

Genetisch determinierte Pankreatitis

Ein Modell für die Entstehung von Pankreaserkrankungen?

V. Keim

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. J. Mössner)

kliniker 2004; 33 (8+9): 232–235

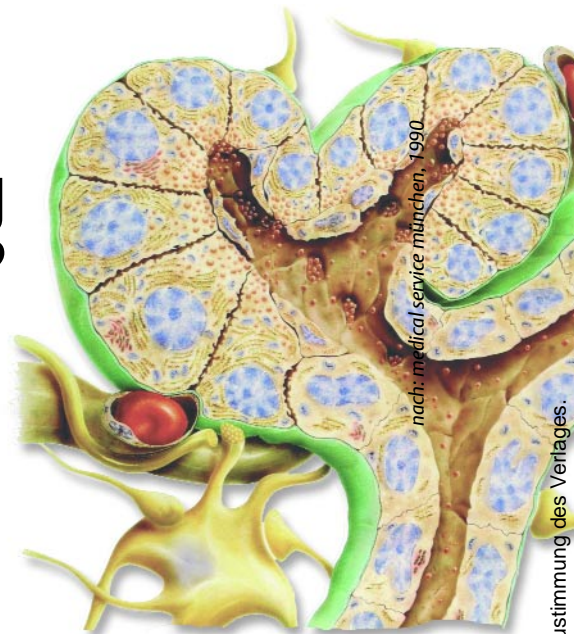
Drei verschiedene mutierte Proteine wurden bei der chronischen Pankreatitis als genetische Risikofaktoren identifiziert: kationisches Trypsinogen (PRSS1), sekretorischer Trypsininhistor (SPINK1) und der so genannte „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR). Mutationen in den entsprechenden DNA- und Proteinsequenzen lassen sich bei insgesamt 25% der Patienten nachweisen. Bei den seltenen autosomal-dominant vererbten Pankreatitiden finden sich vor allem PRSS1-Mutationen, die übrigen Mutationen zeigen sich bei allen anderen Formen der Pankreatitis. Dies bedeutet, dass auch bei der alkoholischen Pankreatitis genetische Risikofaktoren existieren. Die Trennung in genetische und nichtgenetische (alkoholische) Formen ist somit wahrscheinlich nicht sinnvoll, und man kann auch nicht von einer genetisch „determinierten“ Pankreatitis sprechen. Eher ist die chronische Pankreatitis als multifaktorielle Erkrankung zu verstehen, bei der unterschiedliche genetische und nichtgenetische Risikofaktoren interagieren, die in der Summe zur Manifestation und Ausprägung der Erkrankung beitragen.

In den letzten Jahren wurden bei chronischer Pankreatitis zahlreiche genetische Veränderungen identifiziert. Hierbei handelt es sich um Mutationen im kationischen Trypsinogen (PRSS1), im Trypsininhistor (SPINK1) sowie im so genannten „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR), der auch bei der Mukoviszidose (zystischen Fibrose) verändert ist (3). Bemerkenswerterweise existieren Mutationen nicht nur bei den familiären Formen der chronischen Pankreatitis, sondern auch bei der alkoholischen und der so genannten idiopathischen chronischen Pankreatitis. Die verschiedenen genetischen Veränderungen finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit bei allen Pankreatitisformen (Tab. 1).

Da erwartet werden kann, dass noch weitere genetische Veränderungen entdeckt werden, wird die

Bezeichnung „idiopathische“ Pankreatitis wohl immer seltener werden bzw. als Begriff völlig verschwinden, da man beim Vorhandensein von genetischen Faktoren nicht mehr von einer idiopathischen Pankreatitis sprechen kann. Sinnvollerweise müsste man diesen Terminus durch den Begriff der „sporadischen“ Pankreatitis ersetzen. Der Nachweis von Mutationen bei alkoholischer Pankreatitis korrespondiert mit der seit langem beobachteten Tatsache, dass bei Alkoholikern nur selten eine chronische Pankreatitis entsteht, sodass man immer schon genetische Risikofaktoren vermuten konnte.

Finden sich die beiden Mutationen N29I und R122H des kationischen Trypsinogens, liegt ein autosomal-dominantes Krankheitsbild vor. Der Vererbungsmodus aller anderen genetischen Veränderungen ist unbekannt. