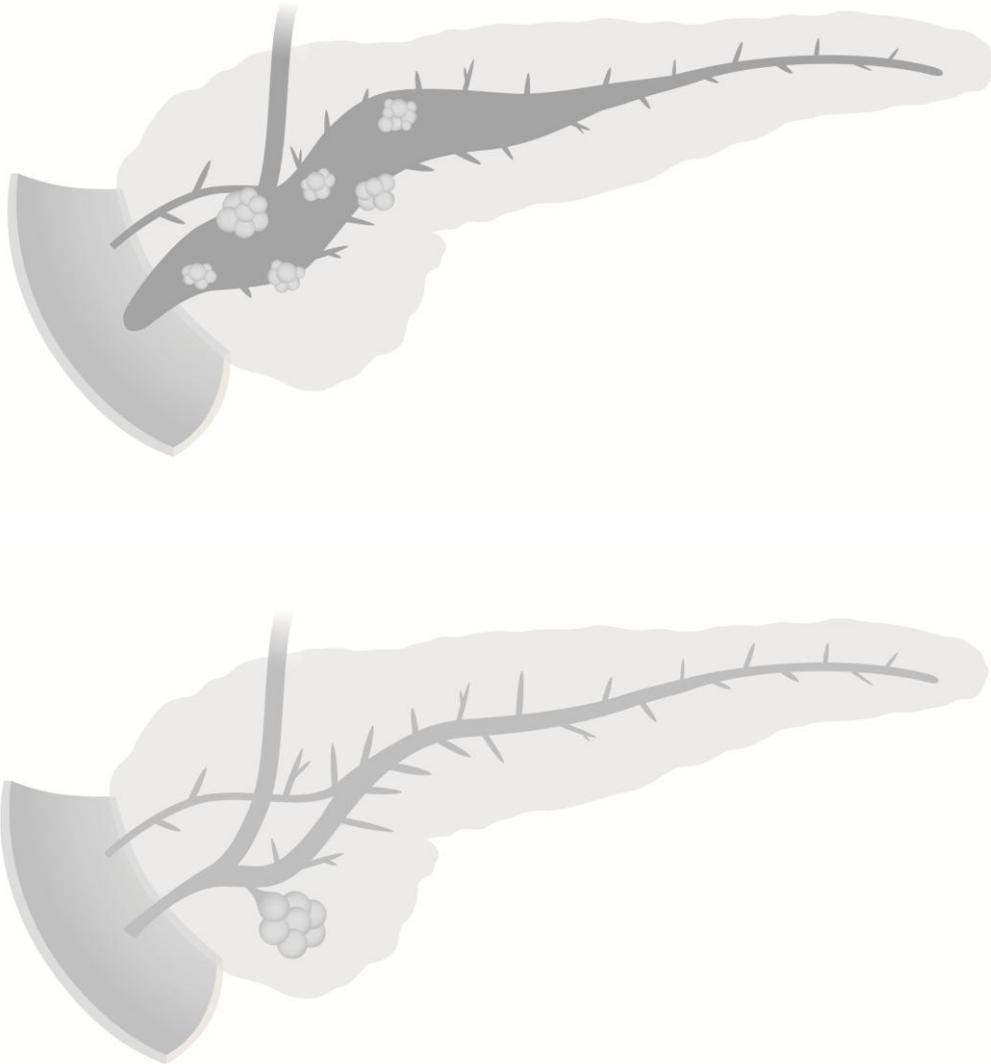


Abbildung 1: Schematische Darstellungen der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie vom Hauptgangstyp (oben) und vom Seitengangstyp (unten).

Der häufigere Seitengangstyp ist besonders durch makroskopische periphere multizystische Läsionen gekennzeichnet [41]. Des Weiteren kann eine Multifokalität beobachtet werden [42]. Histologisch gibt es eine Auskleidung der multiplen Zysten mit foveolären Drüsenepithel und meist nur geringgradiger Dysplasie [41]. Insgesamt wird der Seitengangstyp als niedrigmaligne Läsion eingestuft, da eine Assoziation mit einer malignen Transformation, im Vergleich zu anderen Gangtypen, seltener auftritt [43].

Bei einer Beteiligung des Hauptganges liegt ein invasives Geschehen häufiger vor [43]. Neben der zystischen Dilatation des Ductus pancreaticus kann es durch die Produktion von Muzin zu einem Abflusshindernis im Gangsystem kommen [44]. Ergänzend dazu lassen sich die Läsionen aufgrund immunhistochemischer Abfärbung und histologischen Kriterien in prognostisch relevante Untergruppen einteilen: intestinal, pankreatobiliär und onkozytär [35]. Diese Einteilung kann für weitere Analysen der klinisch-pathologischen Bedeutung der Variationen von IPMN verwendet werden [45] sowie zur Einschätzung des malignen Potentials [46]. Hierbei spielt die Expression der Muzine Muc1,2 und 5AC sowie des intestinalen Transkriptionsfaktors Cdx2 eine Rolle [47, 48].

Muzine sind Glykoproteine auf der Oberfläche von Epithelzellen. Dort spielen sie eine wichtige Rolle bei der Interaktion zwischen Zelle und Umgebung [49]. Dabei wird zwischen membrangebundenen (Muc1), sekretorischen (Muc2, Muc5AC) Proteinen und Glykoproteinen ohne entsprechende Klassifikation (Muc6) unterschieden. Bei Muc 6 wird eine Schutzfunktion der Epitheloberfläche gegenüber schädlichen Expositionen vermutet [50]. Cdx2 ist ein Tumorsuppressor, der maßgeblich die intestinale Differenzierung bestimmt [47]. Eine Expression von Muc 5 liegt bei allen IPMN-Läsionen vor [51].

Das intestinale IPMN exprimiert vornehmlich Muc 2 und Cdx2, Muc 1 fällt negativ aus [47]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 88%, was durch die bessere Prognose für kolloidale Karzinome begründet ist, zu welchem sich intestinale Subtypen meist entwickeln [47, 52, 53]. (Tab. 1)

Beim pankreatobiliären Typ steht die Expression von Cdx2 und Muc1 im Vordergrund; Muc 2 kommt eher seltener vor [47]. Zudem kommt es in einem Großteil der Fälle zu einer invasiven Komponente in Form eines duktales Adenokarzinoms, was die schlechteste Prognose aller Subtypen erklärt [44, 53].

Die onkozytäre Form der IPMN tritt eher seltener auf [53]. Das charakteristische kribiforme Wachstumsmuster wird durch die verstreuten Becherzellen und die Muzin-enthaltenen Lumina gewährleistet [54, 55]. Eine Expression von Muc 1

und Muc 2 erfolgt nur fokal [35]. Zudem liegt hier eine Muc 6-Produktion vor [56]. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 84% [53]. (Tab. 1)

Eine IPMN vom Seitengangstyp kann auch einem histologischen Subtyp zugeordnet werden, welcher aufgrund der Ähnlichkeit zum Drüsenepithel im Magenantrum als gastraler Subtyp bezeichnet wird [44]. Der gastrale Typ (oder auch „Nulltyp“) fällt positiv für Muc 5AC und negativ für die anderen Marker aus [45, 47]. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei gastralen Subtypen liegen bei 94% am höchsten [53]. (Tab. 1)

Heterogene Gruppen, die Merkmale verschiedener Subtypen aufzeigen, lassen sich bisher noch nicht genau klassifizieren. Sie werden aber aufgrund der biologischen Potenz am ehesten mit der IPMN vom pankreatobiliären Typ verglichen [47, 57]. Insgesamt führt die Expression von Muc 1 zu einem deutlich aggressiveren Verlauf, wohingegen Muc 2 einen Marker für einen trägeren Verlauf darstellt [47, 58].

Lokalisation	Histologischer Subtyp	Muc 1	Muc 2	Muc5AC	Sonstige
Hauptgang	Intestinal	-	+	+	Cdx2
	Pankreatobiliär	+	-	+	Muc6
	Onkozytär	(+)	(+)	+	Muc6
Seitengang	Gastral	-	-	+	

Tabelle 1 Zusammenfassende Darstellung der histologischen Subtypen der IPMN Die Angabe in Positivität erfolgt nach Expression in min. 50% der untersuchten Läsionen. (Modifiziert nach [36, 47]) Eine Angabe in Klammer bezieht sich auf die fokale Expression eines Faktors [35].

Ein Großteil der Patienten mit IPMN ist asymptomatisch [59]. Dennoch können unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit oder Gelbsucht auftreten [42, 60]. Zudem zeigt ein Teil der Patienten Symptome einer chronischen Pankreatitis. Zurückzuführen ist diese Symptomatik

wahrscheinlich auf eine passagere Verlegung des Lumens durch ein zähes Sekret, welches vom Tumor produziert werden kann [57, 61]. Dieser Mechanismus könnte auch für das Auftreten von akuten Pankreatitiden denkbar sein [30]. Im Moment wird eine akute Pankreatitis bei ungefähr einem Drittel der Patient beobachtet [62]. Ein Auftreten der Symptome schon Jahre vor der Diagnosestellung ist hierbei auch nicht unüblich [60]. Zudem treten Symptome insbesondere bei Hauptgangs- und gemischten IMPNs auf [42].

Da sich aber Patienten mit zystischen Läsionen oftmals asymptomatisch präsentieren [63], werden radiologische Veränderungen häufig zufällig detektiert [64]. Eine Diagnosestellung erfolgt dann, neben Klinik und Anamnese, besonders durch den Nachweis von morphologischen Veränderungen, welche mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden können [65].

1.2 Diagnostische Verfahren in der Darstellung einer IPMN

Um die Gefahr der Fehldiagnose zu minimieren werden unterschiedliche diagnostischen Verfahren eingesetzt, um die zystischen Läsionen zu differenzieren. Hierzu zählen neben der EUS, CT und MRT-Diagnostik auch die MRCP, ERCP und Feinnadel-Aspiration [40, 66].

Die Hauptgangs-IPMN stellt sich als segmentale oder diffuse Aufweitung des Ductus pancreaticus dar, welche eine Größe von 5mm überschreitet. Sonstige Ursachen einer Obstruktion dürfen nicht vorliegen [67]. Eine Dilatation von 5 bis 9mm gilt dabei bereits als „besorgniserregend“ [67, 68]. Ein Durchmesser von über 10mm wird dann als „Hochrisikomerkmal“ eingestuft. Eine Seitengangs-IPMN fällt durch Zysten auf, die 5mm überschreiten und zudem mit dem Hauptgang kommunizieren [67]. Neben der Größe spielen auch andere Faktoren eine Rolle. So gehören neben der Dilatation des Hauptganges (5-9mm) auch das Vorliegen muraler Knoten, verdickte oder KM-anreichernde Zystenwände, Kalibersprünge mit folgender Pankreasatrophie und eine Lymphadenopathie zu weiteren „besorgniserregenden Kriterien“. Weitere

„Hochrisikostigmata“ sind das Vorliegen eines obstruktiven Ikterus sowie KM-anreichernde solide Prozesse. Zur Einschätzung einer zystischen Raumforderung und des damit einhergehenden therapeutischen Prozedere können folgende bildgebende Verfahren eingesetzt werden [67].

Dabei stellt die kontrastmittelverstärkte Multidetektor CT häufig die Untersuchungsmethode der Wahl dar [69]. Bei der IPMN lässt sich im CT eine diffuse Erweiterung des Pankreasganges feststellen. Hinzu kommen muzinöse Füllungsdefekte sowie traubenförmige zystische Raumforderungen [61]. Mit einem Dünnschicht-CT lässt sich bei IPMN auch die Verbindung zwischen den zystischen Läsionen und dem Pankreasgangsystem nachweisen [65].

Durch den hohen Weichteilkontrast im MRT kann die Binnenarchitektur von zystischen Läsionen dargestellt werden [30]. Dabei kennzeichnet sich die IPMN durch Anhäufung von polylobulierten, kleinen Zysten. Diese sind durch Septen voneinander getrennt, besitzen aber einen Anschluss an das Pankreasgangsystem. Hierbei ist die Anfertigung eines MRCPs sehr hilfreich, weil dadurch die Kommunikation zwischen den Zysten und dem Ductus pancreaticus dargestellt werden kann [70]. Zudem ist die MRCP dem CT bei der Charakterisierung zystischer Läsionen deutlich überlegen [71].

Des Weiteren kann auch eine Untersuchung mittels ERCP erfolgen. Hierbei ist eine direkte Inspektion sowie eine Gewebeentnahme möglich [72]. Typischerweise können eine weite Papille mit Muzinsekretion und Fülldefekten im insgesamt erweiterten Pankreasgang dargestellt werden [73]. Trotzdem sollte eine ERCP nicht routinemäßig durchgeführt werden [67], da dieses invasive Verfahren zu Komplikationen wie akuten Pankreatitiden führen kann [74]. Zudem können andere Verfahren, wie die MRT mit MRCP, ebenfalls ein detailliertes Bild des Pankreasgangsystems erstellen und sind zudem sensitiver in der Darstellung muraler Knoten [61, 75].



Abbildung 2: MRCP: Das Bild zeigt eine IPMN mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas auf Höhe BWK1. Das Bild wurde durch das Institut für Radiologie der Universität Tübingen zur Verfügung gestellt.

Die Sonographie ist ein sicheres bildgebendes Verfahren, das ohne Strahlenbelastung hilfreich ist zwischen soliden und zystischen Läsionen zu unterscheiden. Aufgrund von Überlagerungen durch Fettgewebe oder Darmanteile ist eine vollständige Übersicht über das Pankreasgewebe nur bedingt möglich, weshalb die Sonographie nicht das Mittel der Wahl zur weiteren Differenzierung bestehender Pankreasläsionen ist [64]. Deshalb wird hierbei die endoskopische Sonographie (EUS) bevorzugt. Aufgrund der Nähe zur Magenhinterwand lassen sich der Pankreaskopf und –korpus mit diesem Verfahren gut darstellen. Dadurch können auch kleine zystische Läsionen detektiert werden. Die EUS wird besonders zur Detektion von muralen Knoten oder Tumorinvasion und zur Abgrenzung maligner Charakteristika genutzt [76]. Typischerweise lassen sich bei der IPMN ein papilläres Wachstum in den Pankreasgängen finden. Zudem spricht ein deutlich erweiterter Pankreasgang in der EUS für eine Hauptgangs-IPMN [61]. Endoskopisch wegweisend kann dabei eine Muzin-entleerende Papille (sog. Fischmaul-Papille) dargestellt

werden [77]. Zusätzlich kann eine Feinnadelaspiration von Zystenflüssigkeit zur Analyse von zytologischen und laborchemischen Untersuchungen mit niedriger Komplikationsrate durchgeführt werden [61, 65]. Neben der zytologischen Untersuchung werden auch Tumormarker wie CEA, CA19-9 und der Amylase-Gehalt in der Zystenflüssigkeit bestimmt [78].

Von den im Zysteninhalt untersuchten Proteinen ist CEA ein präziser Indikator und wird oftmals auch routinemäßig bestimmt [79]. CEA kann hierbei als Marker zur Unterscheidung zwischen muzinösen Zysten mit malignen Potential (MCN oder IPMN) und nicht muzinösen benignen Zysten (Pseudozysten) dienen [80]. Ein CEA-Gehalt von über 192ng/ml ist richtungsweisend für eine muzinöse Entität [81]. Als Indikator für eine maligne Entartung der IPMN steht ein CEA-Wert von über 110ng/ml sowie ein CA72-4 von >40U/ml [82, 83].

Prinzipiell sprechen hohe intrazystische Konzentrationen von Amylase für einen Ganganschluss der Läsion. Neben den Pankreaspseudozysten ist die IPMN die einzige zystische Läsion, bei der ebenfalls eine Kommunikation zum Pankreasgangsystem besteht [84]. So kann ein Amylase-Wert von <250 U/L in der Zystenflüssigkeit die Entität der Pseudozysten als mögliche Differentialdiagnose praktisch ausschließen [85]. Des Weiteren erklärt sich damit die erhöhte Amylase-Konzentration bei der IPMN [86, 87].

Das Carbohydrat Antigen 19-9 ist eigentlich der typische Tumormarker des Pankreaskarzinoms [88]. Doch auch eine besonders hohe Konzentration von CA19-9 (<8000 U/ml) kann zusammen mit dem Tumormarker CEA bei der Abgrenzung zu anderen muzinösen Zysten hilfreich sein [89].

Zusammenfassend unterscheidet sich die Zystenflüssigkeit bei einer IPMN von anderen Entitäten durch eine hohe Viskosität sowie einem erhöhten Gehalt an CEA und Amylase [79]. (Tab. 2)

Insgesamt ist die Diagnosestellung einer IPMN besonders sensitiv bei der MRCP (88%), gefolgt von der ERCP (68%) und der CT (42%). Die Sonographie ist zur Diagnosefindung mit einer Sensitivität von 10% nicht geeignet [90].

1.3 Progression zum duktalem Adenokarzinom

Molekulargenetische Untersuchungen von IPMNs zeigen eine Reihe von genetischen Alterationen, abhängig vom Grad der Dysplasie und Invasivität, welche auch bei der Pathogenese des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas eine Rolle spielen [91-93]. So ist die KRAS-Mutation häufig im duktalem Adenokarzinom zu finden [94]. Ebenso wurden aktivierte KRAS-Mutationen gefunden, welche analog zum Grad der Dysplasie der IPMN mit ansteigender Häufigkeit auftreten und deshalb als ein entscheidender Faktor in der Entstehung der Läsion betrachtet werden [92, 95]. Im Tiermodell führte eine Überexpression des Wachstumsfaktors TGF α zusammen mit aktivierten KRAS-Mutationen zu IPMN-ähnlichen Läsionen und später zum duktalem Adenokarzinom [96]. Weitere Ansätze hinsichtlich der Progression beziehen sich auf die Telomerase-Expression oder Verlust des Tumorsuppressorgens p53 [95, 97].

1.4 Weitere zystische Raumforderungen des Pankreas

Zystische Läsionen des Pankreas werden oftmals als Zufallsbefund, aber mit zunehmender Häufigkeit entdeckt [87]. Die häufigste zystische Raumforderung ist die Pankreaspseudozyste [25, 98]. Davon abgrenzbar sind die primären zystischen Neoplasien. Zu diesen relevanten Läsionen gehören neben der IPMN auch die seröse zystische Neoplasie (SZN) und die muzinöse zystische Neoplasie (MZN). Um eine Abgrenzung der Pankreaspseudozyste zu anderen Entitäten zu ermöglichen, sind Kenntnisse über die typischen Lokalisationen, Epidemiologie, sowie des histologischen und bildmorphologischen Aufbaus nötig [99]. Zudem unterscheiden sich die verschiedenen Läsionen deutlich von ihrem malignen Potential, sodass eine korrekte Differenzierung von großer Bedeutung beim therapeutischen Vorgehen ist [100].

1.4.1 Pankreaspseudozysten

Pseudozysten sind erworbene Hohlräume ohne epitheliale Auskleidung [101]. Besonders häufig treten Pankreaspseudozysten im Rahmen von akuten und chronischen Pankreatitiden, aber auch infolge von Traumata, auf [102]. Die Wand der Pseudozysten besteht aus fibrotischem Material oder Granulationsgewebe [103]. Die Wand umschließt einen oftmals nekrotischen oder hämorrhagischen Inhalt, welcher mit Pankreasenzymen durchsetzt ist [103, 104]. Um eine Abgrenzung von anderen Läsionen zu ermöglichen, kann eine Untersuchung der Zystenflüssigkeit sinnvoll sein. Bei den Pseudozysten ist die Viskosität des Sekrets vermindert [105], die Konzentration der Amylase erhöht [106]. In der Bildgebung zeigen sich einzelne Zysten ohne Septierungen oder feste Anteile [64]. Eine Lokalisationspräferenz ist nicht zu erkennen [99]. Zudem können typische Zeichen einer Pankreatitis, wie irreguläre Verkalkungen oder Erweiterungen des Pankreasganges, die Diagnose einer Pseudozyste erhärten [107, 108]. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen zystischen Läsionen kann eine oftmals bestehende Gangkommunikation herangezogen werden [109]. Zudem kann die häufige Assoziation zu Pankreatitiden wegweisend sein [108]. Denn beim Nachweis einer Pankreaspseudozyste ohne entsprechende Klinik sollte immer weitere Diagnostik durchgeführt werden [99, 104], da anders als andere zystische Läsionen Pankreaspseudozysten kein malignes Potential besitzen [110]. Zu den typischen Komplikationen gehören Stenosierungen der Magen-Darm-Passage, Blutungen und Gefäßkompressionen [111]. Insgesamt zählen die Pankreaspseudozysten zu den häufigsten zystischen Veränderungen des Pankreasgewebes [112, 113].

1.4.2 Muzinöse zystische Neoplasie

Die muzinös zystische Neoplasie (MCN) stellt mit 10% die zweithäufigste Gruppe der zystischen dukталen Neoplasien dar [114]. Charakteristisch ist ein Stroma vom ovariellen Typ und die fehlende Kommunikation zum Pankreasgangsystem. Des Weiteren ist das Auftreten fast ausschließlich bei Frauen im mittleren Lebensalter beobachtet worden und tritt bevorzugt in der Pankreasschwanzregion auf [23, 84, 115]. Die Patienten leiden häufig unter Symptomen wie Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Zudem werden die MCN als potentiell maligne eingestuft, sodass eine chirurgische Resektion erfolgen sollte [116]. Besonders schwierig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung vor allem zur Seitengangs-IPMN [40]. Neben dem typischen Stroma und der fehlenden Gangkommunikation, werden auch die Geschlechterverteilung und Lokalisation zur Differenzierung genutzt [115]. Die immunhistochemische Untersuchung ergibt für nichtinvasive MCN ein positives Ergebnis für Muc5AC und ein negatives für Muc1; nur in Fällen einer invasiven Läsion gibt es zusätzlich eine Muc1-Expression [117]. Makroskopisch besitzt der Tumor eine glatte Oberfläche mit einer fibrösen Pseudokapsel, welche Verkalkungen enthalten kann [118].

1.4.3 Serös-zystische Neoplasie

Die serös-zystischen Neoplasien machen 10 bis 20% aller zystischen Läsionen aus [44]. Insgesamt betreffen die SCN zum Großteil Frauen, präsentieren sich asymptomatisch und sind deshalb oftmals Zufallsbefunde. Die typische Lokalisation ist der Pankreaskopf oder –schwanzbereich. Zudem ist eine maligne Entartung dieser Läsion eine Rarität [114, 119]. Die SCN werden in weitere drei wichtige Subtypen unterteilt [25]. Neben dem häufigen serös-mikrozystischen Adenom (SMA) werden auch noch das serös-oligozystische Adenom (SOIA) sowie das von-Hippel-Lindau-assoziierte Adenom unterschieden [25]. Typischerweise liegen beim mikrozystischen Subtyp einzelne gut umschriebene Raumforderungen vor, die aus kleinen Zysten gebildet werden und zentral eine sternförmige Narbe besitzen. Die zentrale

Narbe, sowie die gute Abgrenzungsmöglichkeit fehlen beim SOIA [35]. Zudem kommt diese Unterform häufiger im männlichen Geschlecht auf [120]. Zystische Läsionen, die mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom auftreten, sind meist diffus im gesamten Pankreasgewebe verteilt [118]. Jede Unterform der SCN ist durch seröses Epithel gekennzeichnet. Des Weiteren liegt eine Positivität für Muc 1 und Muc 6 vor [120, 121]. Bei einer Zystenpunktion sind die SCN durch ein klares Sekret gekennzeichnet, welches niedrige Konzentrationen von Amylase und CEA aufweist [77, 114].

1.4.4 Solide pseudopapilläre Neoplasie

Die seltene solide pseudopapilläre Neoplasie des Pankreas (SPN) zeigt sich fast ausschließlich im weiblichen Geschlecht, insbesondere bei Frauen um das 30. Lebensjahr [122]. Ein Großteil der Raumforderung besteht aus soliden Komponenten, die häufig durch eine Pseudokapsel begrenzt wird und damit auch gut abgrenzbar vom Umgebungsgewebe ist. Aufgrund zentral gelegener hämorrhagischer Nekrosen und makroskopisch auffallenden blutgefüllter Hohlräume in der eigentlich soliden Tumormatrix, wird diese Entität zu den zystischen Läsionen gezählt. Eine Lokalisationspräferenz ist nicht bekannt [35, 99, 123]. Insgesamt ist das maligne Potential der SPN als niedrig einzustufen [124]. Im Gegensatz zu anderen zystischen Läsionen besteht eine immunhistochemische Positivität für Vimentin oder NSE; dies konnte jedoch nicht für CEA nachgewiesen werden [35].

In nachfolgender Tabelle (Tab. 2) werden bestimmte Kennzeichen oben behandelte zystische Läsionen nochmals zusammengefasst:

	Pseudo- zysten	SCN	MCN	IPMN	SPN
Geschlechterverteilung	F<M	F>M	F>M	F<M	F>M
Altersdurchschnitt (Jahre)	30-50	70	40-50	60-70	30
Gangkommunikation	Möglich	Nein	Nein	Ja	Nein
Häufigste Lokalisation im Pankreas	Ubiquitär	Schwanz	Korpus/ Schwanz	Kopf	Korpus/ Schwanz
Analyse der Zystenflüssigkeit	Viskosität↓ Lipase ↓ Amylase ↑ CEA ↑/↔	Viskosität↓ CEA ↓ CA19-9 ↓ Amylase ↓	Viskosität↑ CEA ↑ CA19-9 ↑ Amylase ↓	Viskosität↑ CEA ↑ Amylase ↑	Amylase↓ CEA ↓

Tabelle 2: Kennzeichen der häufigsten zystischen Läsionen im Pankreas: Punkte 1-4 angelehnt nach [100]; Punkt 5 nach [65, 79].

1.5 Allgemeine Therapie einer IPMN

Ist eine Differenzierung der zystischen Läsion durch bildgebende und invasive Verfahren erfolgt, entscheidet die jeweilige Entität das weitere therapeutische Vorgehen [67]. Die Richtlinien zum therapeutischen Vorgehen im Falle einer IPMN haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert [125]. Zu Beginn galt eine Unterscheidung in Haupt- und Seitengangsformen nur als morphologisches Unterscheidungskriterium. Erst Ende der 90er Jahre gab es erste Untersuchungen bezüglich des biologischen Verhaltens der Subtypen [126, 127]. Mit der Konsensuskonferenz von 2006 (Sendai) wurden dann erste Richtlinien zum Management der IPMN, auch hinsichtlich der verschiedenen Unterformen, verfasst [40]. 2012 wurden diese durch weitere Diagnostik bei Risikofaktoren sowie durch Vorgehen bei Hochrisikostigmata ergänzt. In

Tabelle 3 werden kritische Merkmale und besonders risikoreiche Kennzeichen in der entsprechenden Leitlinie benannt [67]:

„besorgniserregende Kriterien“	„Hochrisikostigmata“
Zystendurchmesser > 30mm	Erweiterung des Ductus pancreaticus > 10mm
Verdickte oder Kontrastmittel-anreichernde Zystenwände	Intramurale Knoten mit Kontrastmittelanreicherung
Erweiterung des Ductus pancreaticus von 5 – 9 mm	Obstruktive Cholestase (durch zystische Pankreaskopfläsion)
Lymphadenopathie	
Intramurale Knoten ohne Kontrastmittelanreicherung	
Abrupte Kaliberschwankungen des Ductus pancreaticus mit distaler Atrophie des Pankreasgewebes	
Pankreatitis*	

Tabelle 3: Kriterien der „International Consensus Guidelines“ [67]:*mögliche chirurgische Indikation zur Symptomlinderung.

Angesichts des höheren Risikos für Invasivität und der damit verminderten Überlebenszeit wird eine chirurgische Resektion der MD-IPMNs bei Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand angestrebt [34, 67]. Lediglich eine Hauptgangsbeteiligung mit einer Erweiterung des Ganges von 5-9mm ohne weitere Auffälligkeiten kann im Verlauf beobachtet werden. Ziel der Operation ist eine R0-Resektion der Raumforderung. In diesem Sinne kommen mehrere Operationsverfahren in Betracht [67]. Neben der klassischen OP nach Whipple-Kausch (partielle Duodenopankreatomie) und der OP nach Traverso-Longmire (pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie) steht auch die

totale Pankreatektomie zur Verfügung, abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Befundes [68, 128]. In vielen Fällen wird eine partielle Resektion angestrebt, bei ausgedehnten Befunden kann jedoch eine totale Entfernung des Pankreas mit Splenektomie nötig sein [68, 129]. Bei Indikation zur Resektion sollte gemäß den Leitlinien für exokrine Pankreastumore auch eine systematische Lymphadenektomie erfolgen [40, 61, 130]. Intraoperativ ist die Anfertigung eines Schnellschnittuntersuchung des Schnittrandes, sowie die Anfertigung eines Gefrierschnittes empfohlen [67].

Eine Schnellschnittuntersuchung besitzt aufgrund der hohen Übereinstimmungsrate zur endgültigen Histologie einen hohen Stellenwert [131]. Bei weiterhin bestehender Manifestation mit IPMN sollte das Resektionsausmaß ausgedehnt werden, eventuell sollte auch eine totale Pankreasresektion erwogen werden, um das Erreichen eines negativen Schnittrandes zu ermöglichen [40, 67, 132]. Eine präoperative Aufklärung hinsichtlich einer möglichen Ausdehnung des Operationsgebietes sollte daher immer erfolgen, insbesondere muss auf die folgende exokrine und endokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüsenfunktion und postoperative Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Fistelbildungen) hingewiesen werden [67, 129, 133]. Die postoperative Mortalität in spezialisierten Zentren ist gering [134].

Während bei der Therapie bei Beteiligung des Hauptganges oder beim gemischten Typ eine übereinstimmende Meinung herrscht, ist das therapeutische Management bei IPMN mit Beteiligung der Seitenäste umstrittener [135]. Gemäß den Sendai-Kriterien können Seitengangs-IPMNs mit einer Größe von weniger als 30mm, fehlendem bildmorphologischen Nachweis von Risikobefunden und fehlender Symptomatik auch konservativ behandelt werden [40]. Neuere Studien belegen jedoch, dass auch BD-IPMN, die zuvor als unauffällig eingestuft werden, maligne Entartungen aufweisen können [136]. Diese Erkenntnisse wurden in die International Consensus Guidelines von 2012 aufgenommen. Demnach sollte eine Indikation zur Resektion individuell getroffen werden. Hierbei sollte dem Alter eine besondere Bedeutung zukommen: Bei Patienten bis zum 65. Lebensjahr sollten aufgrund des

Malignitätsrisikos eine Operation bei einer unauffälligen Zysten > 2cm erwogen werden, während bei älteren Betroffenen auch größere Läsionen noch beobachtet werden können [67]. Zudem stellen die gut detektierbaren intramuralen Knoten einen Risikofaktor für eine maligne Entartung dar, wohingegen die Größe und Lage der Läsion eine untergeordnete Rolle spielen [75, 137, 138]. Die Empfehlungen im therapeutischen Management von solitären Läsionen entspricht den Empfehlungen für multifokale Läsionen, da bisher keine Unterschiede in der malignen Entartung aufgefallen sind [67, 139].

Wenn die zystische Läsion nicht chirurgisch reseziert wird, sollte eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung, abhängig vom Zystendurchmesser, erfolgen. Für Zysten ohne kritische oder risikoreiche Merkmale gilt folgendes Schema für Patienten, bei denen man sich primär gegen eine Operation entschieden hat [67]:

- Zystengröße <1cm: CT/MRT in 2-3 Jahren
- Zystengröße 1-2cm: CT/MRT jährlich, bei stetigen Befunden sind nach 2 Jahren längere Intervalle möglich
- Zystengröße 2-3cm: EUS in 3-6 Monaten, später längere Intervalle mit MRT und EUS
- Zystengröße >3cm: MRT und EUS im Wechsel alle 3 – 6 Monate

Sollten während der Verlaufskontrolle oben genannte Risikofaktoren auftreten, wird bei operablen Patienten eine chirurgische Therapie empfohlen. Falls eine Operation aufgrund des Patientenzustandes oder des Patientenwunsches abgelehnt wird, sollte eine Verlaufskontrolle mit Bildgebung alle 3 – 9 Monate erfolgen [67]. Eine engmaschige Kontrolle scheint besonders hinsichtlich der Größenprogredienz sinnvoll zu sein, da Läsionen mit einem Wachstum von 2mm pro Jahr ein höheres malignes Potential besitzen [140].

Die Nachkontrolle nach chirurgischer Resektion wird durch den histologischen Befund des Resektats bestimmt. Falls eine vollständige Entfernung der zystischen Läsion nicht möglich ist, erfolgt eine Kontrolle gemäß dem Algorithmus der Patienten ohne operativen Eingriff. Eine Verlaufsbeobachtung

nach 2 und 5 Jahren wird bei Patienten empfohlen bei einem Resektionsrand ohne dysplastische Veränderung und fehlendem Nachweis von IPMN im Restgewebe. Bei anderen Konstellationen wie Dysplasien verschiedenen Grades gibt es keine einheitliche Vorgabe. Eine engmaschige Kontrolle 1 bis 2-mal pro Jahr mit MRCP ist hierbei indiziert. Kürzere Untersuchungsintervalle sollten im Falle von Symptomen oder radiologischen Befunden durchgeführt werden [67, 141].

Bei Patienten mit BD-IPMN sollte im Rahmen der Verlaufskontrolle nicht nur die Beurteilung von Zystenveränderungen stattfinden, sondern auch das restliche Pankreasgewebe auf Veränderungen hin untersucht werden. Neue Erkenntnisse gehen davon aus, dass es hierbei zu einem erhöhten Risiko für ein PC an anderen Stellen gibt [142].

1.6 Prognose

Zusammenfassend besitzt die IPMN eine bessere Prognose als das PC [34]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit liegt bei Patienten mit nicht-invasiver IPMN bei 77%, bei invasiver Beteiligung bei 43% [29]. Eine präoperative Unterscheidung bezüglich invasiven oder nicht-invasiven Läsionen ist derzeit nicht möglich, lediglich Symptome wie Ikterus oder Diabetes können auf ein invasives Verhaltensmuster hindeuten [131]. Auch das Rezidivrisiko der IPMN ist nicht zu unterschätzen und ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben dem Grad der Dysplasie und Invasivität ist auch der histologische Subtyp von entscheidender Bedeutung. Vor diesem Hintergrund kommt der Nachsorge und der Verlaufskontrolle einer IPMN eine besondere Bedeutung zu [143].

2. Zielsetzung der Studie

Aufgrund der verbesserten Diagnostik werden intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Die Bildgebung ist auch ein entscheidender Faktor in der Therapieentscheidung der IPMN. Unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien, wie Lokalisation, Geschlecht, Alter und klinischer Symptomatik wird die weitere Therapie der Patienten entschieden. Klare Therapierichtlinien orientieren sich an Läsionsgröße, Hauptgangbeteiligung oder eindeutiger klinischer Symptomatik. Problematisch wird es allerdings bei Patienten, welche nicht unter diese Kriterien fallen.

Ziel dieser Arbeit ist es prädiktive Risikofaktoren zu eruieren, welche eine maligne Entartung der Läsion nach sich ziehen und einen Vergleich mit den bisherigen Literaturergebnissen zu erheben. Anhand von retrospektiven Daten werden unter anderem Alter, Geschlecht, Lokalisation, Symptomatik und Diagnostik einer IPMN analysiert. Folgende Fragstellungen sollte im Rahmen der Untersuchung geklärt werden:

1. Welche Altersgruppen sind betroffen und wie ist die Geschlechterverteilung?
2. Welche Symptomatik liegt zum Diagnosezeitpunkt vor und gibt es eine Korrelation zum späteren Verlauf der Läsion?
3. Wie sieht die Verteilung in Haupt- und Seitengangbeteiligung aus?
4. Welche Verfahren zur Bildgebung sind bei den Patienten genutzt worden?
5. Können die Laborwerte zur Vorhersage der Malignität genutzt werden?
6. Gibt es Kriterien, welche auf eine maligne Transformation hindeuten können?
7. Können aus der Literatur gängige Risikofaktoren auf das bestehende Patientenkollektiv übertragen werden?

3. Patienten und Methoden

Diese retrospektive Studie wurde in der Medizinischen Klinik I und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie der Universität Tübingen durchgeführt.

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten ausgewählt, die von Oktober 2005 bis Juni 2012 die radiologische Diagnose einer IPMN erhalten hatten.

Über das im Klinikum Tübingen eingesetzte SAP-System konnten die entsprechenden Patientenakten retrospektiv eingesehen werden und auf die unten angeführten Variablen hin überprüft werden.

Es wurden 91 Patienten in die Studie einbezogen. Zu den Einschlusskriterien gehörten:

- ❖ Radiologische Verdachtsdiagnose einer IPMN
- ❖ Pathologische Diagnose einer IPMN
- ❖ Pankreastumore auf dem Boden einer IPMN

3.1.1 Definierung der Fallgruppen

Das gesamte Patientenkollektiv wurde anhand der verschiedenen Krankheitsverläufe in entsprechende Fallgruppen aufgeteilt.

- ❖ IPMN: Die größte Gruppe (n=79) besteht aus Patienten, bei welchen im untersuchten Zeitraum die Diagnose einer IPMN gestellt worden ist. Eine maligne Transformation des Tumors lag nicht vor.

- ❖ IPMN + PC: Diese Fallgruppe (n=6) ist definiert durch eine Progression der IPMN zu einem Pankreaskarzinom im Untersuchungszeitraum.
- ❖ PC (IPMN): Bei den Betroffenen (n=6) wurde ein Pankreaskarzinom diagnostiziert. Der pathologischen Differenzierung des Karzinoms zufolge resultierte das Karzinom aus einer IPMN.

3.2 Diagnostik

Zur Stellung einer Verdachtsdiagnose oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen wurde am Patientenkollektiv mindestens eine der folgenden radiologischen Diagnostiken eingesetzt:

- ❖ Sonographie
- ❖ CT
- ❖ MRT
- ❖ ERCP
- ❖ MRCP
- ❖ Endosonographie

3.3 Methodik

Die Patientenakten wurden auf die vorher bestimmten Kriterien hin untersucht und in entsprechenden Variablen in Microsoft Excel© übertragen. Nach der Datenerhebung wurden die Variablen in das SPSS System exportiert. Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Statistical Software Version 22 für Windows (SPSS GmbH, München, Deutschland).

Es wurden vorwiegend deskriptive statistische Methoden zur Analyse der Variablen verwendet. Kategoriale Variablen wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Zur deskriptiven Statistik wurde der Median, die 25. Perzentile und 75. Perzentile bestimmt. Zur Berechnung einer

Normalverteilung wurde aufgrund der geringen Fallzahl des Patientenkollektivs neben der Überprüfung durch ein Histogramm auch der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Weitere Analysen in Bezug auf Laborwerte oder anamnestische Merkmale (hinsichtlich Signifikanz) werden aufgrund der geringen Fallzahl einzelner Gruppen mit dafür geeigneten Testverfahren angegeben. Eine Signifikanzmessung erfolgte nur zwischen der Fallgruppe (IPMN) und (IPMN+PC) zur Eruiierung signifikanter Risikofaktoren einer Progression. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgelegt. Bei signifikanten Variablen wurde zudem die Stärke des Zusammenhanges ermittelt. Da es sich bei den betroffenen Variablen um nominalskalierte Daten handelt, wurde der Kontingenzkoeffizient dazu verwendet. Dieser misst die Stärke eines Zusammenhanges, wobei die Richtung der Wirkungsweise nicht erfasst wird. Das Zusammenhangsmaß C kann hierbei Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch oder durch entsprechenden Abbildungen (Boxplot, Säulendiagramm) dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Darstellung des Patientenkollektivs

4.1.1 Geschlechterverteilung

Im Gesamtkollektiv erkrankten 35 Frauen (38,5 %) und 61 Männer (61,5%) im Untersuchungszeitraum (Tab. 4). Bei entsprechender Aufteilung anhand der verschiedenen Krankheitsbilder ergibt sich folgende Darstellung:

			IPMN	IPMN+PC	PC(IPMN)	Gesamt
Geschlecht	Weiblich	Absolut	33	1	1	35
		Relativ	41,8%	16,7%	16,7%	38,5%
	Männlich	Absolut	46	5	5	56
		Relativ	58,2%	83,3%	83,3%	61,5%
Gesamt		Absolut	79	6	6	91

Tabelle 4: Die zweite und dritte Zeile zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten der weiblichen Patienten in den Fallgruppen, bezogen auf die jeweilige Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe vierte und siebte Spalte. In Zeile vier und fünf die Beschreibung analog für männliche Patienten vorgenommen. In Zeile sechs wird die absolute Größe der Fallgruppen in ihrer Gesamtheit, ohne Rücksicht auf das Geschlecht, dargestellt.

4.1.2 Entartungswahrscheinlichkeit anhand des Geschlechts

Das Gesamtkollektiv bestand aus 35 Frauen (38,5 %) und 61 Männer (61,5%).

In allen aufgeführten Gruppen war der Anteil der männlichen Patienten deutlich höher gegenüber den weiblichen Patienten. Bei der IPMN liegt der Frauenanteil aber mit 41,8% deutlich höher als bei den Karzinom-Patientinnen mit jeweils 16,7%. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden ($p=0,27$).

4.1.3 Statistiken zur Altersverteilung

Der Altersmedian lag bei Diagnosestellung insgesamt bei 69 Jahren. Dabei erkrankten die Patienten zwischen dem 41. und dem 90. Lebensjahr. (Tab. 5)

	Anzahl	Median (Alter in Jahren)
IPMN	79	70 (41 – 90)
IPMN + PC	6	67 (55-75)
PC (IPMN)	6	68,5 (58-79)
Gesamt	91	69 (41 – 90)

Tabelle 5: Die zweite Spalte zeigt die Anzahl (n) der Patienten, die dritte Spalte den Altersmedian und die Altersspanne der Patientengruppe, in Abhängigkeit der jeweiligen Diagnose (Zeilen zwei bis vier) an. Die Merkmale des Gesamtkollektivs sind in der fünften Zeile dargestellt.

Den höchsten Altersdurchschnitt besitzen die Patienten mit einer IPMN mit 70 Jahren, gefolgt von den PC Patienten, dessen Grundlage die IPMN darstellt, mit 68,5 Jahren. (Abb. 3) Der Altersmedian bei den progressierten Karzinome lag mit 67 Jahren deutlich unter dem insgesamten Durchschnitt. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht gefunden ($p=0,59$).

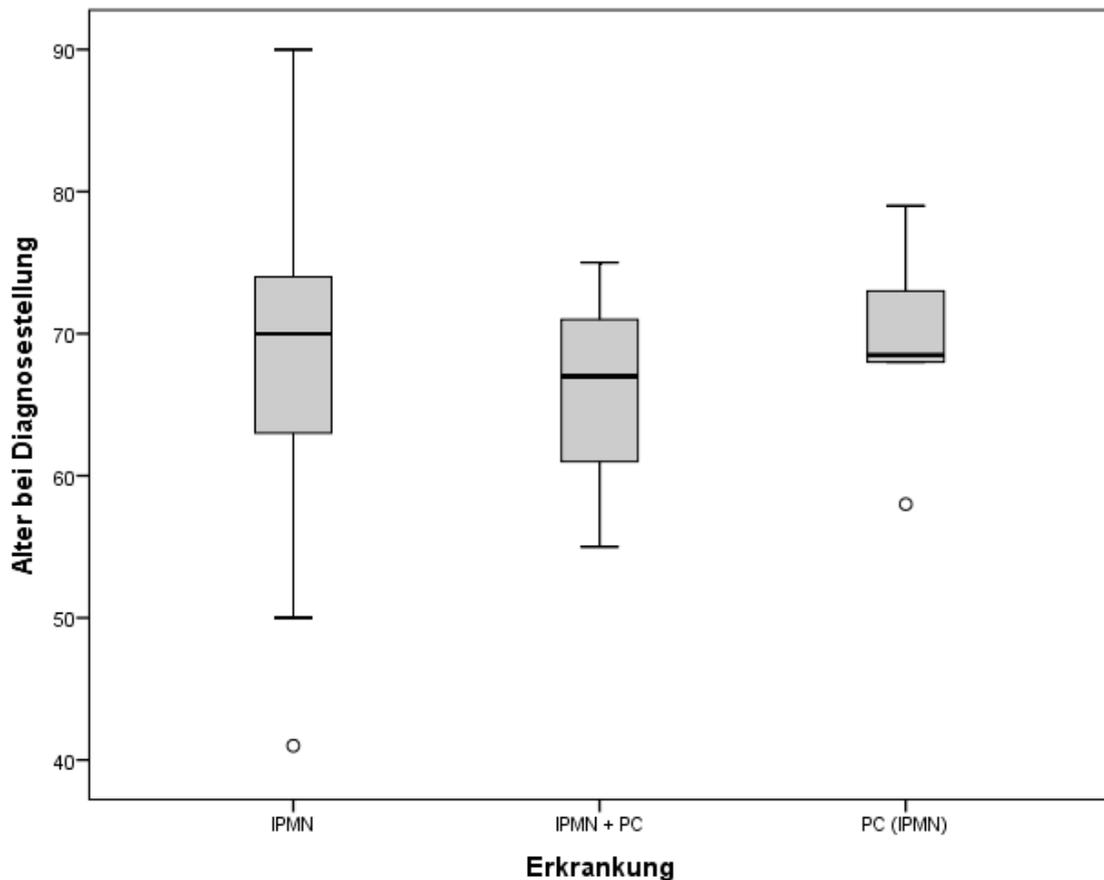


Abbildung 3 Graphische Darstellung der Altersverteilung. Die y-Achse zeigt das absolute Alter der Patienten in Jahren. Die x-Achse unterteilt die Patienten anhand der Krankheitsbilder in drei Fallgruppen. Sichtbar ist, dass die Patienten mit der Progression zum PC insgesamt den jüngsten Altersmedian aufweist. Die größte Altersspannweite liegt bei Patienten mit einer IPMN vor (41 bis 90 Jahre).

4.1.4 Statistiken des Body-Maß-Index

Der Body-Maß-Index lag insgesamt bei einem Durchschnitt von 24,2 kg/m². (Tab. 6) Dabei reichten die Werte von 16,1 bis 35,7 kg/m². Den höchsten medianen BMI besaßen Patienten mit einer IPMN (24,5 kg/m²). Einen deutlich geringeren medianen BMI besaßen Patienten mit einem PC auf dem Boden einer IPMN (21,3 kg/m²) und einem progressierten PC (22,9 kg/m²). (Abb. 4) Die Differenzen zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (p=0,27).

Erkrankung	Anzahl	Median (kg/m ²)	25. Perzentile	75. Perzentile
IPMN	75	24,5	22,4	27,7
IPMN + PC	6	21,3	19,7	27,0
PC (IPMN)	6	22,9	20,7	25,1
Gesamt	87	24,2		

Tabelle 6: Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (zweite Spalte), der mediane BMI (dritte Spalte) mit 25. und 75. Perzentile des medianen BMI (vierte und fünfte Spalte) in Relation zur der jeweiligen Diagnose der Fallgruppen (zweite bis fünfte Zeile).

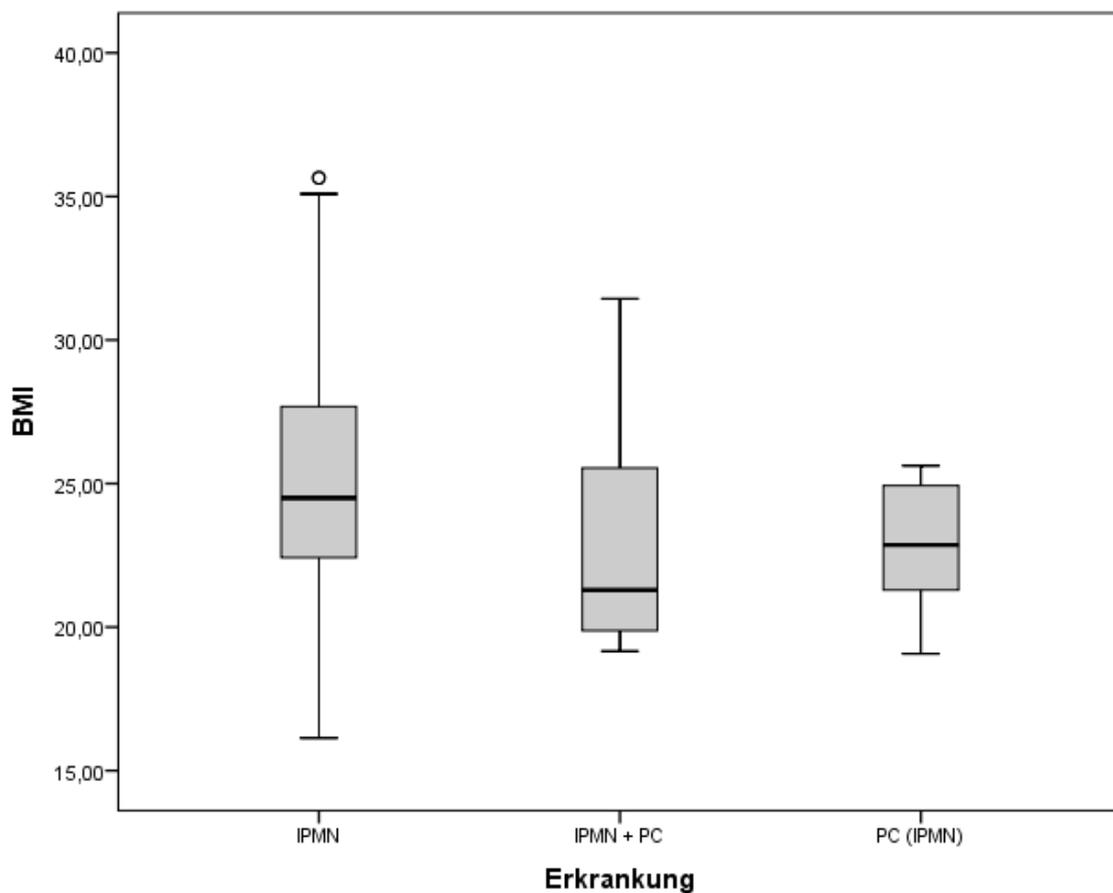


Abbildung 4 Darstellung der Gewichtsverteilung anhand eines Boxplots. Die y-Achse zeigt den Body-Mass-Index (kg/m²). Die x-Achse teilt die Patienten in drei Fallgruppen auf. (n = 87)

4.2 Statistik zur Darstellung der Läsion

4.2.1 Statistiken zur Lokalisation

Bei der Verteilung der Läsionen stellt in allen Kategorien das Caput des Pankreas die Hauptlokalisation dar und macht insgesamt 56% aus. (Tab. 7) Bei Patienten mit Karzinomerkrankung, resultierend aus einer IPMN, trat die Läsion jeweils zu 66,7% im Caput auf. Bei 8,8% aller Patienten ist das Auftreten einer Läsion auf mehr als einen Pankreasabschnitt ausgedehnt. Das gesamte Pankreas ist mit 6,6% insgesamt eine seltene Manifestationsform für das Patientenkollektiv. (Abb. 5) Bei 5,5% aller Patienten wurde zur Lokalisation keine Angabe gemacht. Signifikante Differenzen konnten nicht nachgewiesen werden ($p=0,50$).

	IPMN	IPMN + PC	PC (IPMN)	Gesamt
Keine Angabe	4 (5,1%)	0	1 (16,7%)	5 (5,5%)
Caput	43 (54,4%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)	51 (56,0%)
Corpus	10 (12,7%)	2 (33,3%)	0	12 (13,2%)
Cauda	9 (11,4%)	0	0	9 (9,9%)
>1	7 (8,9%)	0	1 (16,7%)	8 (8,8%)
Lokalisation				
Pankreas	6 (7,6%)	0	0	6 (6,6%)
Gesamt	79 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	91 (100%)

Tabelle 7: In den Zeilen zwei bis sieben sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Lokalisationsorte beschrieben, aufgeteilt auf die drei Diagnosegruppen. In der fünften Spalte sind absolute und relative Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt.

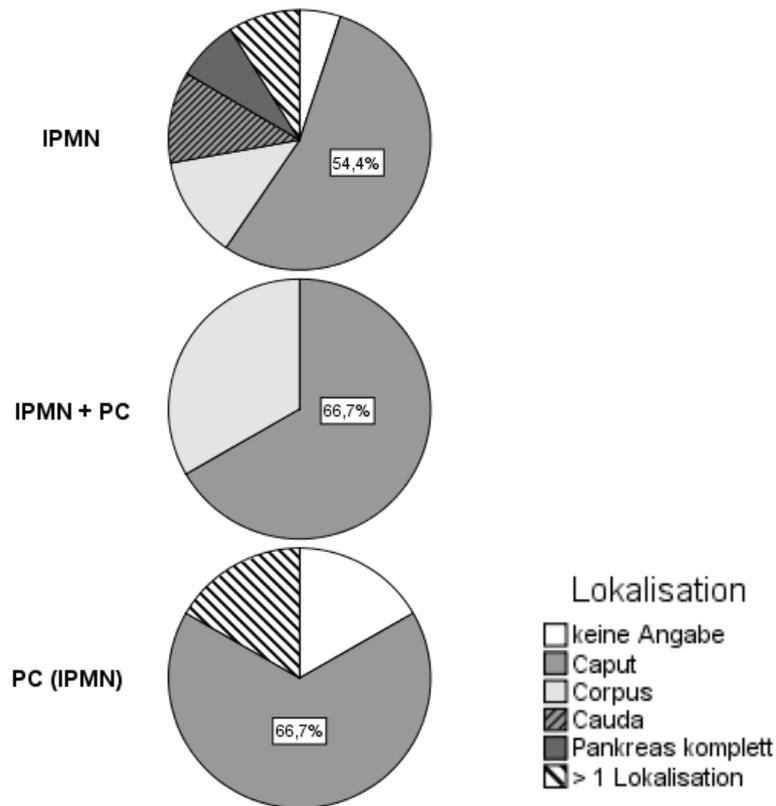


Abbildung 5: Die einzelnen Tortendiagramme stellen jeweils eine Patientengruppe dar. Der Lokalisationsort, der den größten Anteil am Diagramm ausmacht, wird durch den jeweiligen relativen Wert ergänzt. (n = 79).

4.2.2 Statistiken zu Läsionsausmaßen

Bezogen auf die Breite lag der Zentralwert bei 14,5 mm bei Diagnosestellung. Patienten mit einer IPMN-Läsion zeigten den geringsten Median von 14,00 mm. (Tab. 8) Mit 23,00 mm liegt der Median der Karzinom-Patienten, basierend auf einer IPMN, am höchsten. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p=0,63$).

Erkrankung	Median	Anzahl der Patienten
IPMN	14,00	60
IPMN+PC	16,00	6
PC (IPMN)	23,00	2

Gesamt	18,37	68
---------------	--------------	-----------

Tabelle 8: Angabe der medianen Breite der Läsion (zweite Spalte) in Bezug auf die entsprechende Fallgruppe (zweite bis fünfte Zeile). Die dritte Spalte zeigt die Patientenzahl, bei der die Läsionsbreite beschrieben wurde.

4.2.3 Statistiken zur Gangverteilung

Die Beteiligung des Seitengangs konnte bei 40,7% aller Erkrankten beobachtet werden und stellt die größte Gruppe der angegebenen Beteiligungen dar. Der Mischtyp trat nur bei einem Patienten auf und machte insgesamt 1,1% aus. Bei 52,7% wurde die Gangbeteiligung nicht genau angegeben. (Tab. 9)

Bei dem IPMN-Patientenkollektiv wurde bei 41,8% eine signifikante Beteiligung des Seitengangs angegeben ($p=0,01$). Der Zusammenhang zwischen den Variablen wird mit einem Kontingenzkoeffizient von 0,48 angegeben, was auf einen mittleren bis stärkeren Zusammenhang hindeutet. Bei der Hälfte der Patientengruppe mit einem PC im Verlauf bestand eine Beteiligung des Hauptganges. (Abb. 6)

Gangart	IPMN	IPMN + PC	PC (IPMN)	Gesamt
Hauptgang	2 (2,5%)	3 (50,0%)	0	5 (5,5%)
Seitengang	33 (41,8%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	37 (40,7%)
Mischtyp	1 (1,3%)	0	0	1 (1,1%)
Keine Angabe	43 (54,4%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	48 (52,7%)
Gesamt	79 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	91 (100%)

Tabelle 9: In der zweiten bis fünften Zeile sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Gangbeteiligung der einzelnen Patientengruppen (Spalte zwei bis vier) dargestellt. In der fünften Spalte der gesamte Anteil der entsprechenden Lokalisation an allen Patienten dargestellt, unabhängig von der Zugehörigkeit der jeweiligen Fallgruppe.

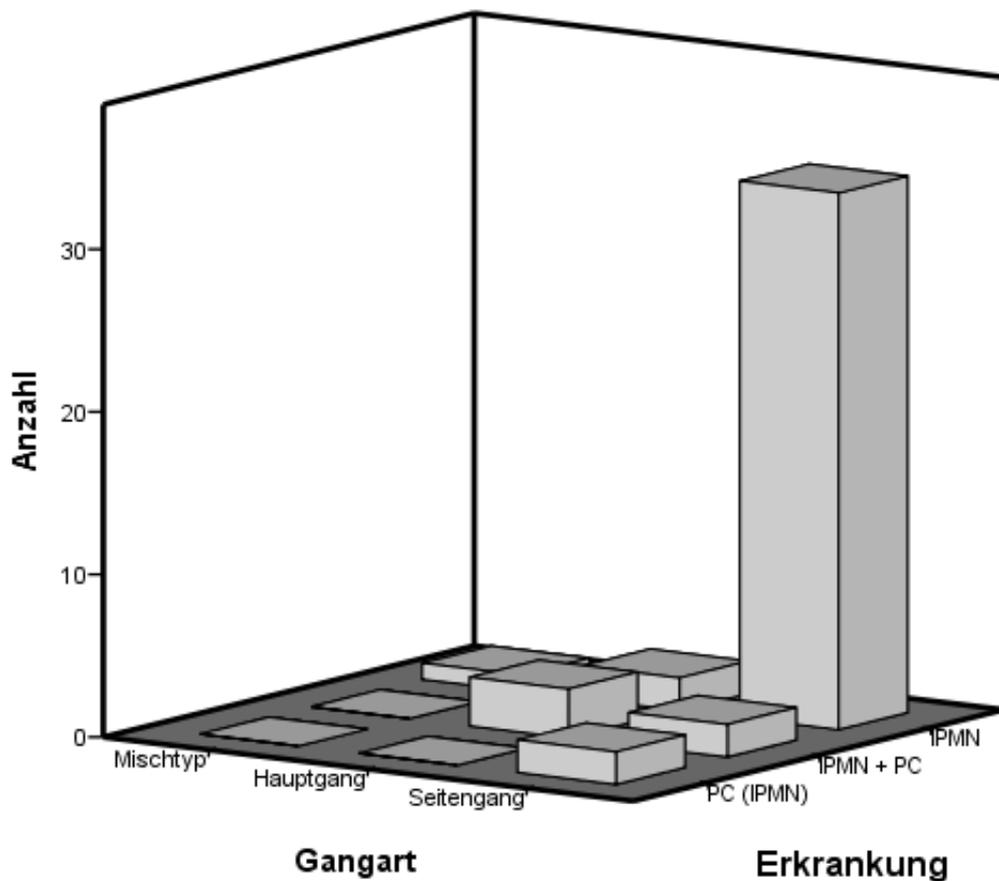


Abbildung 6: Die y-Achse des Balkendiagramms zeigt die absolute Anzahl der Gangbeteiligung. Eine Aufteilung erfolgt durch die Lokalisation (x-Achse) und Fallgruppe (z-Achse). Die Patienten ohne Beschreibung der Gangbeteiligung wurden nicht in das Diagramm mit einbezogen. (n = 43)

4.3 Statistiken zur bildgebenden Darstellung

Zur Stellung der Erstdiagnose wurden verschiedene Verfahren zur Darstellung der Pankreasläsionen verwendet. Hierbei wurde am häufigsten die Computertomographie eingesetzt (82,4%). (Tab. 10) Seltener wurden Verfahren wie die ERCP (11,0%) und die Endosonographie (24,2%) bei Erstvorstellung genutzt, um pathologische Veränderungen am Pankreas festzustellen.

	Anzahl	Relative Häufigkeit
Sonographie	58	63,7%

EUS	22	24,2%
CT	75	82,4%
MRT	47	51,6%
MRCP	38	41,8%
ERCP	10	11,0%

Tabelle 10: Dargestellt ist die absolute Anzahl (zweite Spalte) an untersuchten Patienten sowie die relative Häufigkeit der Untersuchungsmethoden (dritte Spalte) in Abhängigkeit der eingesetzten Untersuchungsmethode (Zeilen zwei bis sieben).

4.4 Darstellung des Nikotinabusus der Patienten

Zur Darstellung des Nikotinabusus wurden mehrere Variablen erstellt und über die Dauer des Konsums und die jeweiligen Packungsjahre definiert.

Raucher: Personen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aktiv Tabak rauchen. Die definierte Mindestdosis wurde mit fünf Packungsjahren angegeben. Dieser Parameter bezieht sich auf den Konsum von Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen. Patienten, die innerhalb der letzten zwei Jahre noch aktiv geraucht haben und einen Konsum von mehr als fünf Packungsjahren aufweisen, werden ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt.

Ex-Raucher: Dazu zählen alle Patienten, die seit mehr als zwei Jahren nicht mehr aktiv rauchen und davor bei mindestens fünf Packungsjahren lagen.

Nicht-Raucher: Personen, die in ihrem gesamten Leben nicht mehr als ein halbes Jahr geraucht haben oder den Wert von fünf Packungsjahren unterschreiten.

Bei 76 Patienten konnte der Raucherstatus anamnestisch erhoben werden. Insgesamt 40% aller Raucher entwickelten ein PC, das auf eine IPMN zurückzuführen ist, was damit die häufigste Diagnose in dieser Patientengruppe ausmacht. Ähnlich verhält es sich in der Gruppe mit ehemaligen Nikotinkonsum. Hiervon betroffen sind ebenfalls 40% der PC-Patienten, basierend auf einer

IPMN. Etwa die Hälfte aller Patienten mit IPMN sind Nichtraucher. Bei einem Drittel dieser Patientengruppe handelt es sich um ehemalige Raucher. (Tab. 11)

Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs ist die Hälfte aller Patienten Nichtraucher, ungefähr ein Drittel gibt einen Nikotinabusus in der Vergangenheit an. Signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden ($p=0,48$).

	Nicht-Raucher	Raucher	Ex-Raucher
IPMN	52,3%	15,4%	32,3%
IPMN + PC	50,0%	33,3%	16,7%
PC (IPMN)	20,0%	40,0%	40,0%
<i>Raucherstatus</i>	50,0%	18,4%	31,6%
<i>des Kollektivs</i>			

Tabelle 11: Dargestellt ist die relative Anzahl an Nicht-Rauchern (zweite Spalte), Rauchern (dritte Spalte) und ehemaligen Rauchern (vierte Spalte) in Bezug auf die Zugehörigkeit, analog zur Patientengruppe. Die fünfte Zeile beschreibt den relativen Anteil aller Patienten bezogen auf den Raucherstatus.

4.5 Darstellung des Alkoholabusus

Zur Erstellung einer Einteilung des Alkoholgebrauchs im Alltag der Patienten wurden folgende Variablen festgelegt:

Ein „Alkoholmissbrauch“ lag vor, bei Patienten, die mindestens fünf Mal pro Woche Alkohol konsumieren, wobei die Menge des Alkohols und die Getränkeart keine Bedeutung hatten. Dieser Konsum musste seit mindestens einem Jahr bestehen.

Der „gelegentliche Alkoholkonsum“ wurde für Personen festgelegt, die seit einem Jahr weniger als fünf Mal pro Woche Alkohol trinken.

Ein „Alkoholgebrauch in der Vorschichte“ beschreibt Patienten, die seit mehr als einem halben Jahr, aber weniger als ein Jahr, vollständig auf den Konsum

verzichten. Ausschlaggebend war nicht die zuvor konsumierte Menge oder Frequenz, sondern die zum Zeitpunkt der Bestimmung vorhandene Abstinenz.

Zur Kategorie „kein Alkoholgebrauch“ gehören alle Personen die seit mindestens einem Jahr keinen Alkohol trinken und auch in der Vorgeschichte niemals regelmäßig Alkohol konsumiert haben.

Die Aufteilung der Patienten erfolgte in den Kategorien „kein Alkoholgebrauch“, „gelegentlicher Alkoholkonsum“, „Alkoholmissbrauch“ und „Alkoholgebrauch in der Vorgeschichte“. Insgesamt konnte bei 77 Patienten der Alkoholkonsum eruiert werden. Bei 18,2% aller Patienten wurde ein Alkoholmissbrauch festgestellt. Bei jeweils 35,1% des gesamten Kollektivs wird entweder gelegentlicher oder kein Alkoholgebrauch angegeben. (Abb. 7)

Es geben 40% der Patienten mit einem PC auf dem Boden einer IPMN an, Alkohol in hohen Mengen zu konsumieren. Bei der Gruppe der IPMN-Patienten geben 39,4% an, keinen Alkohol zu trinken. Bei 13,6% dieser Patientengruppe kann ein Alkoholabusus in der Vorgeschichte eruiert werden.

Bei dem Patientenkollektiv mit der Progression zum PC wird mit 83,3% ein geringer Alkoholkonsum angegeben. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen einem bestehenden Alkoholkonsum und der Progression zum PC festgestellt werden. ($p=0,05$) Die Stärke eines Zusammenhangs der betreffenden Variablen ($C = 0,31$) wird als niedrig eingestuft.

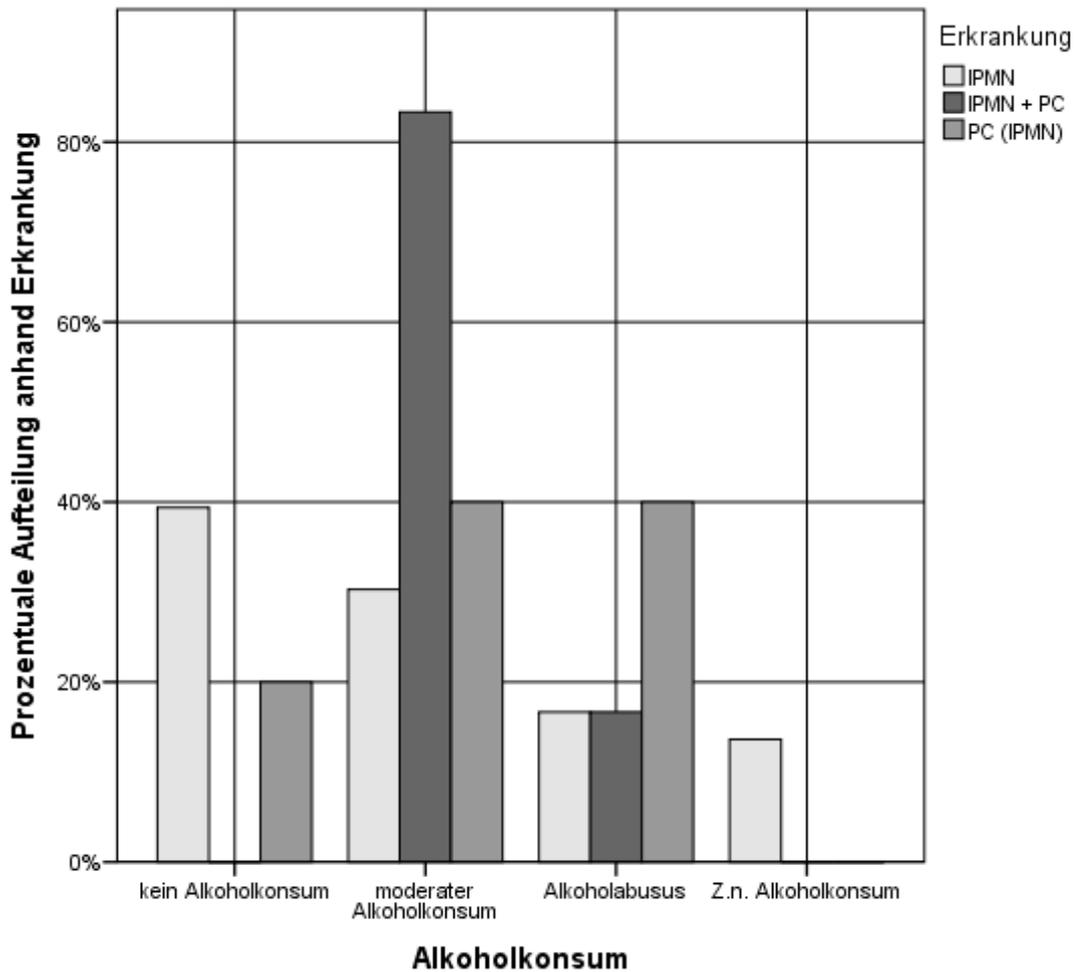


Abbildung 7: Balkendiagramm zur Darstellung des Alkoholkonsums in den Fallgruppen. Die y-Achse beschreibt den prozentualen Anteil innerhalb der einzelnen Gruppen. Die x-Achse unterteilt das Kollektiv anhand ihres Trinkverhaltens. (n=77) ($p=0,05$)

4.6 Statistik zu wichtigen Anamnese-Kriterien

Erhebungszeitpunkt war die Erstuntersuchung bei Befundstellung. Dabei wurden unter anderem Oberbauchbeschwerden, Diarrhö oder Ikterus mit einbezogen. Zusätzlich wurde in der Anamnese eine maligne Erkrankung und Diabetes mellitus erfragt.

4.6.1 Diabetes mellitus

Bei 78 Patienten konnte eine Anamnese bezüglich einer diabetischen Stoffwechsellage erhoben werden.

Bei 67,9% aller Patienten wird keine diabetische Grunderkrankung angegeben. 28,2% des gesamten Kollektivs sind an einem Diabetes mellitus Typ 2 und 1,3% an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt. (Abb. 8)

Bei Betrachtung der Fallgruppen litten Patienten mit der Progression zum Pankreaskarzinom zu 50% an einem Diabetes mellitus Typ 2 und nur 25,8% der IPMN-Patienten an dieser Erkrankung.

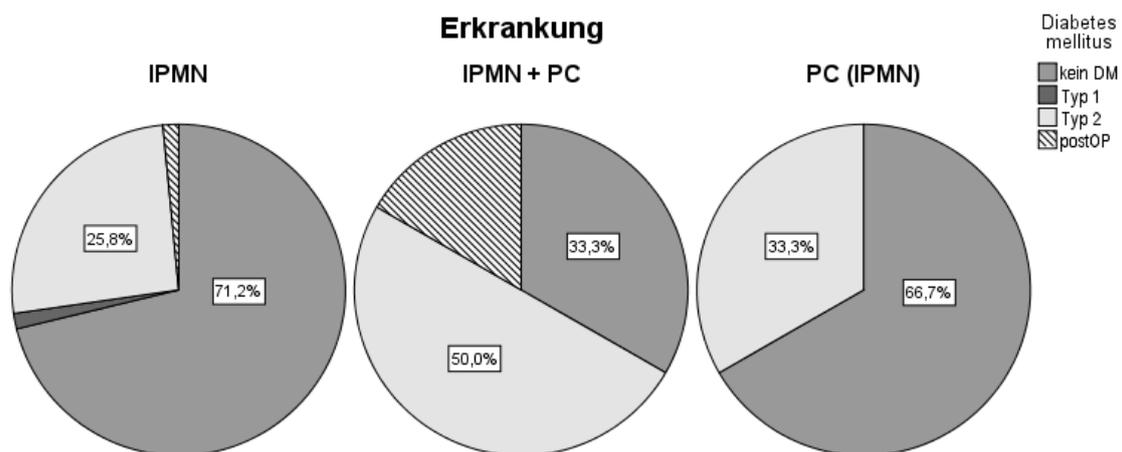


Abbildung 8: Tortendiagramm zur Darstellung eines Diabetes mellitus in den Fallgruppen. Die jeweiligen Diagramme beschreiben den Diabetes-Status innerhalb der Fallgruppen. Die beiden größten Anteile sind jeweils durch eine relative Prozentangabe innerhalb der Gruppe ergänzt. (n = 78) (p=0,265)

4.6.2 Pankreatitiden

Bei 71,0% aller Patienten wurde keine Entzündung des Pankreasgewebes angegeben. Bei jeweils 11,6% des gesamten Patientenguts konnte bei Diagnosestellung zusätzlich eine akute oder chronische Pankreatitis

nachgewiesen werden. Bei 5,8% der Patienten kann in der Vorgeschichte eine akute Pankreatitis nachgewiesen werden. (Tab. 12) Ein Drittel aller Patienten mit einer Progression zum PC und Patienten mit einem PC, dem IPMN zugrunde liegt, wiesen eine chronische Pankreatitis auf. Bei der zuletzt genannten Fallgruppe kann bei 16,7% eine akute Pankreatitis diagnostiziert werden.

Insgesamt kann bei 69 Patienten eine Anamnese dahingehend erhoben werden. Signifikante Differenzen konnten nicht nachgewiesen werden ($p=0,17$).

	Keine Pankreatitis	Akute Pankreatitis	Chronische Pankreatitis	Z.n. Pankreatitis
IPMN	75,4%	12,3%	7,0%	4,3%
IPMN+PC	66,7%	0%	33,3%	0%
PC (IPMN)	33,3%	16,7%	33,3%	1,4%
Gesamt	71,0%	11,6%	11,6%	5,8%

Tabelle 12: Die Zeilen zwei bis vier beschreiben den relativen Anteil an Patienten ohne Pankreatitis (zweite Spalte), mit akuter Pankreatitis (dritte Spalte), mit chronischer Pankreatitis (vierte Spalte) oder mit einer, in der Vergangenheit bereits durchgemachten Pankreatitis (fünfte Spalte), bezogen auf ihre Diagnose (zweite bis fünfte Zeile).

4.6.3 Maligne Erkrankungen

Der binäre Parameter „maligne Grunderkrankung“ wurde für alle Patienten als positiv definiert, die vor und nach Diagnosestellung zusätzlich an einem malignen Tumor erkrankt sind. Mit einbezogen wurden alle Patienten, unabhängig von Lokalisation und Ausdehnung. Ausgenommen wurden Personen, die im Rahmen der IPMN an einem PC leiden. Diese Patienten wurden in dieser Studie als eigene Fallgruppen behandelt.

Bei 86 Patienten konnten eine Anamnese bezüglich einer sekundären malignen Krebserkrankung in der Vorgeschichte erhoben werden. In den Fallgruppen des IPMN-Kollektivs kann bei 47,3% der Patienten ein Sekundärmalignom eruiert

werden. Bei zwei Drittel der weiteren Fallgruppen gab es kein weiteres Krebsleiden in der Vergangenheit.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv konnte bei 45,3% eine weitere maligne Erkrankung in der Anamnese festgestellt werden. Unter diesen Patienten (n= 39) befanden sich 17,9% aus dem gastrointestinalen Formenkreis, 23,1% urogenitale Tumore und 17,9% mit gynäkologischen Tumoren. Bei 15,4% der Betroffenen wiesen mindestens zwei maligne Grunderkrankungen auf. Aufgrund geringer Fallzahlen wurden Tumore aus anderen Formenkreisen unter sonstige Lokalisationen eingeordnet (12,8%). (p=0,755). Ein medianer Zeitraum von 12 Monaten lag zwischen der Erstdiagnose eines Malignoms und der später gestellten Verdachtsdiagnose der IPMN im gesamten Kollektiv (n=35). Bei insgesamt 12 Patienten fielen beide Diagnosestellungen in den gleichen Zeitraum. (Abb. 9)

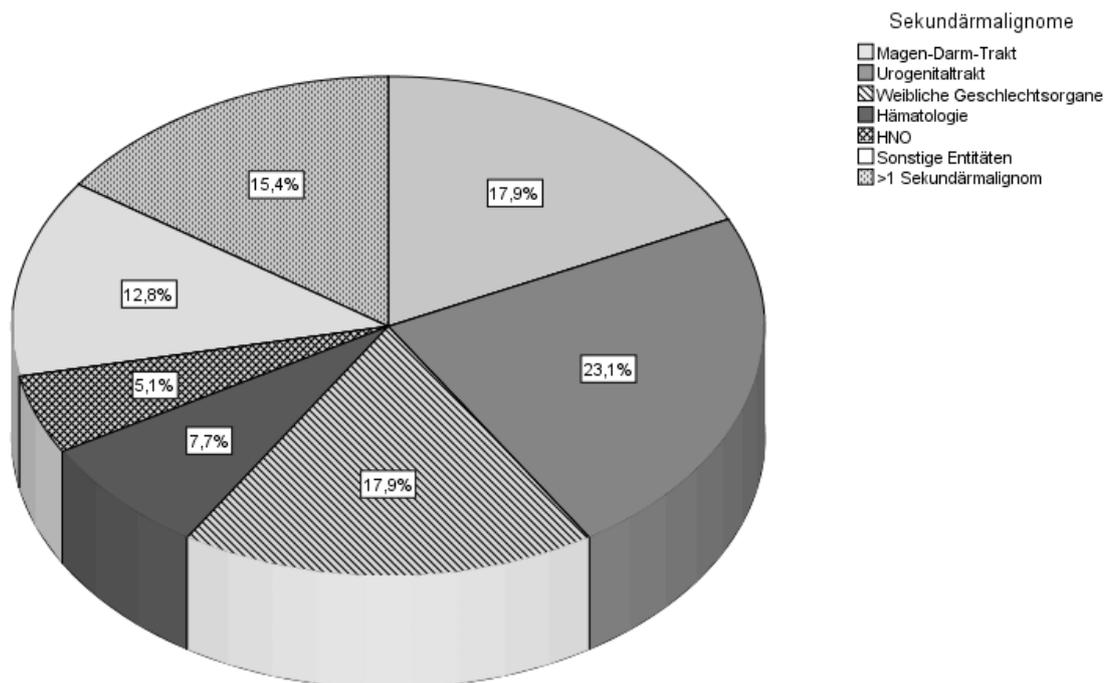


Abbildung 9: Tortendiagramm zur Darstellung der Lokalisation der Sekundärmalignome des gesamten Patientenkollektivs. Ergänzend sind die relativen Prozentangaben der unterschiedlichen Formenkreise aufgeführt. (n=39)

4.6.4 Ikterus

Bei der körperlichen Untersuchung bei Diagnosestellung konnte bei 70 Patienten eine Aussage bezüglich eines bestehenden Ikterus getroffen werden. Insgesamt bestand bei 15,7% aller Patienten ein Ikterus. Der mediane Bilirubinwert dieser Gruppe lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 3,8mg/dl. (Tab. 13)

Dabei kam es bei einem Drittel der Patienten mit einer Progression zum PC zu einem Ikterus. Auch bei der Hälfte der Fallgruppe mit einem PC, auf dem Boden einer IPMN, lag ein Ikterus bei Diagnosestellung vor. (Abb. 10) Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p=0,1$).

4.6.5 Gewichtsverluste

Ein Gewichtsverlust lag dann vor, wenn die Patienten ungewollt über 10% ihres Körpergewichts in den vergangenen sechs Monaten verloren haben, ohne Ernährung- oder Aktivitätsgrad verändert zu haben.

Ein ungewollter Gewichtsverlust wird bei 38,4% des gesamten Patientenkollektivs angegeben. Insgesamt 73 Patientenakten konnten ausgewertet werden. Ein Gewichtsverlust liegt bei etwa einem Drittel der Patienten mit IPMN vor und zu zwei Drittel bei Patienten mit späterer Progression. (Abb. 10) Alle Patienten die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem PC litten, geben einen Gewichtsverlust an. (Tab. 13)

4.6.6 Diarrhöen

Bei 72 Patienten kann eine Aussage bezüglich einer bestehenden Diarrhö im Zeitraum der Diagnosestellung gemacht werden. Insgesamt leiden 18,1% aller Patienten unter dieser Symptomatik. Bei der Fallgruppe der PC-Patienten, zurückgehend auf eine IPMN, beschrieben zwei Drittel eine länger bestehende Diarrhö. (Abb. 10) Die Patientengruppe mit einer IPMN berichtet in 13,3% der Fälle und die Gruppe der Patienten mit einer späteren Entartung in ein PC in 16,7% der Fälle von Diarrhöen. (Tab. 13)

4.6.7 Abdominale Schmerzen

Der Parameter „abdominale Beschwerden“ wurde in dieser Studie wie folgt definiert: Schmerzen, die sich im Bereich des Oberbauchs befinden, zum Diagnosezeitpunkt seit mindestens einem Monat bestehen und rezidivierend auftreten. Eine Assoziation mit einem Völle- oder Spannungsgefühl waren nicht obligat.

36,1% der Patienten berichteten über abdominale Schmerzen, gemäß den festgelegten Parameterdefinitionen. (Abb. 10) Diese fanden sich bei einem Drittel der Patienten mit IPMN und bei Patienten mit einer Progression im Verlauf. Bei der Hälfte der Patienten der Fallgruppe PC, auf dem Boden einer IPMN, bestehen ebenfalls die beschriebenen Schmerzen. (Tab. 13) Bei 72 Patienten kann hierzu eine Aussage getroffen werden.

4.6.8 Fieber

In der Kategorie „Fieber“ wurden alle Patienten erfasst, die rezidivierend Temperaturen über 38,5°C gemessen haben. Dieses Symptom musste mindestens ein Monat vor Diagnosestellung bestehen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in diesem Zeitraum fieberhafte Temperaturen im Rahmen von

Infekten angaben. Die Unterscheidung zwischen sublingualer, rektaler, aurikulärer oder axillarer Messung wurde nicht getroffen.

Nur bei 7% der 71 hierzu untersuchten Patienten konnte Fieber im Diagnosezeitraum festgestellt werden. Bei der Gruppe der PC-Patienten, mit pathologisch festgestellten IPMN, gaben 16,7% an im letzten Monat mehrfach unter fiebrigen Temperaturen gelitten zu haben. (Abb. 10) Bei der Gruppe des IPMN-Kollektivs handelt es sich nur um 6,8%. Keine der Patienten mit folgender Progression berichteten über Fieber in der letzten Zeit. (Tab. 13)

4.6.9 Nausea

Bei insgesamt 71 befragten Patienten konnte eine Aussage bezüglich auftretender Übelkeit gemacht werden. Im gesamten Patientenkollektiv wurde bei 15,5% der Patienten eine Nausea eruiert. (Abb. 10) Hierbei gaben die Fallgruppen der IPMN-Patienten und der PC-Patienten, basierend auf einer IPMN, in etwa 17% der Fälle eine bestehende Übelkeit an. Bei der Fallgruppe mit Progression zum Pankreaskarzinom wurde keine Übelkeit angegeben. (Tab. 13)

Symptomatik zum Diagnosezeitpunkt	IPMN	IPMN + PC	PC (IPMN)
Ikterus (n=70)	10,3%	33,3%	50,0%
Gewichtsverlust (n=73)	29,5%	66,7%	100%
Diarrhö (n=72)	13,3%	16,7%	66,7%
Schmerzen (n=72)	35,0%	33,3%	50,0%
Fieber (n=71)	6,8%	0%	16,7%
Nausea (n=71)	16,9%	0%	16,7%

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Symptome zum Diagnosezeitpunkt t0. Die Zeilen zwei bis sechs stellen den prozentualen Anteil der bestehenden Symptomatik innerhalb der jeweiligen Fallgruppe (Spalte zwei bis vier) dar.

