

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des LMU Klinikums München

Direktorin Frau Professor Dr. med. Julia Mayerle

Chronische Pankreatitis – Innovationen in Diagnostik, Staging und kausaler Therapie

Vorgelegt von Herrn Dr. med. Georg Beyer

2022

Es wird eine kumulative Habilitationsleistung angestrebt, welche die Inhalte der folgenden Originalarbeiten des Habilitanden zusammenfasst und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext einordnet:

Adam M.G. und Beyer G. et al. Gut. 2021. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320723

Beyer G. und Mahajan U.M. et al. Gastroenterology. 2018. DOI:
10.1053/j.gastro.2018.03.061

Beyer G., Mahajan U.M. und Budde C. et al. Gastroenterology. 2017. DOI:
10.1053/j.gastro.2017.08.073

Mayerle J. und Beyer G. et al. Pancreatology. 2016. DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.003

Sendler M. und Beyer G. et al. Gastroenterology. 2015. DOI:
10.1053/j.gastro.2015.05.012

Eine Übersichtsarbeit des Habilitanden dient zur Illustration der aktuellen klinischen Handlungsempfehlung.

Beyer et al. Lancet. 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31318-0

Inhalt

Einleitung.....	4
Adam, M. G. and Beyer, G. et al. Identification and validation of a multivariable prediction model based on blood plasma and serum metabolomics for the distinction of chronic pancreatitis subjects from non-pancreas disease control subjects. Gut. 2021.....	6
Beyer, G., Mahajan, U. M. und Budde, C. et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. Gastroenterology. 2017 und Beyer, G. und Mahajan, U.M. et al. Reply to Hao. Gastroenterology. 2018.....	8
Mayerle, J. und Beyer, G. et al. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. Pancreatology. 2016.....	11
Sendler, M., Beyer, G. et al. Complement Component 5 Mediates Development of Fibrosis, via Activation of Stellate Cells, in 2 Mouse Models of Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 2015.....	13
Literatur	15
Danksagung.....	21
Eidesstattliche Versicherung und Erklärung zur schriftlichen Habilitationsleistung	22

Einleitung

Die chronische Pankreatitis wird in der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie als “[...] eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, bei der durch rezidivierende Entzündungsschübe das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt wird.“ definiert (Beyer G 2021). Folge dieses fibrotischen Umbaus sind ein partieller oder vollständiger Funktionsverlust mit dem Resultat der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz bis hin zum schwer zu kontrollierenden pankreatopriven Diabetes (Beyer et al. 2020). Ferner verursachen wiederholte Entzündungsschübe mit Übergreifen auf Nachbarorgane, Pankreasgangobstruktion mit intraduktaler Hypertension, viszerale und zentrale Neuropathie, Duodenitis und Maldigestion, bei der überwiegenden Anzahl der Patienten zu chronischen Schmerzen, die gleichsam das Leitsymptom der Erkrankung sind (Drewes et al. 2017). Die sozio-ökonomischen Auswirkungen der assoziierten Morbidität sind enorm: ein Drittel der Patienten können ihren Beruf nicht mehr in der gewohnten Weise ausüben (Gastard et al. 1973), 40% verlieren Ihre Arbeit, werden erwerbsunfähig oder vorzeitig berentet (Miyake et al. 1987). Die Letalität bei chronischer Pankreatitis ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 3.6fache erhöht. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 70 %, die 20-Jahres-Überlebensrate 45 % im Vergleich zu 93% und 65 % in einer altersadjustierten Vergleichskohorte. (Lowenfels et al. 1994). Die schwerwiegendste langfristige Komplikation der chronischen Pankreatitis ist die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. Auf Grund der häufig späten Diagnose und der weiterhin eingeschränkten Therapieoptionen versterben nahezu alle Patienten mit Pankreaskarzinom innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung (Neoptolemos et al. 2018; Javed et al. 2019; Le et al. 2016), was zur Folge hat, dass das Pankreaskarzinom bis zum Ende dieser Dekade die dritt- oder sogar zweithäufigste krebssassoziierte Todesursache in der westlichen Welt sein wird (Quante et al. 2016). Das relative Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis ist mit 6.09 (95% CI 3.79–9.79) bis 11.77 (95% CI 6.88–20.12) im Vergleich zu Kontrollen deutlich erhöht und wird mutmaßlich durch fortgesetzten Tabakkonsum getrieben (Hao, Zeng, et al. 2017; Hao, Komar, et al. 2017). Bestimmte genetische Formen haben ein noch deutlich höheres Lebenszeitrisko für ein Pankreaskarzinom (Tamura et al. 2018; Goggins et al. 2019; Overbeek et al. 2021). Verlässliche epidemiologische Daten zur chronischen Pankreatitis sind weiter rar. Die weltweite Prävalenz liegt schätzungsweise zwischen 13,5 bis 52,4 pro 100.000 und einer jährlichen Inzidenz von ca. fünf neuen Fällen auf 100.000 Einwohner (Beyer et al. 2020). In Deutschland wurden im Jahr 2017 24 Fälle pro 100.000 aufgrund einer

chronischen Pankreatitis stationär behandelt (Mayerle and Lerch 2019), aber auch in den Vereinigten Staaten ist die Pankreatitis eine der häufigsten benignen gastroenterologischen Entlassungsdiagnosen und häufiger Grund für eine Vorstellung in der Notaufnahme (Peery et al. 2019). Langjähriger Alkohol- und Tabakkonsum sind die wichtigsten ätiologischen Faktoren, gefolgt von genetischen Ursachen und Risikovarianten sowie metabolischen und strukturell-anatomischen Varianten. (Mayerle, Sendler, Hegyi, Beyer, Lerch, and Sahin-Toth 2019; Whitcomb and North American Pancreatitis Study 2019; Hegyi et al. 2020)

Obwohl insbesondere im Bereich der interventionellen Schmerztherapie (Endoskopie, Operation) bei chronischer Pankreatitis deutliche Fortschritte im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte zu verzeichnen sind, beschränkt sich das medizinische Management im Wesentlichen auf die Edukation zur Reduktion von Pankreasnoxen sowie Erkennung und Behandlung von Komplikationen im Krankheitsverlauf. Mit Ausnahme seltener autoimmun-vermittelter Formen ist eine kausale Therapie nicht verfügbar. (Löhr et al. 2020) Darüber hinaus fehlt weiter ein verlässlicher Test zur Früherkennung der chronischen Pankreatitis; ist der Modus der klinischen Überwachung beim nicht-spezialisierten Behandlungsführer (Hausarzt) und damit die Indikationsstellung zur Intervention nicht ausreichend gut untersucht und stellt die Früherkennung des Pankreaskarzinoms ein ungelöstes klinisches Problem dar (Beyer G 2021).

Der Verfasser dieser Habilitationsschrift hat sich im Rahmen seiner wissenschaftlichen Tätigkeit einigen dieser Probleme gestellt, mit dem Ziel die klinische Versorgung für Patienten mit chronischer Pankreatitis zu verbessern und Anstöße für neue Therapieansätze zu liefern.

Alle hier besprochenen Studien wurde an den beteiligten Zentren von der zuständigen Ethikkommission bzw. Veterinärämtern geprüft und genehmigt.

Adam, M. G. and Beyer, G. et al. Identification and validation of a multivariable prediction model based on blood plasma and serum metabolomics for the distinction of chronic pancreatitis subjects from non-pancreas disease control subjects. Gut. 2021

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis basiert aktuell aus der Zusammenschau von klinischem Verlauf, Bildgebung, unspezifischen Laborparametern und Bewertung der Pankreasfunktion. All diese Kriterien verbindet eine relativ geringe Sensitivität, da eine definitive Aussage bezüglich dem Vorliegen einer chronischen Pankreatitis ausgeprägte Veränderungen und damit ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium voraussetzt. Etablierter Kriterien zur Diagnosestellung einer „*early chronic pancreatitis*“ existieren nicht. Die bisher sensitivste, jedoch invasive Methode ist die Untersuchung mit endoskopischen Ultraschall (Catalano et al. 2009; Ito et al. 2016). Da eine frühe Diagnosestellung bzw. Identifikation von Risikopatienten Implikationen für deren weitere Therapie hat und möglicherweise den Krankheitsverlauf durch gezielt Verhaltensinterventionen günstig beeinflusst (Rebours et al. 2012; de la Iglesia-Garcia et al. 2017), wurde die Entwicklung von neuen diagnostischen Biomarkern von einem internationalen Expertengremium „*unmet clinical need*“ hervorgehoben (Whitcomb et al. 2016; Whitcomb et al. 2018). Bisher ist wenig zur potenziellen Rolle Metabolom-basierter Signaturen inklusive Lipidomics als diagnostische Biomarker für eine chronische Pankreatitis bekannt. Der hier präsentierten Studie ging eine Arbeit von Mayerle et al. voraus, in der eine Metabolomsignatur identifiziert und validiert wurde, die ein Pankreaskarzinom und chronische Pankreatitis mit einer AUC von 0.94 (95% CI 0.91–0.97) unterscheidet (Mayerle et al. 2018).

Wir führten eine Studie der Kategorie 3 nach TRIPOD Leitlinie durch (Collins et al. 2015). Eine Signatur die Patienten mit chronischer Pankreatitis von nicht-pankreatischen Kontrollen unterscheiden kann, wurde an Plasmaproben von 160 Probanden unter Verwendung von Gaschromatografie-Massenspektrometrie und Flüssigkeitchromatografie mit Tandemmassenspektrometrie identifiziert und in zwei unabhängigen und multizentrisch rekrutierten Kohorten (n=502) in Plasma und Serummatrix prospektiv validiert. Es wurden acht Metabolite aus sechs ontologischen Gruppen identifiziert. Nach Normalisierung und Festlegung optimaler Grenzwerte anhand der Identifizierungskohorte, konnte die Signatur in den Validierungsprobanden die chronische Pankreatitis mit einer AUC von bis zu 0.87 (95% CI 0.81 - 0.95) diagnostizieren. Darüber hinaus steigt der Biomarkerscore in Abhängigkeit vom Vorliegen einer exokrinen Insuffizienz signifikant, was nahelegt, dass eine Korrelation zur Krankheitsschwere besteht.

In dieser Studie konnten wir erstmals zeigen, dass Metabolomics mit Lipidomics grundsätzlich geeignet sind, um robuste Biomarkersignaturen für die Diagnose der chronischen Pankreatitis zu entwickeln. Bisher kann kein Blut-basierter Biomarker für

die Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis empfohlen werden (Lohr et al. 2017; Beyer G 2021). In Pilotstudien an Tieren und kleineren Patientenkollektiven wurden bisher miRNA-basierte, massenspektrometrische und MR-spektroskopische Ansätze mit ähnlichen Fragestellung untersucht, allerdings konnte methodisch bedingt, keine eindeutige Aussage zur diagnostischen Wertigkeit der Ergebnisse getroffen werden (Maekawa et al. 2016; Xin et al. 2017; Chou, Chang, and Chen 2020; Tian et al. 2015; Diakopoulos et al. 2015; Luszczek et al. 2013; Ouyang 2012). Dieser Schwächen sind wir im Design unserer Studie zu begegnen: ausreichend große, gut charakterisierte und voneinander unabhängig prospektiv rekrutierte Kohorten mit adäquaten Kontrollen wurden eingeschlossen. Vergleichbare Ergebnisse aus Serum und EDTA-Plasmaproben unterstreichen die Allgemeingültigkeit des Ansatzes weiter, trotz der bekannten hohen Variabilität des Metaboloms (van Ravenzwaay et al. 2007). Alle acht in der Signatur enthaltenen Metabolite konnten anhand individueller Studien in Assoziation zur Pathogenese der Pankreatitis gebracht werden, gleichwohl dies für die Plausibilität der Signatur nicht zwingend notwendig ist. Mit besonderem Interesse haben wir beobachtet, dass Ceramide Teil der Signatur sind, nach dem die oben erwähnte Signatur zur Unterscheidung vom Pankreaskarzinom ebenfalls Komponenten des Sphingomyelinmetabolismus enthielt (Mayerle et al. 2018) und auch andere bereits Hinweise auf eine Bedeutung von Sphingomyelinen und anderen Phospholipiden im Tumormetabolom wie auch bei der Pankreatitis beschrieben haben (Konończuk et al. 2018; Ogretmen 2018). Eine Stärke in der Verwendung von Metabolomsignaturen gegenüber einzelnen Biomarkern in der Diagnostik ist, dass inter- und intraindividuelle Schwankungen einzelner Metabolite durch andere Komponenten der Signatur ausgeglichen werden können. Dass dies auch bei der Pankreatitis relevant sein kann, zeigt eine etwa zeitgleich erschienene US-amerikanische Arbeit in der Kombinationen aus verschiedenen Proteinbiomarkern mit vergleichbarer Genauigkeit zwischen gesunden Kontrollen, rezidivierender akuter und chronischer Pankreatitis unterschieden werden konnte (Park et al. 2019). Gleichwohl der dort verwendete 62-plex Luminex Assay nicht mit unserer Plattform zu vergleichen ist und sich die beiden Studien hinsichtlich Patientenzahl und dem Vorhandensein von Validierungskohorten auch im Design unterscheiden, scheint sich hier ein Trend mit vielversprechendem Potenzial abzuzeichnen.

Der nächste Schritt hin zu einem akzeptierten und klinisch anwendungsbereiten Biomarkerpanel ist die Validierung der Signatur in einem klinischen Szenario, um feststellen zu können, ob die Signatur tatsächlich Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung haben kann. Ein mögliches Szenario ist der Einschluss von Probanden mit unklaren rezidivierenden Bauchschmerzen und Risikofaktoren für eine chronische Pankreatitis („*enrichment*“) oder die prospektive Nachverfolgung mit wiederholten Blutentnahmen von Patienten nach Indexepisode einer akuten Pankreatitis, da hier in bis zu 30% der Fälle im Verlauf eine chronische Pankreatitis diagnostiziert wird (Ahmed Ali et al. 2016; Sankaran et al. 2015).

Beyer, G., Mahajan, U. M. und Budde, C. et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. Gastroenterology. 2017 und Beyer, G. und Mahajan, U.M. et al. Reply to Hao. Gastroenterology. 2018

Neben der rechtzeitigen Stellung einer korrekten Diagnose, ist die zutreffende Einordnung des Krankheitsstadiums und der Schwere einer chronischen Pankreatitis eine klinische Herausforderung (Beyer G 2021).

Eine Klassifikation, die grundsätzlich für die Beschreibung des Stadiums der chronischen Pankreatitis bei allen Patienten herangezogen werden kann, existiert nicht. Keines der bis dato vorgeschlagenen Klassifikationssysteme ist in multizentrischen und prospektiven Studien auf seine Zuverlässigkeit zur Vorhersage der Prognose, von Morbidität und Letalität getestet worden. Der Anspruch an ein solches Klassifikationssystem umfasst die reproduzierbare Einschätzung des Patientenzustands anhand objektivierbarer Parameter, die Korrelation mit einem relevanten und gut messbaren klinischen Endpunkt und Veränderbarkeit der Klassifikation in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf oder Interventionen. In der aktuellen Leitlinie heißt es weiterhin: „Eine einheitliche Klassifizierung aller Krankenhausfälle mit chronischer Pankreatitis könnte weiterhin helfen, im DRG-Systems zukünftig eine aufwandsadaptierte Staffelung der Erlöse zu erreichen. Ein Klassifikationstool wird derzeit ungefähr von 50% der Pankreatologen benutzt.“ (Issa et al. 2017)“ (Beyer G 2021).

Die am häufigsten zur Beschreibung der Morphologie verwendete Klassifikation ist die sogenannte *Cambridge Classification* (Sarnar and Cotton 1984). Ursprünglich für das Pankreatogram bei der ERCP entwickelt, wurde sie im Verlauf für eine Reihe weitere bildgebender Modalitäten (Ultraschall, CT, MRT) adaptiert (Hoffmeister et al. 2012). Obwohl die Morphologie die Symptomatik und Pankreasfunktion nur ungenügend widerspiegelt (Banks 2007), wird die Verwendung der *Cambridge Classification* allgemein empfohlen, um eine einheitliche Terminologie zu erreichen (Hoffmeister et al. 2015; Beyer G 2021). Weitere vorgeschlagene Scoring Systeme aus Zürich, Kerala, Manchester und Heidelberg graduieren den Schweregrad mit Hilfe von Bildgebung, Symptomen und dem Vorliegen einer Pankreasfunktionsstörung (Ammann 1997; Ramesh 2002; Bagul and Siriwardena 2006; Buchler et al. 2009), doch beschreiben Sie dabei eher den natürlichen Verlauf und fehlt bisher die Korrelation mit relevanten Endpunkten in klinischen Studien. Die 2007 erstmals vorgestellte M-ANNHEIM Klassifikation erlaubt eine deskriptive Charakterisierung der Patienten nach Ätiologie, klinischem Stadium und Schweregrad mittels eines allerdings sehr komplexen Punktesystem (Schneider, Lohr, and Singer 2007). Bisher konnte nur retrospektiv

gezeigt werden, dass die Höhe des M-ANNHEIM Scores mit der Notwendigkeit und dem Outcome nach endoskopischen und operativen Interventionen korreliert (He et al. 2014; Hirth et al. 2018).

Ein einfach zu erhebendes, prospektiv entwickeltes und vor allem validiertes Tool zur wiederholten dynamischen Einschätzung des Schweregrades der chronischen Pankreatitis in Korrelation zu sinnvollen, kurz- bis mittelfristig erreichbaren Endpunkten stand also weiter nicht zur Verfügung.

Wir haben es uns deshalb zur Aufgabe gemacht, in Anlehnung an den weiter verbreiteten Turcotte-Child-Pugh Score für die Leberzirrhose (Child 1964), eine Klassifikation zu entwickeln, die auf einfachen klinischen und routinemäßig erhobenen Laborparametern beruht und ohne apparativen Aufwand berechnet werden kann. Von 2011 bis 2014 wurden 91 Patienten mit chronischer Pankreatitis prospektiv rekrutiert und für ein Jahr nachverfolgt. Über 20 klinische und laborchemische Parameter wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses erhoben und nach 12 Monaten mit der Anzahl der Krankenhauswiederaufnahmen und der kumulativen Krankenhausverweildauer korreliert. Auf dem Boden bivariater Korrelation wurden im Ergebnis die Parameter Schmerzintensität (numerische Ratingskala), HbA1c, CRP, BMI und Thrombozytenzahl in einem einfachen Score (Chronic Pancreatitis Prognosis Score, COPPS) zusammengefasst. Dabei wird jedem Parameter je nach Ausprägung der Abweichung vom Normalwert einen Punktwert zwischen 1 und 3 zugeordnet und am Ende dieser Punktwert aufaddiert (Score: 5-15) und wiederum in Kategorien zusammengefasst. Die COPPS Kategorie (A: 5-6 Punkte, B 7-9 Punkte, C >9 Punkte) unterscheidet mit ausreichender Genauigkeit die Krankheits schwere, gemessen an der Notwendigkeit zur stationären Behandlung im Folgejahr (Pearson Korrelation von 0.39, $p < .01$). Eine ähnlich gute Korrelation zeigte sich in einer unabhängigen Validierung (n=129) die anhand zweier prospektiver Datenbanken durchgeführt wurde. Bias wurde mittels regulärem Bootstrapping ausgeschlossen.

Ein Kritikpunkt an der Methodik der Studie war die Verwendung recht simpler linearer Korrelationsmodelle in der Score Entwicklung (Hao, Liao, and Hu 2018). In einer weiteren Arbeit konnten wir zeigen, dass ein komplexes nicht-lineares Modell mit Verwendung einer gewichteten und angeglichenen negativen binomialen Regressionsanalyse keine Verbesserung in der Score-Performance erzielen konnten (Beyer, Mahajan, et al. 2018). Um die einfache Benutzung und damit die Verwendbarkeit des Scores auch in nicht spezialisierten Umgebungen oder Ländern mit eingeschränkten Ressourcen weiterhin möglich zu machen, wurde das ursprüngliche Modell daher beibehalten.

COPPS ist der erste prospektiv entwickelte und unabhängig validierte Score für den klinische Schweregrad der chronischen Pankreatitis. Eine prospektive, multizentrische

und internationale Validierungsstudie ist inzwischen abgeschlossen und die Daten werden ausgewertet (Beyer G. and Garbe A. et al, *unpublished data*). In ihrer neusten Fassung empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zur Pankreatitis die Verwendung des Scores als Teil der klinischen Klassifikation in Ergänzung zum bildgebenden Befund (Beyer G 2021).

Mayerle, J. und Beyer, G. et al. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. Pancreatology. 2016.

Wie eingangs beschrieben, besteht bei chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit von Ätiologie und Tabakkonsum eine relevante Erhöhung des Lebenszeitriskos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Beyer, D'Haese, et al. 2018; Goggins et al. 2019). Im klinischen Alltag ist die rechtzeitige Erkennung eines Pankreaskarzinoms insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer chronischen Pankreatitis ein ungelöstes Problem, da klinische wie bildgebende Befund überlappen (Mahajan et al. 2021). Der endoskopische Ultraschall (EUS) scheint schnittbildgebenden Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie hinsichtlich der Detektion kleiner Läsionen überlegen (Harinck et al. 2016; Canto et al. 2018). Darüber hinaus bietet die EUS die Möglichkeit im Zuge der gleichen Untersuchung Gewebeproben aus verdächtigen Arealen zu nehmen. Insbesondere beim Vorliegen von Kalzifikationen, ist die Aussagekraft der konventionellen EUS jedoch begrenzt. Elastographie ist eine inzwischen gut etablierte Form der erweiterten Ultraschalldiagnostik, bei der die physikalischen Eigenschaften verschiedener Gewebe genutzt werden um deren „Steife“ zu berechnen. Mit Bezug auf die EUS wurde die Technik stetig weiterentwickelt. Die qualitative Darstellung des „*strains*“ (1. Generation) oder die Berechnung semi-quantitativer „*strain-ratios*“ (2. Generation) ist inzwischen von der leichter zu reproduzierenden „*shear-wave*“ Elastographie abgelöst worden (3. Generation) (Dietrich et al. 2020). Allen Methoden ist gemeinsam, dass Pankreaskarzinome als weniger elastisch und somit als „härtere“ Zonen erfasst werden (Giovannini et al. 2006).

Unter dieser Annahme haben wir in einer vergleichenden prospektiven Studie an 91 konsekutiv von einem Zentrum rekrutierten Patienten mit Indikation zur EUS und ggf. Feinnadelaspiration bei bildgebendem Verdacht auf einen Pankreastumor den Zusatznutzen der 2. Generation Elastographie für die Stellung der Diagnose im klinischen Follow-up untersucht (Mayerle et al. 2016). Wir konnten bestätigen, dass das Tumorgewebe der 68 Patienten mit Abschlussdiagnose Pankreaskarzinom deutlich härter war als das nicht betroffene Umgebungsgewebe. Der optimale Grenzwert für die *strain ratio* lag bei 24,82. Eine ROC Analyse ergab eine suboptimale Sensitivität und Spezifität von 77 % und 65 %. Die Accuracy lag mit 73 % unter der der „Standarddiagnostik“ mit Kombination aus B-Bild und Feinnadelaspiration (87 % bzw. 85 %). Somit scheint die Methode zumindest in dieser Indikation keinen Zusatznutzen zu bringen. Interessanterweise sind die inzwischen verfügbaren neueren Methoden den semi-quantitativen Verfahren nicht überlegen (Zhang et al. 2018). Gemeinsam scheint allen Studien zu sein, dass die Elastographie eine akzeptable Sensitivität und somit vor allem einen hohen negativ prädiktiven Wert aufweist. Der Methode könnte

somit eine Rolle im Ausschluss maligner Raumforderungen, auch für kleine Läsionen unter 2 cm, zukommen, möglicherweise in Kombination mit Ultraschallkontrastmittel (Dietrich et al. 2020).

Sendler, M., Beyer, G. et al. Complement Component 5 Mediates Development of Fibrosis, via Activation of Stellate Cells, in 2 Mouse Models of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015

Unabhängig von der Ätiologie führt bei der Mehrzahl der Patienten die chronische Pankreatitis im Krankheitsverlauf zu einem ähnlichen histologischen Bild mit Parenchymverlust und Ersatz durch entzündlich durchsetztes sklerosiertes Narbengewebe. Treiber der Fibrosierung scheint dabei die gegenseitige Transaktivierung von Entzündungszellen und (Myo-)Fibroblasten zu sein. Eine pankreasspezifische Population residenter mesenchymaler, Vitamin-A-speichernder Zellen, sogenannte *pancreatic stellate cells* (PSCs), expandieren nach Aktivierung durch TGF β oder PDGF und bilden große Mengen kollagener extrazellulärer Matrix (Apte et al. 1999; Apte et al. 2013). PSCs sind eng verwandt mit hepatischen Sternzellen (HSCs) (Buchholz et al. 2005). Es gibt Hinweise, dass die durch HSCs vermittelte Fibrosierung der Leber durch Punktmutationen im Komplementfaktor 5 (C5) beeinflusst wird (Hillebrandt et al. 2005), wenngleich die Ergebnisse nicht eindeutig reproduziert werden konnten (Halangk et al. 2008). In C5 defizienten Mäusen ist die artifiziell durch CCl₄ ausgelöste Leberfibrose vermindert. Das Komplementsystem wird auch im Zuge einer Pankreatitis aktiviert und C5 kann durch pankreatisches Trypsin in seine aktiven Bestandteile gespalten werden (Acioli, Isobe, and Kawasaki 1997). Wir stellten deshalb die Hypothese auf, dass C5-Defizienz auch in der Pankreatitis einen protektiven Effekt für die Entwicklung der Fibrose hat.

In C5-*knock-out* Mäusen konnten wir in zwei Modellen für chronische Pankreatitis zeigen, dass der Verlust von Effektormolekülen der Komplementkaskade zu einer verminderten Fibrosierung führt, ohne die Schwere der akuten Phase der Pankreatitis zu verändern (Sendler et al. 2015). Dies konnte auch durch Einsatz pharmakologischer C5-Inhibitoren bestätigt werden. Dies zeigt sich unter anderem in verminderter Expression von Kollagenen und *alpha-smooth-muscle-actin*, einem Marker der PSC-Aktivierung. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass PSCs den C5a-Rezeptor exprimieren und *in vitro* durch aktives C5a aktiviert werden können. Die für die Leberfibrose vermutete genetische Assoziation mit Varianten im C5-Gen konnte für die chronische Pankreatitis in einer Kohorte von insgesamt 907 Probanden und Kontrollen nicht bestätigt werden. Jedoch zeigte sich in Transkriptionsanalysen einer weiteren populationsbasierten Kohorte ohne chronische Pankreatitis (n=976), dass der SNP rs17611 Einfluss auf die C5-Expression beim Menschen hat. In der Arbeit konnte nicht aufgelöst werden, welchen zusätzlichen Einfluss die C5-Depletion auf das Immuninfiltrat hat und ob der Wegfall der gut beschriebenen immunstimulatorischen Wirkung von C5a, zusätzliche antiinflammatorische Effekte hat. Zum Beispiel konnten

Xue et al. nur ein Jahr später zeigen, dass die PSCs-abhängige Fibrosierung durch alternativ aktivierte, CD206 positive Makrophagen vermittelt wird (Xue et al. 2015).

Das in dieser Arbeit erstmals extensiv verwendete partielle Gangligaturmodell für chronische Pankreatitis führt bei Mäusen einem irreversiblen histologischen Phänotyp der der chronischen Pankreatitis beim Menschen zum Verwechseln ähnlich sieht. Darüber hinaus weisen die Tiere typische klinische Symptome wie Schmerzen und Gewichtsverlust auf, die sich unter strenger Einhaltung der Tierschutzrichtlinien als relevante klinische Endpunkte für translationale Untersuchungen nutzen lassen.