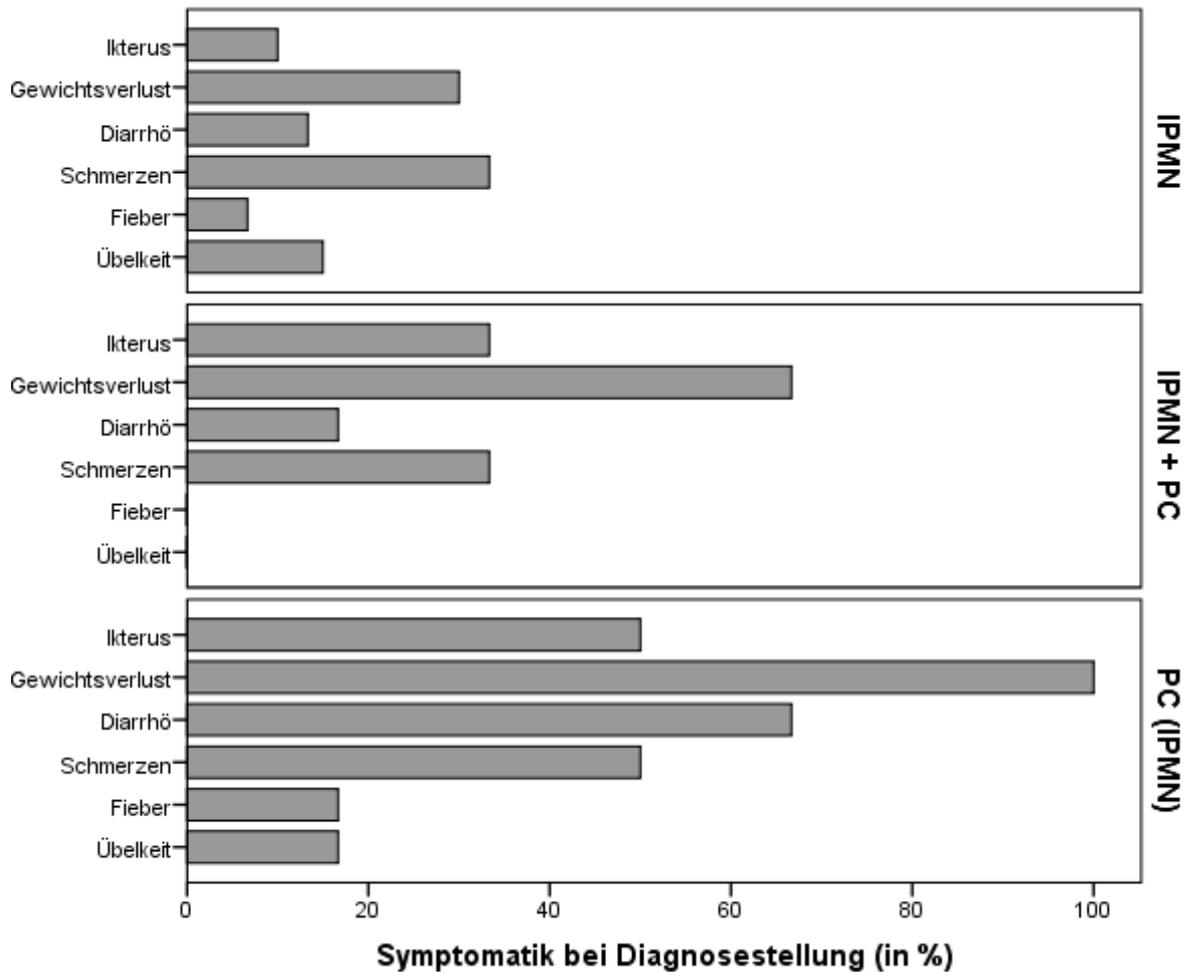


Abbildung 10: Balkendiagramme zur Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten (y-Achse), die zum Diagnosezeitpunkt von einem Symptom berichten (x-Achse). Insgesamt sind drei Diagramme dargestellt, welche die Symptome einer Patientengruppe beschreiben.

4.7 Laborwerte

Die Laborwerte wurden zu festgelegten Zeitpunkten festgestellt. Diese wurden definiert als:

- ❖ 12 Monate bis 6 Monate vor Diagnosestellung (v_2)
- ❖ 6 Monate bis 3 Monate vor Diagnosestellung (v_1)
- ❖ Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0)
- ❖ 3 Monate bis 6 Monate nach Diagnosestellung (t_1)

- ❖ 6 Monate bis 12 Monate nach Diagnosestellung (t_2)

Die Laborwerten CRP, Bilirubin, Amylase und Leukozyten wurden bei operativer Behandlung zu weiteren Zeitpunkten bestimmt:

- ❖ 1 Tag vor der OP
- ❖ 1 Tag nach der OP
- ❖ Entlassungstag

4.7.1 Referenzwerte und Maßeinheiten

Die Parameter wurden über die Referenzwerte des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt. Nachfolgend sind die entsprechenden Referenzwerte und die zugehörigen Maßeinheiten aufgelistet: (Tab. 14)

Bezeichnung	Abkürzung	Dimension	Referenzwert
Leukozyten		1000/ μ l	4000 – 9500
C-reaktives Protein	CRP	mg/dl	< 0,5
Bilirubin (gesamt)		mg/dl	< 1,1
Glutamat-Pyruvat- Transaminase	GPT	U/l	< 50
Glutamat-Oxalacetat- Transaminase	GOT	U/l	< 50
Gamma-Glutamyl- Transferase	γ – GT	U/l	< 60
Alkalische Phosphatase	AP	U/l	40 – 130
Pankreas-Amylase		U/l	< 53
Lipase		U/l	< 60
Carzinomembryonales Antigen	CEA	μ g/l	< 5
Carbohydrate-Antigen	CA 19-9	kU/l	< 37

19-9**Glukose** (venös, nicht nüchtern)

mg/dl

< 140

Tabelle 14: Die Spalte eins enthält die Bezeichnungen der jeweiligen Laborparameter mit entsprechender Abkürzung (Spalte zwei). Des Weiteren folgen die Angabe der Dimension (Spalte drei) und die Referenzwerte (Spalte vier).

4.7.2 Leukozyten im zeitlichen Verlauf

Die mediane Konzentration an Leukozyten im Blut lag bei der Fallgruppe der IPMN-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (t_0) bei 6380/ μ l bei einer Spannweite von 15640/ μ l. Im zeitlichen Verlauf konnte keine bedeutende Änderung des Ausgangswertes festgestellt werden. (Tab. 15)

Bei den Patienten mit Progression zum PC wurde insgesamt der höchste Median von 8730/ μ l verzeichnet. Zum Zeitpunkt t_1 gab es eine Minderung des Zentralwertes auf 7100/ μ l. Das Patientenkollektiv der PC-Patienten, bedingt durch eine IPMN, hatte einen etwas geringeren medianen Wert von 7765/ μ l, bei dem zum späteren Zeitpunkt eine leichte Abnahme auf 7680/ μ l festgestellt werden konnte. Ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt t_0 ($p=0,867$) oder t_1 ($p=0,064$) konnte nicht gefunden werden.

	Minimum	Median	Maximum	Absolute
	[1/ μ l]	[1/ μ l]	[1/ μ l]	Patientenanzahl
IPMN (t_0)	2700	6380	18340	41
IPMN (t_1)	1390	6350	17310	41
IPMN + PC (t_0)	7000	8730	12500	5
IPMN + PC (t_1)	6660	7100	8490	5
PC(IPMN)(t_0)	4990	7765	12570	6
PC(IPMN)(t_1)	6800	7680	13040	6

Tabelle 15: Die Zeilen zwei bis sieben zeigen die Leukozytenkonzentration im Serum der entsprechenden Fallgruppe im zeitlichen Verlauf t_0 und t_1 , anhand des minimalen Wertes (Spalte zwei), des Medianes (Spalte drei) und des Maximums (Spalte vier). Die untersuchte Patientenzahl ist in Spalte 5 dargestellt.

4.7.3 C – reaktives Protein in zeitlicher Abfolge

Das CRP wurde bei der IPMN-Patientengruppe bei Diagnosestellung (t_0) mit einem medianen Wert von 0,89 mg/dl gemessen. Die Spannweite lag dabei bei 12,54 mg/dl. Zum Zeitpunkt t_1 hat sich der Median auf 0,49 mg/dl verringert. Ähnlich verhält es sich mit der Spannweite die auf 9,31 mg/dl absinkt. Das Patientenkollektiv der PCs lag bei einem Median von 0,64 mg/dl, der sich im zeitlichen Verlauf auf 1,39 mg/dl steigerte. Die Spannweite hat sich in zeitlicher Abfolge von 2,43 mg/d auf 9,28 mg/dl erhöht. Das Krankheitsbild des PCs, auf dem Boden einer IPMN, wies zunächst einen medianen CRP-Wert von 0,13 mg/dl auf, der später auf einen Wert von 2,23 mg/dl anstieg. Ein signifikanter Zusammenhang konnte weder für den Zeitpunkt t_0 ($p=0,69$) noch für t_1 ($p=0,06$) nachgewiesen werden. (Tab. 16)

	Minimum [mg/dl]	Median [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Absolute Anzahl
IPMN (t_0)	0,01	0,89	12,54	25
IPMN (t_1)	0,01	0,49	9,32	25
IPMN + PC(t_0)	0,05	0,64	2,48	3
IPMN + PC(t_1)	0,02	1,39	9,30	3
PC(IPMN)(t_0)	0,12	0,13	0,14	2
PC(IPMN)(t_1)	0,11	2,23	4,34	2

Tabelle 16: In der zweiten bis siebten Zeile sind die verschiedenen Fallgruppen in zeitlicher Abfolge t_0 und t_1 mit den jeweiligen CRP-Werten abgebildet. Die Einteilung erfolgte anhand des minimalen Wertes (Spalte zwei), des Medianes (Spalte drei) und des maximalen Wertes (Spalte vier). Die fünfte Spalte stellt die absolute Patientenzahl dar.

4.7.4 Bilirubin (gesamt) mit Entwicklungsverlauf

Der mediane Bilirubin-Wert lag bei der Patientengruppe mit einer IPMN zu beiden gemessenen Zeitpunkten bei 0,60 mg/dl. Im Kollektiv der Patienten mit

einer zeitlichen Entwicklung zum PC wurde bei Diagnosestellung ein Median von 0,60 mg/dl festgestellt. Bei erneuter Messung (t_1) ist dieser Wert auf 0,40 mg/dl abgesunken. PC-Patienten, resultierend aus einer IPMN, lagen zum Zeitpunkt t_0 bei einem Median von 0,95 mg/dl, der sich zum Zeitpunkt t_1 auf 0,65 mg/dl gesenkt hat. Ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt t_0 ($p=0,09$) oder t_1 ($p=0,54$) konnte nicht gefunden werden.

4.7.5 GPT – Messung zum Diagnosezeitpunkt

Bei 57 Patienten der Fallgruppe IPMN wurde der GPT-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gemessen. Dieser lag bei einem medianen Wert von 27 U/l. Die Spannweite erstreckte sich zwischen einem Wert von 10 U/l bis 348 U/l. Bei der gesamten Patientengruppe mit einer Progression zum Pankreaskarzinom wurde ein Median von 53,5 U/l festgestellt. Bei allen Patienten des Kollektivs PC mit zugrunde liegender IPMN wurde ein medianer GPT-Wert von 59 U/l gemessen.

4.7.6 GOT – Messung zum Diagnosezeitpunkt

Bei IPMN-Patienten konnte ein Median von 28 U/l ermittelt werden. Dieser Wert wurde durch 50 Patienten dieser Fallgruppe ermittelt. Die Gruppengröße der weiteren Gruppen lag bei jeweils 5 Patienten. Der mediane GOT-Wert, der im Verlauf entstandenen PC-Patienten, lag bei 54 U/l. Den höchsten Median besaß das Kollektiv der PC-Patienten, basierend auf einer IPMN, mit 65 U/l.

4.7.7 γ -GT im zeitlichen Verlauf

Bei 38 Patienten im Patientenkollektiv mit einer IPMN wurde der Laborwert γ -GT im zeitlichen Verlauf der Erkrankung bestimmt. Der Median lag in dieser Gruppe, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, bei einem Wert von 28,5 U/l. Zum Zeitpunkt t_1 wurde ein Median von 29,0 U/l festgestellt. Bei der Patientengruppe der PCs lag der Median von 101,5 U/l zum Zeitpunkt t_0 über dem angegebenen Referenzbereich von 60 U/l. Im zeitlichen Verlauf sank der Median auf 68,5 U/l ab. In dem ebenfalls vollständigen Patientenkollektiv der PC-Patienten, zurückzuführend auf eine IPMN, wurde ein Median von 205,5 U/l ermittelt. Dieser zuvor stark erhöhte Parameter ist zum nächstgemessenen Zeitpunkt auf einen Median von 53,5 U/l gesunken. (Abb. 11) Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zu den Zeitpunkten t_0 ($p=0,15$) und t_1 ($p=0,89$).

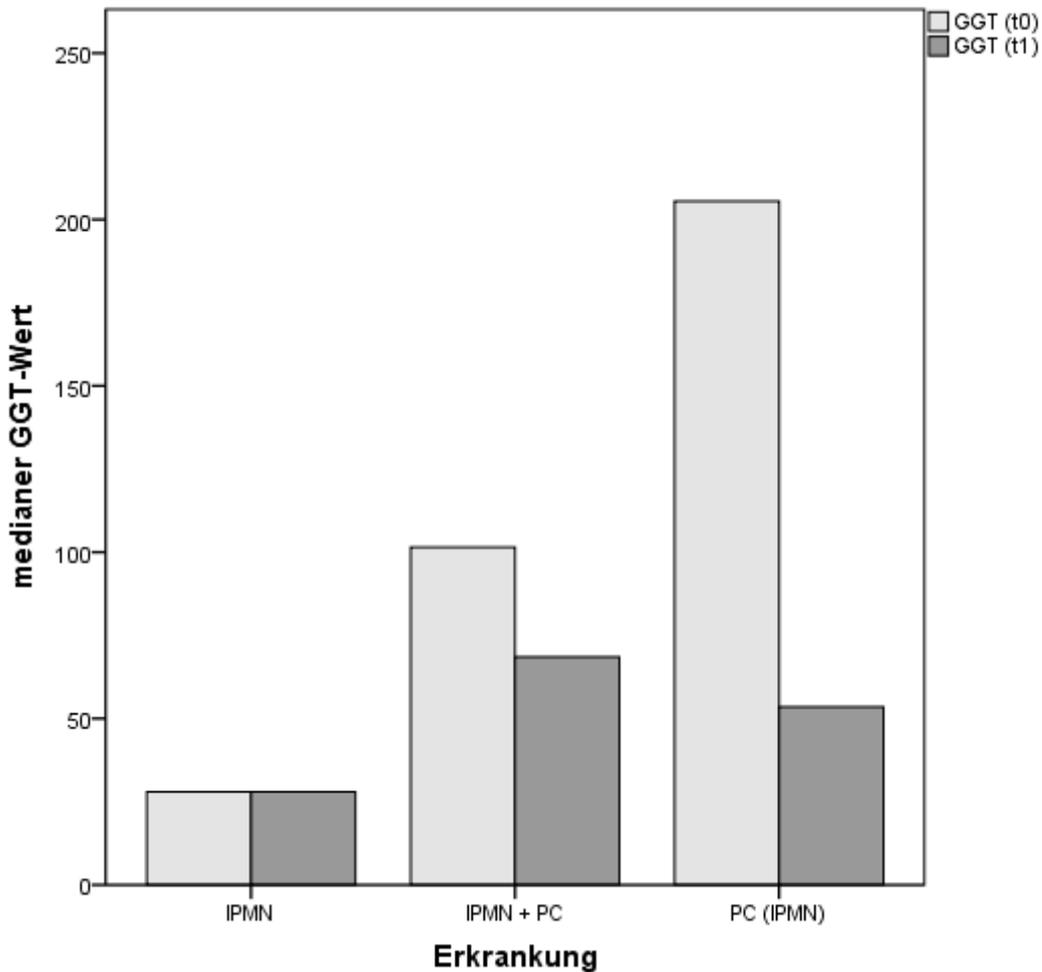


Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung des γ -GT-Wertes im zeitlichen Verlauf. Die y-Achse stellt den ermittelten Median in U/l dar. Die Aufteilung in die jeweiligen Fallgruppen wird auf der x-Achse vorgenommen. Die farblich kodierten Balken entsprechen den Werten zu den gemessenen Zeitpunkten t_0 (hell) und t_1 (dunkel).

4.7.8 AP – Verlauf in zeitlicher Abfolge

Der Median der alkalischen Phosphatase wurde bei IPMN-Patienten mit einem Wert von 86,5 U/L - zum Zeitpunkt t_0 - angegeben. Im selben Bereich lag dieser Wert auch zum Zeitpunkt t_1 . Für die Fallgruppe der PC-Patienten mit einer Entartung der IPMN im Verlauf wurde zum Diagnosezeitpunkt ein Median von 105,0 U/l berechnet ($p=0,26$). Die erneute Messung (t_1) ergab einen entsprechenden Wert von 93,0 U/l ($p=0,35$). Bei den Pankreaskarzinom-

Patienten, bedingt durch eine IPMN, lag zum Zeitpunkt t_0 über dem Referenzbereich bei einem Median von 149,0 U/l. Dieser normalisierte sich zum nächstgemessenen Zeitpunkt (t_1) auf einen Wert von 106,0U/l. (Tab. 17)

	Median [U/l]	Absolute Patientenanzahl
IPMN (t_0)	86,5	32
IPMN (t_1)	89,0	32
IPMN + PC (t_0)	105,0	5
IPMN + PC (t_1)	93,0	5
PC (IPMN)(t_0)	149,0	5
PC (IPMN)(t_1)	106,0	5

Tabelle 17: Die Zeilen zwei bis sieben stellen die Fallgruppen zu den Zeitpunkten t_0 und t_1 dar, bezogen auf die jeweilige mediane Konzentration der Alkalischen Phosphatase im Plasma (Spalte zwei). Die dritte Spalte gibt die absolute Anzahl der Patienten eines Kollektivs an.

4.7.9 Pankreas-Amylase – Messung bei Diagnosestellung

Bei 16 Patienten des IPMN-Kollektivs wurde die Pankreas-Amylase zum Diagnosezeitpunkt entnommen. Dabei ergab sich eine mediane Konzentration von 35 U/l. In der Fallgruppe der Progressionskarzinome konnte durch die Erhebung durch zwei Patienten ein Zentralwert von 40 U/l ermittelt werden. Bei vier Patienten aus dem Kollektiv der PC-Patienten, zurückzuführend auf eine IPMN, lag der mediane Wert am niedrigsten bei 20,5 U/l.

4.7.10 Lipase in zeitlicher Abfolge

Der Zentralwert der Lipasekonzentration im Plasma lag bei Patienten mit IPMN bei 39 U/l zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Spannweite erstreckte sich zwischen 25 U/l und 319 U/l. Die Messung t_1 ergab einen medianen Wert von

33 U/L. Hierbei lag die Spannweite bei 131 U/l. Im Patientenkollektiv der Karzinompatienten mit einer Progression im Verlauf wurde ein medianer Wert von 66 U/l festgestellt und lag somit bei Diagnosestellung über dem angegebenen Referenzbereich. Zum Zeitpunkt t_1 ist der Wert auf 28,5 U/l abgesunken. Für Patienten mit einem PC, mit Ursprung in einer IPMN, wurde ein Zentralwert von 51 U/l bei Diagnosestellung berechnet. Im späteren Verlauf (t_1) ist dieser Wert auf 11 U/l abgefallen. Hierbei wurde auch die geringste Spannweite mit 9 U/l festgestellt. Signifikante Unterschiede bei Diagnosestellung (t_0) ($p=0,11$) oder im weiteren Verlauf (t_1) ($p=0,11$) konnten nicht nachgewiesen werden. (Tab. 18)

	Minimum [U/l]	Median [U/l]	Maximum [U/l]	Absolute Anzahl
IPMN (t_0)	25	39	319	23
IPMN (t_1)	17	33	148	23
IPMN+PC (t_0)	22	66	125	4
IPMN+PC (t_1)	18	28,5	41	4
PC(IPMN)(t_0)	31	51	51	3
PC(IPMN)(t_1)	10	11	19	3

Tabelle 18: Die Zeilen zwei bis sieben stellen die Fallgruppen in zeitlicher Reihenfolge anhand des minimalen (Spalte zwei), medianen (Spalte drei) und maximalen (Spalte vier) Lipase-Wertes dar. In Spalte fünf sind die absoluten Patientenzahlen, bei denen dieser Wert ermittelt wurde, einer Fallgruppe aufgelistet.