Während unsere Kenntnisse des pathophysiologischen Einflusses von Immunzellsubpopulationen in Abhängigkeit von der Ätiologie ständig zunimmt (Lee et al. 2020; Zhao et al. 2019) mangelt es weiter an kausalen Therapieansätzen. In unserer eigenen Arbeitsgruppe untersuchen wir in Fortsetzung der oben beschriebenen Arbeit im Rahmen eines DFG-geförderten Projekts (BE6395/1-1) den Einfluss einer Depletion aktivierter PSCs auf den Verlauf der chronischen Pankreatitis in Mäusen, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Fibrosierung als solche einen Therapieansatz darstellen könnte. Neuste Erkenntnisse zur Biologie von fibroblastenartigen Zellen erlauben vielversprechende Einsicht in eröffnen Wege zu deren Rückprogrammierung in den ruhenden Zustand oder Differenzierung zu Adipozyten (Henderson, Rieder, and Wynn 2020). Für die idiopathische Lungenfibrose ist eine solche experimentelle „lipogene“ Differenzierung im humanan System unter Verwendung des bei Pankreatitis ohnehin günstigen Wirkstoffs Metformin bereits gelungen (Kheirollahi et al. 2019). Fettige Degeneration im Pankreas wird von einigen Autoren als das Ergebnis eines mehrheitlich apoptotischen und nicht-immunogenen Zelltods angesehen, was ein erster Schritt zur Durchbrechung des Teufelskreislaufs aus Zelltod, Inflammation und Fibrose sein könnte (Mayerle, Sandler, Hegyi, Beyer, Lerch, and Sahin-Tóth 2019).

Literatur

- Acioli, J. M., M. Isobe, and S. Kawasaki. 1997. 'Early complement system activation and neutrophil priming in acute pancreatitis: participation of trypsin', *Surgery*, 122: 909-17.
- Ahmed Ali, U., Y. Issa, J. C. Hagenaars, O. J. Bakker, H. van Goor, V. B. Nieuwenhuijs, T. L. Bollen, B. van Ramshorst, B. J. Witteman, M. A. Brink, A. F. Schaapherder, C. H. Dejong, B. W. Spanier, J. Heisterkamp, E. van der Harst, C. H. van Eijck, M. G. Besselink, H. G. Gooszen, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester, and Group Dutch Pancreatitis Study. 2016. 'Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14: 738-46.
- Ammann, R. W. 1997. 'A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis', *Pancreas*, 14: 215-21.
- Apte, M. V., J. S. Wilson, A. Lugea, and S. J. Pandol. 2013. 'A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment', *Gastroenterology*, 144: 1210-9.
- Apte, MV, PS Haber, SJ Darby, SC Rodgers, GW McCaughan, MA Korsten, RC Pirola, and JS Wilson. 1999. 'Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis', *Gut*, 44: 534-41.
- Bagul, Anil, and Ajith K Siriwardena. 2006. 'Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis.', *Jop*, 7: 390-6.
- Banks, P. A. 2007. 'Classification and diagnosis of chronic pancreatitis', *J Gastroenterol*, 42 Suppl 17: 148-51.
- Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein TW, Rosendahl J, Kahl S, Keller J, Werner J, Friess H, Bufler P, Löhr JM, Schneider A, Lynen P, Esposito I, Grenacher L, Mössner A, Lerch MM, Mayerle J. 2021. 'S3-Leitlinie Pankreatitis', *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*, AWMF Registernummer 021 - 003.
- Beyer, G., J. G. D'Haese, S. Ormanns, and J. Mayerle. 2018. '[Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer - Tumor Risk and Screening]', *Dtsch Med Wochenschr*, 143: 895-906.
- Beyer, G., U. M. Mahajan, M. M. Lerch, and J. Mayerle. 2018. 'Chronic Pancreatitis Prognosis Score System Is Not Ready Yet Reply', *Gastroenterology*, 154: 1853-54.
- Beyer, Georg, Aida Habtezion, Jens Werner, Markus M. Lerch, and Julia Mayerle. 2020. 'Chronic pancreatitis', *The Lancet*, 396: 499-512.
- Buchholz, M., H. A. Kestler, K. Holzmann, V. Ellenrieder, W. Schneiderhan, M. Siech, G. Adler, M. G. Bachem, and T. M. Gress. 2005. 'Transcriptome analysis of human hepatic and pancreatic stellate cells: organ-specific variations of a common transcriptional phenotype', *J Mol Med (Berl)*, 83: 795-805.
- Buchler, M. W., M. E. Martignoni, H. Friess, and P. Malfertheiner. 2009. 'A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis', *BMC Gastroenterol*, 9: 93.
- Canto, M. I., J. A. Almario, R. D. Schulick, C. J. Yeo, A. Klein, A. Blackford, E. J. Shin, A. Sanyal, G. Yenokyan, A. M. Lennon, I. R. Kamel, E. K. Fishman, C. Wolfgang, M. Weiss, R. H. Hruban, and M. Goggins. 2018. 'Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance', *Gastroenterology*, 155: 740-51 e2.
- Catalano, M. F., A. Sahai, M. Levy, J. Romagnuolo, M. Wiersema, W. Brugge, M. Freeman, K. Yamao, M. Canto, and L. V. Hernandez. 2009. 'EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification', *Gastrointest Endosc*, 69: 1251-61.
- Child, C.G. 1964. *The Liver and Portal Hypertension* (Saunders).
- Chou, C. Y., C. T. Chang, and C. J. Chen. 2020. 'Analytically validated protein biomarkers of chronic pancreatitis and pancreatic cancer for potential clinical diagnosis with mass spectrometry', *Rapid Commun Mass Spectrom*, 34 Suppl 1: e8580.
- Collins, G. S., J. B. Reitsma, D. G. Altman, and K. G. Moons. 2015. 'Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement', *Br J Surg*, 102: 148-58.
- de la Iglesia-Garcia, D., W. Huang, P. Szatmary, I. Baston-Rey, J. Gonzalez-Lopez, G. Prada-Ramallal, R. Mukherjee, Q. M. Nunes, J. E. Dominguez-Munoz, R. Sutton, and Nihl Pancreas Biomedical Research Unit Patient