4.7.11 Carzinoembryonales Antigen – Messung zum Diagnosezeitpunkt

Dieser Wert wurde nur für manche Patienten der Fallgruppe der IPMN-Patienten ($n = 14$) bestimmt. Hierbei lag der Median der Konzentration im Serum bei 1,7 $\mu\text{g/l}$. Die Spannweite erstreckte sich zwischen Werten von 1,0 $\mu\text{g/l}$ und 3,8 $\mu\text{g/l}$.

4.7.12 Carbohydrate-Antigen 19-9 – Messung zum Diagnosezeitpunkt

Bei dem Patientenkollektiv der IPMN-Läsionen ergab sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Zentralwert der Konzentration im Serum von 17 kU/l, bei einer Spannweite von 81 kU/l. In der Fallgruppe der PC-Patienten mit einer Progression im Verlauf konnte ein Median zum Diagnosezeitpunkt von 20,5 kU/l ermittelt werden. Bei Diagnosestellung wurde bei PC-Patienten, auf dem Boden einer IPMN, ein Wert von 11 kU/l festgestellt, wobei sich eine Spannweite von 1276 kU/l ergab. (Tab.19)

	Minimum [kU/l]	Median [kU/l]	Maximum [kU/l]	Absolute Anzahl
IPMN	3	17	84	21
IPMN + PC	17	20,5	90	4
PC (IPMN)	10	11	1286	3

Tabelle 19: In den Zeilen zwei bis vier sind die Werte für CA 19-9 anhand von Minimum (Spalte zwei), Median (Spalte drei) und Maximum (Spalte vier) entsprechend der Fallgruppe abgebildet. Die fünfte Spalte beschreibt die absolute Patientenzahl der jeweiligen Gruppe.

4.7.13 Glukosebestimmung – Messung bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei 30 Patienten aus dem Kollektiv der IPMN-Gruppe die Glukosekonzentration im Blut bestimmt, wobei der mediane Wert bei 105 mg/dl lag. Aus vier Werten aus der Gruppe der Progressionskarzinome wurde ein Median von 131,5 mg/dl bestimmt. Bei vier Patienten des Kollektivs der PCs, resultierend aus einer IPMN, wurde ein Zentralwert von 122,5 mg/dl festgestellt.

4.8 Operative Therapien

Innerhalb des untersuchten Zeitraums wurde bei 22% des gesamten Patientenkollektivs eine operative Resektion der Läsion durchgeführt. Hierbei gab es bei circa 10% der Patienten eine partielle Resektion des Tumors. Bei 5,5% wurde eine Pankreatektomie durchgeführt und bei 6,6% wurde die operative Resektion nach Whipple gewählt. Unter den operierten Patienten der IPMN-Gruppe (n=9) wurde am häufigsten die Pankreatektomie (44,4%) durchgeführt, gefolgt der OP nach Whipple (33,3%). Eine operative Therapie erfolgte bei allen Patienten mit einer Progression, wobei hier die partielle Pankreasresektion (66,7%) das Verfahren der Wahl darstellte. In der Gruppe der Karzinom-Patienten, bei zugrunde liegenden IPMN, (n=5) wurden eine Teilresektion (60,0%) oder die Duodenopankreatektomie nach Whipple durchgeführt (40,0%). (Tab. 20)

Operatives Verfahren	IPMN	IPMN + PC	PC (IPMN)
Pankreasteilresektion	22,2%	66,7%	60,0%
OP nach Whipple	33,3%	16,7%	40,0%
Pankreatektomie	44,4%	16,7%	0%

Tabelle 20: Tabellarische Auflistung der operativen Verfahren. Zeile zwei bis vier beschreiben die jeweiligen Eingriffe. In den Spalten zwei bis vier werden die relativen Anteile innerhalb einer Fallgruppe angegeben.

5. Diskussion

Bei der IPMN handelt es sich um eine häufige zystische Raumforderung des Pankreas [35]. Das stetig ansteigende Interesse an dieser zystischen Pankreasneoplasie lässt sich zum einen auf den Anstieg an zufälligen Entdeckungen der IPMN durch hochauflösende Schnittbildverfahren erklären [144], zum anderen kann die gute kurative Therapierbarkeit der IPMN, als fakultative Vorläuferläsion des PCs, neue Aspekte hinsichtlich Screeningmethoden ermöglichen [34, 41, 145].

5.1 Studienrahmen

Ziel dieser Untersuchung war es Risikofaktoren, die zur Progression von einer IPMN zu einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas führen, zu ermitteln.

Hierzu wurden im Zeitraum von 2005 bis 2012 alle Patienten des Universitätsklinikums Tübingen erfasst, welche die Diagnose einer IPMN erhielten. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten mit einem PC bei zugrunde liegender IPMN. Somit konnten insgesamt 91 Patienten ermittelt werden. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Erstdiagnose der Erkrankung nicht im überprüften Zeitintervall lag.

In unserer retrospektiven Studie wurden dabei neben epidemiologischen Daten der Patienten, auch diagnostische und therapeutische Maßnahmen erfasst sowie der klinische Zustand der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse wird durch die kleine Anzahl der Patienten, bei welchen im untersuchten Zeitraum eine Progression der IPMN zum PC vernommen/erkannt wurde, erschwert.

Die Darstellung des Krankheitsverlaufs wurde durch den Umstand erschwert, dass ein Großteil der Patienten nur zur Diagnosestellung im Universitätsklinikum betreut worden ist. Aufgrund fehlender nachfolgender Behandlungsdokumentation konnte bei einem Teil der Fälle eine erforderliche Erfassung des Krankheitsverlaufs nicht gewährleistet werden.

Des Weiteren gehören zu den Problemen bei der Auswertung von subjektiven Symptomen im Rahmen einer retrospektiven Studie vor allem die meist nicht vollständige Erfragung und Erfassung, da ein einheitliches Protokoll zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vorlag. Deshalb konnten die Ergebnisse nur auf die Patienten bezogen werden, welche zum gegebenen Zeitpunkt eine Angabe zu ihren jeweiligen funktionellen Beschwerden gemacht haben. Um umfassendere Ergebnisse von einem Patientengut zu erhalten, wäre eine prospektive Studie nötig, bei der die Symptomatik mit standardisierten Fragebögen ermittelt wird.

Der Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2012 sollte ein umfassendes Bild des Verlaufs einer IPMN repräsentieren. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den Studienrahmen aufgenommen worden sind, konnten nicht für alle Untersuchten komplette Datensätze erhoben werden. Daher wäre eine weitere Erhebung zu einem späteren Zeitpunkt als sinnvoll zu erachten.

Aufgrund der geringen Anzahl der Betroffenen, dem retrospektiven Studienrahmen sowie dem begrenzten Untersuchungszeitraum sind die vorliegenden Ergebnisse nur begrenzt mit ähnlichen Veröffentlichungen möglich.

5.2 Epidemiologie

Laut einer Studie von Laffan et al. zeigte sich eine Prävalenz von 2,6% für asymptomatische zystische Läsionen des Pankreas bei Patienten ohne vermutete Erkrankung der Bauchspeicheldrüse [31]. Eine deutlich höhere

Prävalenz zeigte sich bei Patienten über dem 70. Lebensjahr [146]. Diese Untersuchungen decken sich ebenfalls mit postmortal durchgeführten Resektionen der Bauchspeicheldrüse [147]. Mittlerweile geht man davon aus, dass die IPMN zu den häufigsten zystischen Läsionen gehört [35]. Studien zufolge ist die Inzidenz der diagnostizierten IPMNs in den letzten Jahren angestiegen. Inwieweit der häufigere Einsatz von Schnittbildverfahren dafür verantwortlich ist, konnte bislang noch nicht geklärt werden [29, 148]. Überwiegend trifft eine IPMN bei Männern im höheren Lebensalter auf, bevorzugt in der siebten Lebensdekade [34, 35, 149]. Konform mit der Literatur zeigte sich in unserer Studie ein Altersmedian von 69 Jahren. Dabei waren circa 60% der Patienten männlich.

Im Rahmen der uns vorliegenden Daten ergab sich insgesamt ein niedrigeres Lebensalter bei Studienteilnehmern mit Progression zum PC. Dies steht im Gegensatz zur aktuellen Literatur. So konnte in einer Studie von Salvia et al. festgestellt werden, dass Patienten mit einer malignen IPMN ein höheres Lebensalter aufweisen als Patienten mit einer benignen Variante. Zu beachten ist jedoch, dass in der genannten Studie nur Patienten mit einer IPMN vom Hauptgang-Typ untersucht worden sind [131]. Ähnliche Ergebnisse stellte auch eine Studie von Bernard et al. fest. Hierbei wurde bei 73% der Patienten über dem 60. Lebensjahr eine maligne IPMN-Form gefunden. Dies war nur bei 43% der < 60-Jährigen der Fall [150].

5.3 Prognostische Faktoren

5.3.1 Diabetes mellitus

Im Jahr 2014 lag die geschätzte Prävalenz von Diabetes mellitus weltweit bei circa 9% [151]. In der Arbeitsgruppe um Schmidt et al. wurde bei der Patientenpopulation mit IPMN ein Wert von 19% eruiert, während in einer

Studie um Niedergethmann et al. sogar eine Prävalenz von 38% bei den untersuchten Patienten erhoben werden konnte [138, 152].

Im Rahmen dieser Studie konnte eine Prävalenz von etwa 28% für unser gesamtes Patientenkollektiv erhoben werden. Diskrepanz hierzu muss die Patientengruppe mit einer Progression zum PC betrachtet werden. Auffallend war hierbei eine Prävalenz von 50% für einen Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Zur Exploration von Risikofaktoren untersuchte Capurso et al. in einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie 390 Patienten. Dabei ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem vorbekannten Diabetes mellitus und der Erkrankung an einer IPMN aufgefallen. Interessanterweise zeigte sich hier ebenfalls, dass ein Insulinbedarf in der IPMN Gruppe deutlich häufiger auftrat als in der Gruppe der Kontrollpatienten [153].

Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Korrelation einer diabetischen Erkrankung und einer IPMN sind von Inggakul et al. beschrieben. Hier zeigte sich die Verschlechterung einer diabetischen Grunderkrankung als signifikanter prädiktiver Faktor für die „Präsenz eines invasiven duktales Karzinoms in einer IPMN“ [154].

In der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms gehört ein Diabetes mellitus zu den bekannten Risikofaktoren [18, 155]. Studien haben gezeigt, dass eine neu diagnostizierte Glukoseintoleranz als Hinweis für eine maligne Erkrankung gewertet werden kann [156]. Die Glukoseintoleranz wird neben der Organdestruktion durch die maligne Grunderkrankung auch durch eine periphere Insulinresistenz verursacht, welche durch modulatorische Effekte des Karzinoms vermittelt wird [157]. Bei Betrachtung der Glukosewerte, in der von uns untersuchten Population, sind bei der Fallgruppe mit Progression zum Karzinom erhöhte Werte aufgefallen.

Dementsprechend wäre eine Assoziation zwischen einer diabetischen Vorerkrankung und einer malignen Transformation einer IPMN denkbar.

5.3.2 Klinische Beschwerden

Eindeutige klinische Symptome, die auf die Diagnose einer IPMN hindeuten, sind bisher noch nicht beschrieben worden [61]. Bisher können lediglich das Auftreten eines Diabetes, eines Ikterus und eines höheren Alters Hinweise auf einen invasiven Verlauf geben [131]. Ähnliche klinische Verdachtsmomente für ein malignes Geschehen wurden auch in der Studie von Lee et al. beschrieben, wobei hier neben dem Auftreten eines Ikterus auch ein Gewichtsverlust oder eine Anorexie mit Malignität in Zusammenhang gebracht wird [158].

Grundsätzlich ist jedoch von großer klinischer Bedeutung, dass sich viele Patienten ohne Symptome vorstellen. In verschiedenen Studien zeigten sich bis zu 43% der Patienten asymptomatisch [90, 159]. Andere Patienten fallen mit klinischen Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit oder Gewichtsverlust auf. In einer retrospektiven Studie von 136 Patienten mit resezierten IPMNs aus dem Johns Hopkins Hospital in Baltimore traten insbesondere die Schmerzen in der Bauchregion bei circa 50% der Untersuchten auf, gefolgt von Gewichtsverlust und einem Ikterus [34]. Eine ähnliche Verteilung der Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist auch in unserer Studie aufgefallen. Hier beklagten ebenso die meisten Patienten Bauchschmerzen und einen Gewichtsverlust. Dagegen trat ein Ikterus nur selten auf. In der Literatur zeigte sich eine Gelbsucht als häufig auftretendes Symptom. In der Studie von Niedergethmann et al. lag dies sogar bei circa 30% der Patienten vor [152]. Konform zur aktuellen Studienlage werden klinische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Fieber seltener angegeben [34].

Studien belegen, dass circa ein Drittel aller Patienten mit IPMN auch unter einer Pankreatitis leiden [90, 160]. Eine mögliche Pankreasgangobstruktion durch vermehrte Schleimproduktion kann sowohl im Haupt- als auch im Seitengangstyp Episoden einer akuten Pankreatitis sowie auch chronische Ausprägungsformen verursachen [41, 62, 161, 162]. In der vorliegenden Studie weisen ein Drittel unserer Patienten mit der Progression von einer IPMN zum

PC eine chronische Pankreatitis auf. Mit einem möglichen Zusammenhang zwischen IPMN und chronische Pankreatitiden beschäftigte sich auch die Arbeitsgruppe um Talamini et al., welche 473 Patienten prospektiv beobachtete. Hierbei untersuchte man 93 Patienten mit einer chronisch obstruktiven Pankreatitis, 46 Patienten mit bestätigter IPMN und 6 Fälle von chronischer Pankreatitis mit nachfolgender Diagnose einer IPMN [162]. Insbesondere eine Abgrenzung zwischen chronischer Pankreatitis aufgrund einer IPMN und chronischer Pankreatitis anderer Ursache kann sich im klinischen Alltag problematisch darstellen [163]. In der Untersuchung von Talamini et al. zeigte die Fallgruppe der chronischen Pankreatitis mit IPMN andere epidemiologische Charakteristika. Hierbei zeigte sich ein größerer Anteil an weiblichen Patienten, ein durchschnittlich höheres Alter sowie ein geringerer Alkohol- und Tabakkonsum als in den Vergleichsgruppen [162]. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine IPMN eher als Ursache der chronischen Pankreatitis zu sehen ist als eine Folgeerscheinung. Deshalb ist die Einbeziehung anamnestischer Daten unerlässlich, da eine Verzögerung des korrekten Therapieregimes eine Transformation zum Karzinom begünstigen kann [162].

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von chronischer Pankreatitis und einer IPMN ist auch in der Studie um Capurso et al. aufgefallen. Hierbei zeigte sich die chronische Pankreatitis zehnmal häufiger bei Patienten mit einer IPMN als in der Kontrollgruppe [153].

Inwieweit eine chronische Pankreatitis eine maligne Transformation begünstigen kann, ist bis dahin nicht geklärt. Allerdings gilt eine chronische Pankreatitis mittlerweile als Risikofaktor bei der Entstehung eines Pankreaskarzinoms [164]. Denn aufgrund einer andauernden entzündlichen Reaktion im Pankreasgewebe werden pankreatische Sternzellen aktiviert (PSC), welche extrazelluläre Matrix produzieren sowie die Möglichkeit zur Proliferation und Migration erhalten. Zudem wird angenommen, dass PSC durch Karzinomzellen rekrutiert werden und die Angiogenese und Invasion in das umliegende Gewebe unterstützen [165-167].

Das Beschwerdebild einer akuten Pankreatitis tritt in aktuellen Studien bei bis zu 33% der Patienten auf [34, 168]. Die untersuchte Population in dieser Studie lag deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten. Insbesondere bei der Fallgruppe mit einer IPMN mit Progression zum PC war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein Fall einer akuten Pankreatitis aufgetreten. In einer Studie um Lee et al. wurde untersucht, ob die akute Entzündung des Pankreas Einfluss auf eine mögliche maligne Entwicklung einer IPMN hat. Dabei stellte sich heraus, dass IPMN-Patienten mit dieser klinischen Symptomatik keine Unterschiede zur Kontrollgruppe ohne akute Pankreatitis hinsichtlich der Zystengröße, -lokalisierung oder -anzahl aufweisen. Allerdings traten bei den Patienten mit akuter Pankreatitis häufiger Dysplasien auf, jedoch seltener invasive Karzinome, da eine Progression zum Karzinom durch eine frühzeitige Resektion aufgrund der Beschwerdesymptomatik verhindert werden kann [168]. Eine andere Arbeit hingegen konnte keine histologischen Unterschiede zwischen IPMN-Patienten mit oder ohne Pankreatitis aufweisen [62].

5.3.3 Extrapankreatische Malignome

Unterschiedliche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen einer IPMN und extrapancreatischen Malignomen. So konnte Choi et al. eine signifikant höhere Inzidenz bei Patienten mit einer IPMN als bei Patienten mit einer muzinösen zystischen Neoplasie oder einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas nachweisen [169]. Diese Assoziation wurde ebenfalls in unserer Arbeit untersucht. Hierbei wurde bei circa der Hälfte der Patienten mindestens eine weitere maligne Erkrankung nachgewiesen. Übereinstimmend hierzu lag im Jahr 2010 das Risiko an einem Malignom zu erkranken für Männer über dem 65. Lebensjahr bei 47,9% und bei Frauen dieser Altersklasse bei 34% [8].

Es lag ein medianer Zeitraum von 12 Monaten zwischen der Diagnose eines Malignoms und der Diagnose einer IPMN. Ähnliche Ergebnisse sind hierbei auch in der prospektiven Studie um Kawakubo et al. aufgetreten [170].

Bereits 1999 beschäftigte sich Sugiyama et al. mit einer engeren Korrelation zwischen einer IPMN und nichtpankreatischen Malignomen [171]. Seitdem bestätigte sich in mehreren Studien der Verdacht, dass die Prognose einer IPMN zu einem großen Teil auch von dem Auftreten von extrapankreatischen Karzinomen abhängig ist [171-173]. Des Weiteren befasste sich eine Studie um Roch et al. ebenfalls mit der Fragestellung, inwieweit die IPMN als systemisches Krankheitsbild betrachtet werden kann. Dazu wurde eine retrospektive Analyse von 841 Patienten mit einer IPMN durchgeführt. Extrapankreatische Malignome wurden dabei bei 22% der Patienten beobachtet. Bei einem Vergleich der Krebsraten in der Normalbevölkerung zeigten sich für das Kolorektalkarzinom, Lungenkarzinom und Nierenzellkarzinom signifikante Unterschiede. Jedoch konnte kein Unterschied in den Inzidenzen der verschiedenen Gangarten sowie malignen und nicht-malignen Läsionen gefunden werden [174].

In einer Literaturrecherche der Arbeitsgruppe um Baiocchi et al. wurden die Erkenntnisse bezüglich des Risikos für extrapankreatische Malignome bei Patienten mit IPMN erörtert. Insgesamt konnte dabei bei 2881 Patienten eine Inzidenz zwischen 5% und 52% erhoben werden, wobei der mittlere Wert bei 28,71% lag. Außerdem wurden auch die Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien untersucht. Dort zeigte sich eine signifikante höhere Prävalenz für extrapankreatische Malignome bei Patienten mit IPMN im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Zudem überschritt die Inzidenz für extrapankreatische Malignome die für die Normalbevölkerung geltenden Werte. In der Mehrheit der Fälle lag eine hohe Assoziation zum Darmkrebs vor [175]. Aus der Datenlage unserer Studie geht hervor, dass maligne Tumore des Urogenitaltraktes, des gastrointestinalen Traktes sowie gynäkologische Tumore die häufigsten Untergruppen darstellen. Vergleichbare Ergebnisse sind dazu in mehreren Studien erhoben worden [174, 176, 177].

5.3.4 Exogene Risikofaktoren

Die Adipositas zählt zu den bekannten Risikofaktoren des PC. So wurde in der Studie um Michaud et al. das Risiko in der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei einem BMI von über 30 kg/m² mit einem BMI von unter 23 kg/m² verglichen. Dabei wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Risiko einer Erkrankung mit Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachtet [178]. Inwieweit der BMI eine Rolle bei der malignen Entartung der IPMN spielt, wurde in der Arbeitsgruppe um Sturm et al. thematisiert. Bei 254 der untersuchten Patienten wurde ein BMI <35 kg/m² festgestellt, wobei 30% davon an einer malignen Form der IPMN erkrankt waren. Im Gegensatz dazu lag die Malignitätsrate bei Patienten mit einem BMI >35 kg/m² bei 50%. Dieser Zusammenhang stellte sich insbesondere bei einer IPMN mit Beteiligung der Seitengänge dar. Daraus schlossen die Autoren auf eine Assoziation zwischen dem Bestehen einer Fettleibigkeit und dem vermehrten Auftreten maligner Läsionen der Seitengangs-IPMN [179]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Chang et al., bei der schon ein BMI über 25 kg/m² mit Malignität in Verbindung gebracht werden konnte [180]. Diskrepanz hierzu sind unsere Werte, da die Fallgruppe mit einer malignen Entwicklung zum Pankreaskarzinom einen niedrigeren BMI-Wert aufwies als die Fallgruppe ohne Progression. Eine mögliche Erklärung für die differierenden Ergebnisse zur vorbekannten Literatur könnte sein, dass die Mehrheit der Patienten mit einer Progression zum PC in dieser Studie im Vorfeld einen ungewollten Gewichtsverlust zu beklagen hatte. Im Gegensatz hierzu lag dieses Symptom nur bei etwa einem Drittel der Patienten mit IPMN ohne weitere Entartung vor. Über das Ausgangsgewicht der Patienten in dieser Studie liegen aber keine näheren Daten vor.

Aufgrund der uns vorliegenden Ergebnisse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Alkoholkonsum und einer Progression zum PC zum Ausdruck gebracht werden. Eine eindeutige Studienlage bezüglich des Alkoholkonsums liegt derzeit nicht vor. Zwar zeigt sich einer aktuellen Studie

zufolge eine starke Assoziation zwischen einem PC, jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zur IPMN nicht eruiert werden [153, 181]. Eine andere Studie um Traverso et al. konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte und einer möglichen Malignität einer IPMN bestätigen [182].

Aus der Datenmenge unserer Studie geht hervor, dass ungefähr die Hälfte der Patienten sowohl in der Gruppe mit IPMN ohne Progression sowie in der Gruppe mit IPMN und einer Progression zum PC keinen Nikotinabusus in der Vorgeschichte aufwies. Dies deckt sich mit einer aktuellen Arbeit von Rezaee et al.. In dieser retrospektiven Studie wurde der Raucherstatus von 446 Studienteilnehmern erhoben. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum und einer Malignität der Läsion. Trotzdem zeigte sich eine kürzere mediane Gesamtüberlebensrate für rauchende Patienten [183]. Auch in der multizentrischen Fall-Kontroll-Studie um Capurso et al. konnte weder bei ehemaligen Rauchern noch bei sehr schweren Rauchern eine Assoziation nachgewiesen werden [153].

5.3.5 Prognostische Marker im Blut

Auf der Suche nach einem aussagekräftigen wegweisenden Blutmarker wurden in vielen Studien die Tumormarker CA19-9 und CEA untersucht [89, 184]. Ein erhöhter Wert des Tumormarkers CA 19-9 wird bei circa 85% der Patienten mit einem PC gefunden, sodass dieser nicht nur für diagnostische Zwecke, sondern auch als auch Rezidivmarker nach einer Resektion eingesetzt werden kann [185]. Dabei muss darauf geachtet werden, dass im Rahmen eines obstruktiven Ikterus erhöhte Serumspiegel vorliegen können, da eine verminderte biliäre Ausscheidung vorliegen kann [186]. Aus den von uns erhobenen Daten geht hervor, dass zwar der höchste mediane Wert für den Marker CA 19-9 in der Gruppe der Patienten mit einer Progression zum PC festgestellt werden konnte, jedoch konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Inwieweit

CA 19-9 zu der Unterscheidung von benignen und malignen Verläufen einer IPMN herangezogen werden kann, wurde von der Arbeitsgruppe um Fritz et al. untersucht. Bei einem Vergleich von invasiven und nicht-invasiven Formen zeigten sich bei 74% der Patienten mit einer malignen IPMN erhöhte Serumwerte von CA 19-9 im Gegensatz zu 14% der benignen Neoplasien. Zudem war die mediane Konzentration an CA 19-9 in invasiven Formen signifikant erhöht, verglichen mit hochgradig dysplastischen IPMNs. Ähnliche Ergebnisse erhob diese Studie bei dem Tumormarker CEA, der bei 40% der untersuchten Patienten mit einer invasiven IPMN erhöht war. Schlussfolgernd raten die Autoren der Studie zur präoperativen Erhebung dieser Werte, um ergänzend bei der Unterscheidung der Dignität mitzuwirken [184]. Da die Höhe von CEA nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Patienten erhoben worden ist, kann hierzu in unserer Arbeit keine signifikante Aussage getroffen werden.

Neben den bekannten Tumormarkern wurden in unserer Studie auch die Pankreas-spezifischen Blutwerte untersucht. Dabei lag der mediane Wert der Lipase nur in der Fallgruppe mit einer Progression von einer IPMN zum PC leicht über dem verwendeten Referenzwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Im Verlauf normalisierte sich dieser Wert. In den anderen Patientengruppen zeigte sich nachfolgend ebenfalls ein Absinken des Ausgangswertes. Eine Studie der Arbeitsgruppe um Roch et al. beschäftigte sich mit einer Assoziation zwischen Pankreasenzymen und einer IPMN. Resultierend aus den Untersuchungen an 203 Patienten zeigte sich, dass sowohl Werte über als auch unterhalb des angewandten Referenzbereiches von 22 bis 51 U/l für Lipase und 25 bis 125 U/l für Amylase Hinweise auf Malignität geben können. So zeigte sich bei Patienten ohne eine Pankreatitis in der Vorgeschichte eine Assoziation zwischen den Werten außerhalb des Referenzbereichs und einer höheren Rate an malignen Varianten einer IPMN. Des Weiteren korrelieren erhöhte Werte der untersuchten Pankreasenzyme mit einer Invasivität der Neoplasie [187]. Eine Übertragung, der in der genannten Studie erhobenen Ergebnisse, auf die Daten unserer Studie ist nur bedingt

möglich, da gerade die Pankreas-spezifische Amylase nur bei einem kleinen Teil der Patienten erhoben worden ist.

In unserer Arbeit wurden auch die Serumspiegel von Bilirubin zu mehreren Zeitpunkten untersucht. Hierbei lag der mediane Wert aller Fallgruppen innerhalb des verwendeten Referenzbereichs von 1,1 mg/dl. Die Werte der Patientengruppe mit nachfolgender Entwicklung zum Pankreaskarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung identisch zu der Gruppe mit einer IPMN. Dabei deuteten die Ergebnisse mehrerer Studien darauf hin, dass erhöhte Werte für Bilirubin auf einen invasiven Charakter der Läsion hindeuten können [188, 189]. Ein anderes Verhalten wurde in dieser Studie für die Enzyme GOT, GPT und γ -GT beobachtet. Denn im Vergleich zur Fallgruppe IPMN ohne Progression zeigte sich in der Fallgruppe mit späterer Progression für die oben genannten Serumspiegel ein medianer Wert, der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über den verwendeten Referenzwerten lag. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch eine Studie um Okabayashi et al. gekommen. Hierbei wurden erhöhte Werte für GOT, GPT und γ -GT in malignen Varianten der IPMN gemessen. Ursächlich dafür wird von den Autoren ein stagnierender Gallefluss angenommen. Die ebenfalls erhöhten Werte der alkalischen Phosphatase bestätigten sich in dieser Studie nicht [190]. Für die von uns ausgewerteten Entzündungsparameter, C-reaktives Protein und Leukozyten, konnte in dieser Studie kein prognostischer Wert in der Differenzierung der Dignität einer IPMN gefunden werden.

5.4 Makroskopische Merkmale

Die WHO Klassifikation von 2010 teilt die IPMN anhand des Ausmaßes an intraepithelialen Atypien wie auch dem Vorkommen von invasiven Komponenten in Adenome, Borderline-Tumore sowie invasive und nicht-invasive Karzinome ein [41, 42, 191]. In den uns vorliegenden Daten wurden keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt, sodass keine

Aussage über entsprechende Verteilung beim kontrollierten Patientengut getroffen werden kann.

Abhängig vom Ausgangspunkt des Tumors in den Pankreasgängen erfolgt die klinische Einteilung in Haupt- und Seitengängläsionen wie auch kombinierte Typen, was hinsichtlich des Malignitätspotentials eine bedeutende Rolle spielt [192]. Hierbei ist eine IPMN der Seitengänge die häufigere Form [42, 43, 110].

In unserer Studie erfolgte die klinische Einteilung ausschließlich mithilfe bildmorphologischer Kriterien. Somit konnte nur in circa der Hälfte der Fälle eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Übereinstimmend mit der aktuellen Studienlage überwog der Anteil einer IPMN vom Seitengangstyp signifikant ($p=0,01$). Eine Beteiligung des Hauptgangs oder kombinierte Läsionen sind kaum aufgetreten. Bei 8,9% des Patientenkollektivs wurde eine Multifokalität beobachtet.

In den internationalen Konsensusempfehlungen sind die Kriterien für die Malignität einer zystischen Läsion im Sinne einer IPMN genau definiert worden. Demnach gilt eine Dilatation des Hauptgangs über 10mm als eindeutige Resektionsindikation, da in vielen Studien ein größeres malignes Potential für die IPMN mit Beteiligung des Hauptgangs nachgewiesen worden ist [40, 43, 67, 159]. In unserer Studie zeigte sich auch bei der Hälfte der Patienten mit IPMN und nachfolgender Progression zum PC eine Beteiligung des Hauptgangs, sodass die hier gefundenen Ergebnisse die aktuellen Leitlinien bestätigen können [67].

Andere Ergebnisse erbrachte die Studie der Arbeitsgruppe Sohn et al., da hierbei keine prognostische Relevanz bei der Unterscheidung der beteiligten Gangsätze gefunden werden konnte, obwohl nicht-invasive Tumore häufiger bei einer IPMN vom Seitengangstyp in Erscheinung traten [34].

Diese Studie hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine mediane Läsionsgröße von 14,5mm ergeben. Im Rahmen der uns vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass die Zystengröße positiv mit dem Risiko der Progression zum PC korreliert. Diese Beobachtung deckt sich mit den

internationalen Konsensusempfehlungen, welche eine Zystengröße von über 30mm zu sog. „besorgniserregenden Kriterien“ zählt. Ebenso werden die Läsionsausmaße genutzt, um in einen entsprechenden Kontrollalgorithmus einzuteilen [67]. In der Vergangenheit haben sich mehrere Arbeiten mit einer Korrelation zwischen Größe und Malignität befasst [43, 82, 190]. In einer Studie um Schnelldorfer et al. jedoch stellte die Zystengröße keinen prädiktiven Marker für Malignität dar, wohingegen Kawai et al. einen signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen feststellen konnten [43, 82].

Nach Untersuchung der uns vorliegenden Daten zeichnet sich eine Lokalisationspräferenz im Kopf der Bauchspeicheldrüse ab. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenfalls in einer Studie von Kosmahl et al. oder Adsay et al. [35, 172].

5.5 Schlussfolgerung

Das Resümee der ausgewerteten Daten ergab ein umfassendes Bild der Risikofaktoren, welche eine Progression in invasive Varianten einer IPMN begünstigen kann. Zwar konnten keine signifikanten Variablen erhoben werden, aber zusammen mit den in der Literatur genannten Risikofaktoren können klare Tendenzen abgeleitet werden. Deshalb stellt eine umfassende anamnestische Erhebung der Patientendaten einen essentiellen Anteil in der Risikostratifikation der IPMN dar. Die Wahl der therapeutischen Schemata sollte in Anlehnung an die Sendai-Kriterien sowie der hier dargelegten Risikofaktoren erfolgen.

6. Zusammenfassung

Durch den vermehrten Einsatz hochauflösender Bildgebung werden zystische Tumore des Pankreas mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert [30]. Dabei repräsentiert die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) eine wichtige Untergruppe, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sie zu den Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms (PC) gezählt wird [41].

Abhängig vom Bezug der Neoplasie zum Pankreasgangsystem erfolgt eine Unterteilung nach dem Haupt- und Seitengangstyp sowie einem gemischten Typ, was auch eine große Rolle für die Einschätzung des malignen Potentials spielt [65, 192].

Ein Auftreten spezifischer Symptome ist bisher nicht beschrieben worden [61]. Zudem stellt sich ein Großteil der Patienten asymptomatisch vor und eine IPMN wird häufig zufällig diagnostiziert [34, 57]. Deshalb müssen neben radiologischen Kriterien auch anamnestische Daten erhoben werden, um das maligne Potential einzuschätzen und damit einhergehend auch das nachfolgende Therapieregime.

Deshalb bestand das Ziel dieser Arbeit in der Suche nach Risikofaktoren einer malignen Transformation einer IPMN. Dafür wurden retrospektiv aus den Jahren 2005 bis 2012 die Daten der Patienten mit einer IPMN analysiert, die im Institut für Radiologie der Universität Tübingen diagnostiziert und in der Medizinischen Klinik I in Tübingen betreut worden sind. In diesem Zeitraum sind 79 Patienten mit einer progressionsfreien IPMN, 6 Patienten mit einer Progression zum Pankreaskarzinom und 6 Patienten mit einem Karzinom auf dem Boden einer IPMN eruiert worden.

Das mediane Alter im vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 69 Jahren, mit einem vermehrten Auftreten bei Männern. Die zystische Läsion befand sich überwiegend im Kopf der Bauchspeicheldrüse. Ein Großteil der hier untersuchten Läsionen kann zu den Seitengangsvarianten einer IPMN

gerechnet werden. Dabei geht die Beteiligung des Pankreashauptgangs mit einem erhöhten Risiko für maligne Entartung der zystischen Läsion einher. Zu den häufigsten Symptomen bei Erstvorstellung gehören abdominelle Schmerzen. Bei Patienten mit einer malignen Transformation ist zudem ein Gewichtsverlust zu verzeichnen. Insgesamt ist der BMI bei Patienten mit späterer Progression zum Pankreaskarzinom niedriger als in den anderen Fallgruppen. Während bei IPMN mit Progredienz zum Pankreaskarzinom häufig chronische Pankreatitiden im Vorfeld anzutreffen waren, konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei keinem der Patienten eine akute Pankreatitis festgestellt werden. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem moderaten Alkoholkonsum und einer IPMN mit maligner Entartung. Als laborchemischer Parameter ergab der Tumormarker CA19-9 leicht erhöhte Werte bei Patienten mit einer Progression zum PC.

Zusammenfassend weisen die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit auf eine engmaschige Erhebung klinischer und apparativer Befundkontrollen von Patienten mit den hier diskutierten Risikofaktoren zur frühzeitigen Erkennung einer malignen Entartung hin. Nähere Empfehlungen zur Gestaltung der Sekundärprophylaxe, z. Bsp. zur Optimierung der Dauer zeitlicher Intervalle zwischen jeweiligen Follow-up Terminen, erfordern aber weitere klinische Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Cancer, I.A.f.R.o. and W.H. Organization, *GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012*. 2014: IARC.
2. Schulte, N., *Epidemiologie und Karzinogenese des Pankreaskarzinoms*, in *Erkrankungen des Pankreas*, H.G. Beger, et al., Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg. p. 334-339.
3. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2013. **63**(1): p. 11-30.
4. Vincent, A., et al., *Pancreatic cancer*. The Lancet. **378**(9791): p. 607-620.
5. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2000*. CA: a cancer journal for clinicians, 2000. **50**(1): p. 7-33.
6. Hamilton, S. and L. Aaltonen, *World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics*. Lyon: IARC Press, 2000.
7. Munding, J., et al., *Update der S3-Leitlinie für das Pankreaskarzinom*. Der Pathologe, 2014. **35**(5): p. 509-520.
8. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010 - 9. Ausgabe, 2013*. 2013, Robert Koch-Institut.
9. Raimondi, S., P. Maisonneuve, and A.B. Lowenfels, *Epidemiology of pancreatic cancer: an overview*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009. **6**(12): p. 699-708.
10. Lowenfels, A.B. and P. Maisonneuve, *Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. **20**(2): p. 197-209.
11. Levi, F., et al., *Cancer mortality in Europe, 1995–1999, and an overview of trends since 1960*. International journal of cancer, 2004. **110**(2): p. 155-169.
12. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(20): p. 1433-1437.
13. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1997. **89**(6): p. 442-446.
14. Durbec, J. and H. Sarles, *Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases*. Digestion, 1978. **18**(5-6): p. 337-350.
15. Siegmund, S., S. Teyssen, and M. Singer, *Alkoholassozierte Organschäden Gesundheitliche Folgen durch moderaten Alkoholkonsum*. Der Internist, 2002. **43**(2): p. 287-293.
16. Ghadirian, P., J. Thouez, and C. PetitClerc, *International comparisons of nutrition and mortality from pancreatic cancer*. Cancer detection and prevention, 1990. **15**(5): p. 357-362.

17. Arslan, A.A., et al., *Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan)*. Archives of internal medicine, 2010. **170**(9): p. 791-802.
18. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. British journal of cancer, 2005. **92**(11): p. 2076-2083.
19. Hassan, M.M., et al., *Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(28): p. 4557-4562.
20. Mohr, S.B., et al., *Ultraviolet B irradiance and vitamin D status are inversely associated with incidence rates of pancreatic cancer worldwide*. Pancreas, 2010. **39**(5): p. 669-674.
21. Singh, M. and A. Maitra, *Precursor Lesions of Pancreatic Cancer: Molecular Pathology and Clinical Implications*. Pancreatology, 2007. **7**(1): p. 9-19.
22. Aichler, M., et al., *Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues*. The Journal of Pathology, 2012. **226**(5): p. 723-734.
23. Zamboni, G., et al., *Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors*. The American journal of surgical pathology, 1999. **23**(4): p. 410-422.
24. Ott, C., et al., *Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas als Vorläufer des Pankreaskarzinoms*. Medizinische Klinik, 2007. **102**(2): p. 127-135.
25. Kosmahl, M., et al., *Zystische Pankreastumoren und ihre Klassifikation*. Der Pathologe, 2005. **26**(1): p. 22-30.
26. Sipos, B. and T. Henopp, *Vorläuferläsionen pankreatobiliärer Karzinome*. Der Pathologe, 2011. **32**(2): p. 224-231.
27. Haban, G., *Papillomatosis and carcinoma of the ductal system of the pancreas*. Virchows Arch A Pathol Anat, 1936. **297**: p. 207-220.
28. Klöppel, G., *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas*. 1996: Springer Science & Business Media.
29. Sohn, T.A., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: An Increasingly Recognized Clinicopathologic Entity*. Annals of Surgery, 2001. **234**(3): p. 313-322.
30. Brambs, H.J. and M. Juchems, *Radiologische Diagnostik der intraduktalen papillär muzinösen Neoplasie*. Der Chirurg, 2012. **83**(2): p. 116-122.
31. Laffan, T.A., et al., *Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT*. AJR. American journal of roentgenology, 2008. **191**(3): p. 802-807.
32. Cameron, J.L., et al., *One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies*. Annals of Surgery, 2006. **244**(1): p. 10-15.

33. Castillo, C., et al., *Incidental pancreatic cysts: Clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients*. Archives of Surgery, 2003. **138**(4): p. 427-434.
34. Sohn, T.A., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: An Updated Experience*. Annals of Surgery, 2004. **239**(6): p. 788-799.
35. Kosmahl, M., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal*. Virchows Archiv, 2004. **445**(2): p. 168-178.
36. Schlitter, A.M., et al., *Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways*. Mod Pathol, 2014. **27**(1): p. 73-86.
37. Hruban, R.H., et al., *Progression model for pancreatic cancer*. Clinical cancer research, 2000. **6**(8): p. 2969-2972.
38. Mayerle, J., et al., *Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie: Welche Befunde sprechen für Beobachtung?* Der Chirurg, 2012. **83**(2): p. 123-129.
39. Salvia, R., et al., *Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate?* Gut, 2007. **56**(8): p. 1086-1090.
40. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2006. **6**(1): p. 17-32.
41. Schlitter, A.M. and I. Esposito, *Pathologie und Klassifikation intraduktaler papillär muzinöser Neoplasien des Pankreas*. Der Chirurg, 2012. **83**(2): p. 110-115.
42. Crippa, S., et al., *Mucin-Producing Neoplasms of the Pancreas: An Analysis of Distinguishing Clinical and Epidemiologic Characteristics*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. **8**(2): p. 213-219.e4.
43. Schnelldorfer, T., et al., *EXperience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Archives of Surgery, 2008. **143**(7): p. 639-646.
44. Esposito, I., A. Schlitter, and G. Klöppel, *Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2010. **9**(3): p. 30-36.
45. Furukawa, T., et al., *Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study*. Virchows Archiv, 2005. **447**(5): p. 794-799.
46. Nakamura, A., et al., *New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy*. The Journal of pathology, 2002. **197**(2): p. 201-210.
47. Adsay, N.V., et al., *Pathologically and Biologically Distinct Types of Epithelium in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Delineation of an "Intestinal" Pathway of Carcinogenesis in the Pancreas*. The American Journal of Surgical Pathology, 2004. **28**(7): p. 839-848.