- Advisory Group. 2017. 'Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis', *Gut*, 66: 1354-55.
- Diakopoulos, K. N., M. Lesina, S. Wormann, L. Song, M. Aichler, L. Schild, A. Artati, W. Romisch-Margl, T. Wartmann, R. Fischer, Y. Kabiri, H. Zischka, W. Halangck, I. E. Demir, C. Pilsak, A. Walch, C. S. Mantzoros, J. M. Steiner, M. Erkan, R. M. Schmid, H. Witt, J. Adamski, and H. Algul. 2015. 'Impaired autophagy induces chronic atrophic pancreatitis in mice via sex- and nutrition-dependent processes', *Gastroenterology*, 148: 626-38 e17.
- Dietrich, C. F., S. Burmeister, S. Hollerbach, P. G. Arcidiacono, B. Braden, P. Fusaroli, M. Hocke, J. Iglesias-Garcia, M. Kitano, A. Larghi, B. Napoleon, K. W. Opping, M. Rimbass, A. Saftoiu, A. V. Sahai, S. Sun, Y. Dong, S. Carrara, J. H. Hwang, and C. Jenssen. 2020. 'Do we need elastography for EUS?', *Endosc Ultrasound*, 9: 284-90.
- Drewes, A. M., S. A. W. Bouwense, C. M. Campbell, G. O. Ceyhan, M. Delhaye, I. E. Demir, P. K. Garg, H. van Goor, C. Halloran, S. Isaji, J. P. Neoptolemos, S. S. Olesen, T. Palermo, P. J. Pasricha, A. Sheel, T. Shimosegawa, E. Szigethy, D. C. Whitcomb, D. Yadav, and Pancreatitis Working group for the International Consensus Guidelines for Chronic. 2017. 'Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis', *Pancreatology*, 17: 720-31.
- Gastard, J., F. Joubaud, T. Farbos, J. Loussouarn, J. Marion, M. Pannier, F. Renaudet, R. Valdazo, and M. Gosselin. 1973. 'Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France', *Digestion*, 9: 416-28.
- Giovannini, M., L. C. Hookey, E. Bories, C. Pesenti, G. Monges, and J. R. Delpero. 2006. 'Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients', *Endoscopy*, 38: 344-8.
- Goggins, M., K. A. Overbeek, R. Brand, S. Syngal, M. Del Chiaro, D. K. Bartsch, C. Bassi, A. Carrato, J. Farrell, E. K. Fishman, P. Fockens, T. M. Gress, J. E. van Hooft, R. H. Hruban, F. Kastrinos, A. Klein, A. M. Lennon, A. Lucas, W. Park, A. Rustgi, D. Simeone, E. Stoffel, H. F. A. Vasen, D. L. Cahen, M. I. Canto, M. Bruno, and consortium International Cancer of the Pancreas Screening. 2019. 'Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium', *Gut*.
- Halangck, J., C. Sarrazin, K. Neumann, G. Puhl, T. Mueller, G. Teuber, H. Klinker, H. Hinrichsen, P. Buggisch, O. Landt, V. Weich, A. Bergk, B. Wiedenmann, P. Neuhaus, T. Berg, and H. Witt. 2008. 'Evaluation of complement factor 5 variants as genetic risk factors for the development of advanced fibrosis in chronic hepatitis C infection', *J Hepatol*, 49: 339-45.
- Hao, L., Z. Liao, and L. H. Hu. 2018. 'Chronic Pancreatitis Prognosis Score System Is Not Ready Yet', *Gastroenterology*, 154: 1852-53.
- Hao, L., X. P. Zeng, L. Xin, D. Wang, J. Pan, Y. W. Bi, J. T. Ji, T. T. Du, J. H. Lin, D. Zhang, B. Ye, W. B. Zou, H. Chen, T. Xie, B. R. Li, Z. H. Zheng, T. Wang, H. L. Guo, Z. Liao, Z. S. Li, and L. H. Hu. 2017. 'Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients', *Dig Liver Dis*, 49: 1249-56.
- Hao, W., H. M. Komar, P. A. Hart, D. L. Conwell, G. B. Lesinski, and A. Friedman. 2017. 'Mathematical model of chronic pancreatitis', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114: 5011-16.
- Harinck, F., I. C. Konings, I. Kluijdt, J. W. Poley, J. E. van Hooft, H. M. van Dullemen, C. Y. Nio, N. C. Krak, J. J. Hermans, C. M. Aalfs, A. Wagner, R. H. Sijmons, K. Biermann, C. H. van Eijck, D. J. Gouma, M. G. Dijkgraaf, P. Fockens, M. J. Bruno, and individuals Dutch research group on pancreatic cancer surveillance in high-risk. 2016. 'A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals', *Gut*, 65: 1505-13.
- He, Y. X., H. W. Xu, X. T. Sun, Z. Ye, W. Wang, X. W. Lai, X. T. Wang, L. H. Hu, C. Sun, Z. Liao, and Z. S. Li. 2014. 'Endoscopic management of early-stage chronic pancreatitis based on M-ANNHEIM classification system: a prospective study', *Pancreas*, 43: 829-33.
- Hegy, P., A. Parniczky, M. M. Lerch, A. R. G. Sheel, V. Rebours, C. E. Forsmark, M. Del Chiaro, J. Rosendahl, E. de-Madaria, A. Szucs, K. Takaori, D. Yadav, C. Gheorghe, Z. Rakonczay, Jr., X. Molero, K. Inui, A. Masamune, C. Fernandez-Del Castillo, T. Shimosegawa, J. P. Neoptolemos, D. C. Whitcomb, M. Sahin-Toth, and Pancreatitis Working Group for the International Consensus Guidelines for Chronic. 2020. 'International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International

- Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club', *Pancreatology*.
- Henderson, N. C., F. Rieder, and T. A. Wynn. 2020. 'Fibrosis: from mechanisms to medicines', *Nature*, 587: 555-66.
- Hillebrandt, S., H. E. Wasmuth, R. Weiskirchen, C. Hellerbrand, H. Keppeler, A. Werth, R. Schirin-Sokhan, G. Wilkens, A. Geier, J. Lorenzen, J. Kohl, A. M. Gressner, S. Matern, and F. Lammert. 2005. 'Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans', *Nat Genet*, 37: 835-43.
- Hirth, M., C. Weiss, F. Ruckert, R. H. Pfitzer, T. J. Wilhelm, S. Hetjens, P. D. Hardt, N. Gubergrits, M. P. Ebert, and A. Schneider. 2018. 'Clinical evaluation of the M-ANNHEIM classification: Development of the M-ANNHEIM-Surgery-Score as a new tool to monitor patients with chronic pancreatitis', *Z Gastroenterol*, 56: 1481-90.
- Hoffmeister, A., J. Mayerle, C. Beglinger, M. W. Büchler, P. Bufler, K. Dathe, U. R. Fölsch, H. Friess, J. Izbicki, S. Kahl, E. Klar, J. Keller, W. T. Knoefel, P. Layer, M. Loehr, R. Meier, J. F. Riemann, M. Runzi, R. M. Schmid, A. Schreyer, B. Tribl, J. Werner, H. Witt, J. Mössner, and M. M. Lerch. 2012. '[S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]', *Z Gastroenterol*, 50: 1176-224.
- Hoffmeister, A., J. Mayerle, C. Beglinger, M. W. Buchler, P. Bufler, K. Dathe, U. R. Fölsch, H. Friess, J. Izbicki, S. Kahl, E. Klar, J. Keller, W. T. Knoefel, P. Layer, M. Loehr, R. Meier, J. F. Riemann, M. Runzi, R. M. Schmid, A. Schreyer, B. Tribl, J. Werner, H. Witt, J. Mossner, M. M. Lerch, and committee members of the guideline. 2015. 'English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis', *Z Gastroenterol*, 53: 1447-95.
- Issa, Yama, Hjalmar C van Santvoort, Paul Fockens, Marc G Besselink, Thomas L Bollen, Marco J Bruno, and Marja A Boermeester. 2017. 'Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study.', *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 19: 978-85.
- Ito, T., H. Ishiguro, H. Ohara, T. Kamisawa, J. Sakagami, N. Sata, Y. Takeyama, M. Hirota, H. Miyakawa, H. Igarashi, L. Lee, T. Fujiyama, M. Hijioka, K. Ueda, Y. Tachibana, Y. Sogame, H. Yasuda, R. Kato, K. Kataoka, K. Shiratori, M. Sugiyama, K. Okazaki, S. Kawa, Y. Tando, Y. Kinoshita, M. Watanabe, and T. Shimosegawa. 2016. 'Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015', *J Gastroenterol*, 51: 85-92.
- Javed, M. A., G. Beyer, N. Le, A. Vinci, H. Wong, D. Palmer, R. D. Morgan, A. Lamarca, R. A. Hubner, J. W. Valle, S. Alam, S. Chowdhury, Y. T. Ma, L. Archibugi, G. Capurso, P. Maisonneuve, A. Neesse, M. Sund, M. Schober, and S. Krug. 2019. 'Impact of intensified chemotherapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in clinical routine in Europe', *Pancreatology*, 19: 97-104.
- Kheirollahi, V., R. M. Wasnick, V. Biasin, A. I. Vazquez-Armendariz, X. Chu, A. Moiseenko, A. Weiss, J. Wilhelm, J. S. Zhang, G. Kwapiszewska, S. Herold, R. T. Schermuly, B. Mari, X. Li, W. Seeger, A. Gunther, S. Bellusci, and E. El Agha. 2019. 'Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis', *Nat Commun*, 10: 2987.
- Konończuk, T., B. Łukaszuk, A. Mikłosz, A. Chabowski, M. Żendzian-Piotrowska, and K. Kurek. 2018. 'Cerulein-Induced Acute Pancreatitis Affects Sphingomyelin Signaling Pathway in Rats', *Pancreas*, 47: 898-903.
- Le, N., A. Vinci, M. Schober, S. Krug, M. A. Javed, T. Kohlmann, M. Sund, A. Neesse, and G. Beyer. 2016. 'Real-World Clinical Practice of Intensified Chemotherapies for Metastatic Pancreatic Cancer: Results from a Pan-European Questionnaire Study', *Digestion*, 94: 222-29.
- Lee, B., J. Z. Adamska, H. Namkoong, M. D. Bellin, J. J. Wilhelm, G. L. Szot, D. M. Louis, M. M. Davis, S. Pandol, and A. Habtezion. 2020. 'Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis', *J Clin Invest*.
- Löhr, J. M., U. Beuers, M. Vujasinovic, D. Alvaro, J. B. Frøkjær, F. Buttgerit, G. Capurso, E. L. Culver, E. de-Madaria, E. Della-Torre, S. Detlefsen, E. Dominguez-Muñoz, P. Czubkowski, N. Ewald, L. Frulloni, N. Gubergrits, D. G. Duman, T. Hackert, J. Iglesias-Garcia, N. Kartalis, A. Laghi, F. Lammert, F. Lindgren, A. Okhlobystin, G. Oracz, A. Parniczky, R. M. P. Mucelli, V. Rebours, J. Rosendahl, N. Schleinitz, A. Schneider, E. F. van Bommel, C. S. Verbeke, M. P. Vullierme, and H. Witt. 2020. 'European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations', *United European Gastroenterol J*, 8: 637-66.