48. Lowy, A.M., S.D. Leach, and P. Philip, *Pancreatic cancer*. 2008: Springer Science & Business Media.
49. Dekker, J., et al., *The MUC family: an obituary*. Trends in biochemical sciences, 2002. **27**(3): p. 126-131.
50. Toribara, N.W., et al., *The carboxyl-terminal sequence of the human secretory mucin, MUC6 analysis of the primary amino acid sequence*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(26): p. 16398-16403.
51. Lüttges, J., et al., *The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2001. **25**(7): p. 942-948.
52. Adsay, N.V., et al., *Colloid (Mucinous Noncystic) Carcinoma of the Pancreas*. The American Journal of Surgical Pathology, 2001. **25**(1): p. 26-42.
53. Furukawa, T., et al., *Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gut, 2010.
54. Shi, C. and R.H. Hruban, *Intraductal papillary mucinous neoplasm*. Human Pathology, 2012. **43**(1): p. 1-16.
55. Adsay, N.V., et al., *Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms of the Pancreas*. The American Journal of Surgical Pathology, 1996. **20**(8): p. 980-994.
56. Basturk, O., et al., *Preferential Expression of MUC6 in Oncocytic and Pancreatobiliary Types of Intraductal Papillary Neoplasms Highlights a Pyloropancreatic Pathway, Distinct From the Intestinal Pathway, in Pancreatic Carcinogenesis*. The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(3): p. 364-370.
57. Klöppel, G., M. Kosmahl, and J. Lüttges, *Intraduktale Pankreasneoplasien*. Der Pathologe, 2005. **26**(1): p. 31-36.
58. Adsay, N.V., et al., *The Dichotomy in the Preinvasive Neoplasia to Invasive Carcinoma Sequence in the Pancreas: Differential Expression of MUC1 and MUC2 Supports the Existence of Two Separate Pathways of Carcinogenesis*. Mod Pathol, 0000. **15**(10): p. 1087-1095.
59. Ferrone, C.R., et al., *CUrrent trends in pancreatic cystic neoplasms*. Archives of Surgery, 2009. **144**(5): p. 448-454.
60. Castillo, C.F.d. and N.V. Adsay, *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gastroenterology, 2010. **139**(3): p. 708-713. e2.
61. Grützmann, R., et al., *Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas*.
62. Pelletier, A.-L., et al., *Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations*. Pancreas, 2010. **39**(5): p. 658-661.

63. Bassi, C., et al., *Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?* World journal of surgery, 2003. **27**(3): p. 319-323.
64. de Jong, K., M.J. Bruno, and P. Fockens, *Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cystic Lesions of the Pancreas*. Gastroenterology Research and Practice, 2012. **2012**: p. 8.
65. Grützmann, R. and H.-D. Saeger, *Zystische Tumoren des Pankreas*. Der Chirurg, 2010. **81**(8): p. 755-769.
66. Adler, G., et al., *S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007 Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.–14.10. 2006)*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(6): p. 487-523.
67. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, 2012. **12**(3): p. 183-197.
68. Hwang, D., et al., *Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution*. Langenbeck's Archives of Surgery, 2012. **397**(1): p. 93-102.
69. Khalid, A. and W. Brugge, *ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts*. The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(10): p. 2339-2349.
70. Leschka, S. and C. Fretz, *5.5 Diagnostische Aspekte*–79. Praxisbuch MRT Abdomen und Becken, 2012: p. 77.
71. Waters, J., et al., *CT vs MRCP: Optimal Classification of IPMN Type and Extent*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(1): p. 101-109.
72. Riemann, J.F., *ERCP*, in *Aktuelle gastroenterologische Diagnostik*, A. Blum, et al., Editors. 1985, Springer Berlin Heidelberg. p. 385-403.
73. Yamao, K., et al., *Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2003. **10**(2): p. 142-146.
74. Al Jaar, F., *Komplikationen der Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) sowie der Endoskopischen Papillotomie (EPT) und ihr Zusammenhang mit bekannten Vorerkrankungen und untersuchungsabhängigen Risiken*. 2004, Universitätsbibliothek Giessen.
75. Shin, S.S., et al., *Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: observation with MR imaging*. Magnetic resonance imaging, 2010. **28**(10): p. 1440-1446.
76. Ohno, E., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Differentiation of Malignant and Benign Tumors by Endoscopic Ultrasound Findings of Mural Nodules*. Annals of Surgery, 2009. **249**(4): p. 628-634.
77. Siveke, J., A. Jung, and C. Michalski, *Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2013. **11**(4): p. 24-30.

78. Michl, P. and M. Schober, *Evidenz der instrumentellen Diagnostik bei zystischen Pankreasneoplasien: EUS, MD-CT/MRT, FNP*, in *Erkrankungen des Pankreas*. 2013, Springer. p. 277-281.
79. Spence, R.A., et al., *Overview of the investigation and management of cystic neoplasms of the pancreas*. *Digestive surgery*, 2011. **28**(5): p. 386.
80. Park, W.G., et al., *Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts*. *Pancreas*, 2011. **40**(1): p. 42.
81. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1330-1336.
82. Kawai, M., et al., *Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: The differential diagnosis from benign entities*. *Archives of Surgery*, 2004. **139**(2): p. 188-192.
83. Maire, F., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Performance of Pancreatic Fluid Analysis for Positive Diagnosis and the Prediction of Malignancy*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(11): p. 2871-2877.
84. Jenssen, C., et al., *Kursbuch Endosonografie*. 2013: Georg Thieme Verlag.
85. van der Waaij, L.A., H.M. van Dullemen, and R.J. Porte, *Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2005. **62**(3): p. 383-389.
86. Clores, M.J., A. Thosani, and J.M. Buscaglia, *Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions*. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 2014. **7**: p. 81.
87. Brugge, W.R., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(12): p. 1218-1226.
88. Goonetilleke, K.S. and A.K. Siriwardena, *Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2007. **33**(3): p. 266-270.
89. Snozek, C.L., R.C. Mascarenhas, and D.J. O'Kane, *Use of cyst fluid CEA, CA19-9, and amylase for evaluation of pancreatic lesions*. *Clinical biochemistry*, 2009. **42**(15): p. 1585-1588.
90. Wang, S.-E., et al., *Comparison of Resected and Non-resected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas*. *World Journal of Surgery*, 2005. **29**(12): p. 1650-1657.
91. Hezel, A.F., et al., *Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Genes & development*, 2006. **20**(10): p. 1218-1249.
92. Takaori, K., *Current understanding of precursors to pancreatic cancer*. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2007. **14**(3): p. 217-223.

93. Qiu, W., W. Hohenberger, and G. Su. *PIK3CA, KRAS und BRAF Mutationen in Intraduktalen Papillären Muzinösen Neoplasien/Karzinomen (IPMN/C) des Pankreas.* in *Chirurgisches Forum 2008.* 2008. Springer.
94. Almoguera, C., et al., *Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant cK-ras genes.* *Cell*, 1988. **53**(4): p. 549-554.
95. Furukawa, T., *Molecular genetics of intraductal papillary—mucinous neoplasms of the pancreas.* *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2007. **14**(3): p. 233-237.
96. Siveke, J.T., et al., *Concomitant Pancreatic Activation of KrasG12D and Tgfa Results in Cystic Papillary Neoplasms Reminiscent of Human IPMN.* *Cancer Cell*, 2007. **12**(3): p. 266-279.
97. Hashimoto, Y., et al., *Telomere Shortening and Telomerase Expression during Multistage Carcinogenesis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas.* *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008. **12**(1): p. 17-29.
98. Hastings, P.R., F.C. Nance, and W.F. Becker, *Changing patterns in the management of pancreatic pseudocysts.* *Annals of surgery*, 1975. **181**(5): p. 546.
99. Buerke, B., W. Heindel, and J. Wessling. *Differenzialdiagnose und radiologisches Management von zystischen Tumoren des Pankreas.* in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2010. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York.
100. Distler, M., et al., *Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas—Standards und neue Aspekte.* *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie, (EFirst).*
101. Rosien, U. and P. Layer, *Zystische Läsionen des Pankreas.* *Medizinische Klinik*, 1999. **94**(7): p. 377-385.
102. Patrzyk, M., et al., *Therapie von Pankreaspseudozysten.* *Der Chirurg*, 2013. **84**(2): p. 117-124.
103. Ghaneha, E.R.N.A.P., et al., *Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment.* *Dig Surg*, 2003. **20**: p. 397-406.
104. Kim, Y.H., et al., *Imaging Diagnosis of Cystic Pancreatic Lesions: Pseudocyst versus Nonpseudocyst 1.* *Radiographics*, 2005. **25**(3): p. 671-685.
105. Linder, J.D., J.E. Geenen, and M.F. Catalano, *Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience.* *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. **64**(5): p. 697-702.
106. Hutchins, G.F. and P.V. Draganov, *Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge.* *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009. **15**(1): p. 48.
107. Buerke, P.D.B. and C. Schülke, *Zystische Tumoren des Pankreas.* *Der Radiologe*. **55**(2): p. 145-158.

108. König, A., U. König, and T. Gress, *Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis*. Der Internist, 2008. **49**(6): p. 695-710.
109. Nealon, W.H., C.M. Townsend Jr, and J.C. Thompson, *Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with pancreatic pseudocyst associated with resolving acute and chronic pancreatitis*. Annals of surgery, 1989. **209**(5): p. 532.
110. Schlitter, A., I. Esposito, and G. Klöppel, *Klassifikation und Diagnose zystischer Pankreastumoren*. Viszeralmedizin-Gastrointestinal Medicine and Surgery, 2011. **27**(3): p. 182.
111. Lerch, M.M., et al., *Abwarten, endoskopisch drainieren, resezieren?*
112. Klöppel, G. *Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 2000.
113. Basturk, O., I. Coban, and N.V. Adsay, *Pancreatic cysts*. Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**: p. 423-438.
114. Beger, H.G., et al., *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. 2013: Springer-Verlag.
115. Adsay, N.V., *Cystic lesions of the pancreas*. Modern Pathology, 2007. **20**: p. S71-S93.
116. Rattner, D.W., C. Fernandez-del Castillo, and A.L. Warshaw, *Cystic pancreatic neoplasms*. Annals of oncology, 1999. **10**(suppl 4): p. S104-S106.
117. Lüttges, J., et al., *The mucin profile of noninvasive and invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(4): p. 466-471.
118. Brambs, H.-J. and M. Juchems, *Zystische Tumoren des Pankreas*. Der Radiologe, 2008. **48**(8): p. 740-751.
119. King, J.C., et al., *Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13**(10): p. 1864-1868.
120. Klöppel, G. and R. Schmid, *Zystische Pankreasläsionen*. Der Gastroenterologe, 2011. **6**(6): p. 515-523.
121. Kosmahl, M., et al., *Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers*. The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(3): p. 339-346.
122. Goh, B.K., et al., *Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: an updated experience*. Journal of surgical oncology, 2007. **95**(8): p. 640-644.
123. Kosmahl, M., et al., *Solid-pseudopapilläre Neoplasien*. Der Pathologe, 2005. **26**(1): p. 41-45.
124. Tipton, S., et al., *Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas*. British Journal of Surgery, 2006. **93**(6): p. 733-737.

125. Hartwig, W. and J. Werner, *Resektion zystischer Pankreastumoren*. Der Gastroenterologe, 2014. **9**(1): p. 31-37.
126. Wente, M., et al., *Differenzierte Therapie der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie*. Der Chirurg, 2009. **80**(1): p. 7-13.
127. Kobari, M., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management*. Archives of Surgery, 1999. **134**(10): p. 1131-1136.
128. Farnell, M.B., *Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(3): p. 414-416.
129. Fritz, S., M. Büchler, and J. Werner, *Chirurgische Therapie intraduktaler papillär muzinöser Neoplasien des Pankreas*. Der Chirurg, 2012. **83**(2): p. 130-135.
130. Adler, G., et al., *S3-Guidelines" Exocrine pancreatic cancer" 2007*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2007. **45**(6): p. 487.
131. Salvia, R., et al., *Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 678.
132. Belyaev, O., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Journal of clinical gastroenterology, 2008. **42**(3): p. 284-294.
133. Belyaev, O., et al., *Pankreaschirurgie*. Der Gastroenterologe, 2006. **1**(1): p. 34-42.
134. Birkmeyer, J.D., et al., *Surgeon volume and operative mortality in the United States*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(22): p. 2117-2127.
135. Hackert, T., C. Tjaden, and M. Büchler, *Entwicklung der Pankreaschirurgie in den letzten 10 Jahren*. Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie, (EFirst).
136. Fritz, S., et al., *Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless*. Annals of surgery, 2012. **256**(2): p. 313-320.
137. Jang, J.-Y., et al., *Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?* Annals of surgical oncology, 2008. **15**(1): p. 199-205.
138. Schmidt, C.M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology*. Annals of surgery, 2007. **246**(4): p. 644-654.
139. Mori, Y., et al., *Management strategy for multifocal branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Pancreas, 2012. **41**(7): p. 1008-1012.
140. Kang, M.J., et al., *Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(1): p. 87-93.

141. Ohtsuka, T., et al., *Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas*. The American Journal of Surgery, 2012. **204**(1): p. 44-48.
142. Uehara, H., et al., *Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Gut, 2008. **57**(11): p. 1561-1565.
143. Kang, M.J., et al., *Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatotomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative Surveillance*. Annals of surgery, 2014. **260**(2): p. 356-363.
144. Girometti, R., et al., *Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features*. Abdominal Imaging, 2011. **36**(2): p. 196-205.
145. Esposito, I., et al., *Neue Einblicke in die Entstehung des Pankreaskarzinoms*. Der Pathologe, 2012. **33**(2): p. 189-193.
146. de Jong, K., et al., *Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging*. Pancreas, 2012. **41**(2): p. 278-282.
147. Kimura, W., et al., *Analysis of small cystic lesions of the pancreas*. International Journal of Pancreatology, 1995. **18**(3): p. 197-206.
148. Khan, S., G. Sclabas, and K.M. Reid-Lombardo, *Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients*. World journal of gastrointestinal surgery, 2010. **2**(10): p. 314.
149. Klöppel, G., *Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas*. Hepato-gastroenterology, 1998. **45**(24): p. 1981.
150. Bernard, P., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: Predictive criteria of malignancy according to pathological examination of 53 cases*. Archives of Surgery, 2002. **137**(11): p. 1274-1278.
151. Organization, W.H., *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, 2011. 2014.
152. Niedgerthmann, M., et al., *Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience*. World journal of surgery, 2008. **32**(10): p. 2253-2260.
153. Capurso, G., et al., *Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(6): p. 1003-1009.
154. Inggakul, T., et al., *Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Annals of surgery, 2010. **251**(1): p. 70-75.

155. Everhart, J. and D. Wright, *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis*. JAMA, 1995. **273**(20): p. 1605-1609.
156. Tsuchiya, R., et al., *Collective review of small carcinomas of the pancreas*. Annals of surgery, 1986. **203**(1): p. 77.
157. Permert, J., et al., *Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(5): p. 313-318.
158. Lee, C., et al., *Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas ≤ 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(2): p. 234-242.
159. Nagai, K., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection*. World J Surg, 2008. **32**: p. 271-8.
160. Wada, K., R.A. Kozarek, and L. William Traverso, *Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. The American Journal of Surgery, 2005. **189**(5): p. 632-637.
161. Ringold, D.A., et al., *Pancreatitis is frequent among patients with side-branch intraductal papillary mucinous neoplasia diagnosed by EUS*. Gastrointestinal Endoscopy, 2009. **70**(3): p. 488-494.
162. Talamini, G., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms and chronic pancreatitis*. Pancreatology, 2007. **6**(6): p. 626-634.
163. Jenssen, C., et al., *Schwierige endosonografische Differenzialdiagnosen am Pankreas—chronische Pankreatitis*. Endo, 2012. **10**: p. 0031-1283911.
164. Raimondi, S., et al., *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010. **24**(3): p. 349-358.
165. Apte, M., R. Pirola, and J. Wilson, *New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic cancer*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2009. **24**(s3): p. S51-S56.
166. Xu, Z., et al., *Pancreatic stellate cells stimulate angiogenesis in pancreatic cancer and accompany pancreatic cancer cells to distant metastatic sites*. Pancreas, 2008. **37**(4): p. 502-503.
167. Apte, M., et al., *Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells*. Pancreas, 2004. **29**(3): p. 179-187.
168. Lee, S.J., et al., *Does acute pancreatitis change the natural history of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)?* Pancreatology, 2013. **13**(2): p. e48.
169. Choi, M., et al., *High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms*. Archives of Surgery, 2006. **141**(1): p. 51-56.

170. Kawakubo, K., et al., *Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gut, 2011: p. gut. 2010.227306.
171. Sugiyama, M. and Y. Atomi, *Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(2): p. 470-473.
172. Adsay, N.V., et al., *Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas*. Cancer, 2002. **94**(1): p. 62-77.
173. Ikeuchi, N., et al., *Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2010. **16**(15): p. 1890-1895.
174. Roch, A.M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, one manifestation of a more systemic disease? The American Journal of Surgery*, 2016. **211**(3): p. 512-518.
175. Baiocchi, G., et al., *Increased risk of second malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous tumors: Review of the literature*. World journal of gastroenterology: WJG, 2015. **21**(23): p. 7313.
176. Larghi, A., et al., *Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. Annals of oncology, 2013: p. mdt184.
177. Baumgaertner, I., et al., *Prevalence of Extrapancreatic Cancers in Patients With Histologically Proven Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Case-Control Study*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(11): p. 2878-2882.
178. Michaud, D.S., et al., *PHysical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer*. JAMA, 2001. **286**(8): p. 921-929.
179. Sturm, E.C., et al., *Obesity increases malignant risk in patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm*. Surgery, 2013. **154**(4): p. 803-809.
180. Chang, Y.-T., et al., *Overweight Increases the Risk of Malignancy in Patients with Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms*. Medicine, 2015. **94**(20): p. e797.
181. Lucenteforte, E., et al., *Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)*. Annals of oncology, 2012. **23**(2): p. 374-382.
182. William Traverso, L., et al., *Intraductal neoplasms of the pancreas*. The American Journal of Surgery, 1998. **175**(5): p. 426-432.
183. Rezaee, N., et al., *Smoking is not associated with severe dysplasia or invasive carcinoma in resected intraductal papillary mucinous neoplasms*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(4): p. 656-665.
184. Fritz, S., et al., *Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary*

- mucinous neoplasm of the pancreas*. British Journal of Surgery, 2011. **98**(1): p. 104-110.
185. Safi, F., et al., *Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer*. Hepato-gastroenterology, 1997. **45**(19): p. 253-259.
 186. Mann, D.V., et al., *Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2000. **26**(5): p. 474-479.
 187. Roch, A.M., et al., *Abnormal serum pancreatic enzymes, but not pancreatitis, are associated with an increased risk of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms*. Surgery, 2014. **156**(4): p. 923-930.
 188. Paik, K.Y., et al., *Clinical Features and Outcomes of Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: Comparison with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*. Journal of the Korean Surgical Society, 2007. **72**(4): p. 270-275.
 189. D'Angelica, M., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: An Analysis of Clinicopathologic Features and Outcome*. Annals of Surgery, 2004. **239**(3): p. 400-408.
 190. Okabayashi, T., et al., *Clinicopathological features and medical management of intraductal papillary mucinous neoplasms*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2006. **21**(2): p. 462-467.
 191. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010: World Health Organization.
 192. Kobari, M., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: Differences in clinical characteristics and surgical management*. Archives of Surgery, 1999. **134**(10): p. 1131-1136.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. R. Plentz, Geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Erhebung der Daten wurde von mir, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie (Prof. Dr. S. Clasen) der Universität Tübingen, durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 27.05.2016

Nadine Bochon

9. Veröffentlichungen

Poster-/Kongressbeiträge:

Bochon, N., et al. " IDENTIFICATION OF RISK FACTORS THAT LEAD TO MALIGNANT TRANSFORMATION OF INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASMS: A COHORT ANALYSIS OF 91 PATIENTS." In : 21st United European Gastroenterology Week, 2013 (UEG), Berlin (2013) : P119

Bochon, N., et al. "Screening von Patienten mit intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien des Pankreas: Gibt es neue Risikofaktoren um eine maligne Transformation zu erkennen?." In: XXIV. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stuttgart (2013): P2_1.

Bochon, N., et al. "Identifizierung von Risikofaktoren die zu malignen Transformationen von intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien des Pankreas führen: Analyse von 91 Patienten." In: 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie (DGVS), Nürnberg (2013): K52

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Nisar Malek danke ich für die Möglichkeit, in der Medizinischen Klinik I - Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Tübingen promovieren zu können.

Ebenfalls möchte ich einen besonderen Dank an das Institut für Radiologie der Universität Tübingen für die Zusammenarbeit zur Erhebung der Patientendaten sowie dem Institut für Biometrie der Universität Tübingen für die ausführliche Beratung und die Einführung in das Statistikprogramm SPSS aussprechen.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Ruben R. Plentz für die Bereitstellung des Themas der vorliegenden Dissertation, seine umfassende Unterstützung bei der Klärung von Problemen und seinem außergewöhnlich großem Engagement während der Entstehung dieser Arbeit. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank.

Schließlich möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, ohne die mein Studienwunsch niemals in Erfüllung gegangen wäre und die mir stets Rückhalt gegeben haben sowie meinem Freund Julian für die Unterstützung, mit der er mich durch das gesamte Studium und bei der Erstellung der Arbeit begleitet hat.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Schwester Sonja für die geduldige und mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.