- Lohr, J. M., E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl, M. Besselink, J. Mayerle, M. M. Lerch, S. Haas, F. Akisik, N. Kartalis, J. Iglesias-Garcia, J. Keller, M. Boermeester, J. Werner, J. M. Dumonceau, P. Fockens, A. Drewes, G. Ceyhan, B. Lindkvist, J. Drenth, N. Ewald, P. Hardt, E. de Madaria, H. Witt, A. Schneider, R. Manfredi, F. J. Brondum, S. Rudolf, T. Bollen, M. Bruno, and E. U. U. E. G. Working Group HaPan. 2017. 'United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)', *United European Gastroenterol J*, 5: 153-99.
- Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, G. Cavallini, R. W. Ammann, P. G. Lankisch, J. R. Andersen, E. P. DiMaggio, A. Andren-Sandberg, L. Domellof, V. Di Francesco, and et al. 1994. 'Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group', *Am J Gastroenterol*, 89: 1467-71.
- Luszczek, E. R., J. A. Paulo, J. R. Saltzman, V. Kadiyala, P. A. Banks, G. Beilman, and D. L. Conwell. 2013. 'Urinary 1H-NMR metabolomics can distinguish pancreatitis patients from healthy controls', *Jop*, 14: 161-70.
- Maekawa, T., Y. Kamada, Y. Ebisutani, M. Ueda, T. Hata, K. Kawamoto, S. Takamatsu, K. Mizutani, M. Shimomura, T. Sobajima, H. Fujii, K. Nakayama, K. Nishino, M. Yamada, T. Kumada, T. Ito, H. Eguchi, H. Nagano, and E. Miyoshi. 2016. 'Serum Mac-2 binding protein is a novel biomarker for chronic pancreatitis', *World J Gastroenterol*, 22: 4403-10.
- Mahajan, Ujjwal Mukund, Ahmed Alnatsha, Qi Li, Bettina Oehrle, Frank-Ulrich Weiss, Matthias Sendler, Marius Distler, Waldemar Uhl, Tim Fahlbusch, Elisabetta Goni, Georg Beyer, Ansgar Chromik, Markus Bahra, Fritz Klein, Christian Pilarsky, Robert Grützmann, Markus M. Lerch, Kirsten Lauber, Nicole Christiansen, Beate Kamlage, Ivonne Regel, and Julia Mayerle. 2021. 'Plasma Metabolome Profiling Identifies Metabolic Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma', *Cells*, 10.
- Mayerle, J., G. Beyer, P. Simon, E. J. Dickson, R. C. Carter, F. Duthie, M. M. Lerch, and C. J. McKay. 2016. 'Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions', *Pancreatol*, 16: 110-4.
- Mayerle, J., H. Kalthoff, R. Reszka, B. Kamlage, E. Peter, B. Schniewind, S. Gonzalez Maldonado, C. Pilarsky, C. D. Heidecke, P. Schatz, M. Distler, J. A. Scheiber, U. M. Mahajan, F. U. Weiss, R. Grutzmann, and M. M. Lerch. 2018. 'Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis', *Gut*, 67: 128-37.
- Mayerle, J., M. Sendler, E. Hegyi, G. Beyer, M. M. Lerch, and M. Sahin-Toth. 2019. 'Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis', *Gastroenterology*, 156: 1951-+.
- Mayerle, J., M. Sendler, E. Hegyi, G. Beyer, M. M. Lerch, and M. Sahin-Tóth. 2019. 'Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis', *Gastroenterology*, 156: 1951-68.e1.
- Mayerle, Julia, and Markus M Lerch. 2019. 'Akute und chronische Pankreatitis.' in Frank Lammert, Petra Lynen Jansen and Lerch Markus M (eds.), *Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021* (De Gruyter).
- Miyake, H., H. Harada, K. Kunichika, K. Ochi, and I. Kimura. 1987. 'Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis', *Pancreas*, 2: 378-85.
- Neoptolemos, John P., Jörg Kleeff, Patrick Michl, Eithne Costello, William Greenhalf, and Daniel H. Palmer. 2018. 'Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives', *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15: 333-48.
- Ogretmen, B. 2018. 'Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy', *Nat Rev Cancer*, 18: 33-50.
- Ouyang, D. 2012. 'Metabolomic characterization of human pancreatitis by 1H-NMR spectroscopy', *Hepato-gastroenterology*, 59: 2314-7.
- Overbeek, K. A., I. J. M. Levink, B. D. M. Koopmann, F. Harinck, Icaw Konings, Mgem Ausems, A. Wagner, P. Fockens, C. H. van Eijck, B. Groot Koerkamp, O. R. C. Busch, M. G. Besselink, B. A. J. Bastiaansen, Lmijw van Driel, N. S. Erler, F. P. Vleggaar, J. W. Poley, D. L. Cahen, J. E. van Hooft, M. J. Bruno, and Group Dutch Familial Pancreatic Cancer Surveillance Study. 2021. 'Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals', *Gut*.
- Park, W. G., L. Li, S. Appana, W. Wei, K. Stello, D. K. Andersen, S. J. Hughes, D. C. Whitcomb, R. E. Brand, D. Yadav, A. Habtezion, Diabetes Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, and Cancer Pancreatic. 2019. 'Unique circulating immune signatures for recurrent acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer: A pilot study of these conditions with and without diabetes', *Pancreatol*.

- Peery, A. F., S. D. Crockett, C. C. Murphy, J. L. Lund, E. S. Dellon, J. L. Williams, E. T. Jensen, N. J. Shaheen, A. S. Barritt, S. R. Lieber, B. Kochar, E. L. Barnes, Y. C. Fan, V. Pate, J. Galanko, T. H. Baron, and R. S. Sandler. 2019. 'Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018', *Gastroenterology*, 156: 254-72 e11.
- Quante, A. S., C. Ming, M. Rottmann, J. Engel, S. Boeck, V. Heinemann, C. B. Westphalen, and K. Strauch. 2016. 'Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030', *Cancer Med*, 5: 2649-56.
- Ramesh, H. 2002. 'Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system', *Journal of clinical gastroenterology*, 35: 67-70.
- Rebours, V., M. P. Vullierme, O. Hentic, F. Maire, P. Hammel, P. Ruszniewski, and P. Levy. 2012. 'Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship', *Pancreas*, 41: 1219-24.
- Sankaran, S. J., A. Y. Xiao, L. M. Wu, J. A. Windsor, C. E. Forsmark, and M. S. Petrov. 2015. 'Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis', *Gastroenterology*, 149: 1490-500.e1.
- Sarner, M., and P. B. Cotton. 1984. 'Classification of pancreatitis', *Gut*, 25: 756-9.
- Schneider, A., J. M. Lohr, and M. V. Singer. 2007. 'The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease', *J Gastroenterol*, 42: 101-19.
- Sendler, M., G. Beyer, U. M. Mahajan, V. Kauschke, S. Maertin, C. Schurmann, G. Homuth, U. Volker, H. Volzke, W. Halang, T. Wartmann, F. U. Weiss, P. Hegyi, M. M. Lerch, and J. Mayerle. 2015. 'Complement Component 5 Mediates Development of Fibrosis, via Activation of Stellate Cells, in 2 Mouse Models of Chronic Pancreatitis', *Gastroenterology*, 149: 765+.
- Tamura, K., J. Yu, T. Hata, M. Suenaga, K. Shindo, T. Abe, A. MacGregor-Das, M. Borges, C. L. Wolfgang, M. J. Weiss, J. He, M. I. Canto, G. M. Petersen, S. Gallinger, S. Syngal, R. E. Brand, A. Rustgi, S. H. Olson, E. Stoffel, M. L. Cote, G. Zogopoulos, J. B. Potash, F. S. Goes, R. W. McCombie, P. P. Zandi, M. Pirooznia, M. Kramer, J. Parla, J. R. Eshleman, N. J. Roberts, R. H. Hruban, A. P. Klein, and M. Goggins. 2018. 'Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115: 4767-72.
- Tian, B., C. Ma, J. Wang, C. S. Pan, G. J. Yang, and J. P. Lu. 2015. 'Analysis of metabolic characteristics in a rat model of chronic pancreatitis using high-resolution magic-angle spinning nuclear magnetic resonance spectroscopy', *Mol Med Rep*, 11: 53-8.
- van Ravenzwaay, B., G. C. Cunha, E. Leibold, R. Looser, W. Mellert, A. Prokoudine, T. Walk, and J. Wiemer. 2007. 'The use of metabolomics for the discovery of new biomarkers of effect', *Toxicol Lett*, 172: 21-8.
- Whitcomb, D. C., L. Frulloni, P. Garg, J. B. Greer, A. Schneider, D. Yadav, and T. Shimosegawa. 2016. 'Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition', *Pancreatol*, 16: 218-24.
- Whitcomb, D. C., and Group North American Pancreatitis Study. 2019. 'Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers', *Clin Transl Gastroenterol*, 10: e00027.
- Whitcomb, D. C., T. Shimosegawa, S. T. Chari, C. E. Forsmark, L. Frulloni, P. Garg, P. Hegyi, Y. Hirooka, A. Irisawa, T. Ishikawa, S. Isaji, M. M. Lerch, P. Levy, A. Masamune, C. M. Wilcox, J. Windsor, D. Yadav, A. Sheel, J. P. Neoptolemos, and Pancreatitis Working Group for the International Consensus Guidelines for Chronic. 2018. 'International consensus statements on early chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club', *Pancreatol*.
- Xin, L., J. Gao, D. Wang, J. H. Lin, Z. Liao, J. T. Ji, T. T. Du, F. Jiang, L. H. Hu, and Z. S. Li. 2017. 'Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of chronic pancreatitis', *Sci Rep*, 7: 40019.
- Xue, J., V. Sharma, M. H. Hsieh, A. Chawla, R. Murali, S. J. Pandol, and A. Habtezion. 2015. 'Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis', *Nat Commun*, 6: 7158.

- Zhang, B., F. Zhu, P. Li, S. Yu, Y. Zhao, and M. Li. 2018. 'Endoscopic ultrasound elastography in the diagnosis of pancreatic masses: A meta-analysis', *Pancreatology*, 18: 833-40.
- Zhao, Q., M. Manohar, Y. Wei, S. J. Pandol, and A. Habtezion. 2019. 'STING signalling protects against chronic pancreatitis by modulating Th17 response', *Gut*, 68: 1827-37.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen langjährigen Mentoren und Förderern Herrn **Professor Markus M. Lerch** und Frau **Professorin Julia Mayerle**. Ohne ihre anhaltende Unterstützung, ihre Zuversicht und kritische Begleitung wären viele meiner wissenschaftlichen Bemühungen fruchtlos geblieben. Für das entgegengebrachte Vertrauen und Wohlwollen bin ich beiden zu Dank verpflichtet.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei allen wissenschaftlichen Wegbegleitern, Mitgliedern der Arbeitsgruppe und Kooperationspartner deren kreative Mitarbeit und unvoreingenommene Diskussionsbereitschaft meine wissenschaftliche Arbeit bereichert und zum Erfolg maßgeblich beigetragen hat. Insbesondere bedanken möchte ich mich bei **Dr. Matthias Sandler**, **Dr. Ivonne Regel** und **Dr. Ujjwal M. Mahajan**.

Bei **meiner Familie und meinen Freunden** möchte ich mich für die Geduld und Aufmunterung zum Durchhalten bedanken. Ohne sie wäre diese Habilitation nicht zustande gekommen.

Eidesstattliche Versicherung und Erklärung zur schriftlichen Habilitationsleistung

Hiermit erkläre ich, Herr Dr. med. Georg Beyer, geboren am 24.02.1988 in Jena, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule ein Habilitationsgesuch eingereicht habe, ich nicht schon zweimal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe und mir kein akademischer Grad entzogen worden oder ein solcher Verfahren anhängig ist bzw. droht.

München, den 16.01.2022

Dr. med. Georg Beyer
Facharzt für Innere Medizin
LMU Klinikum München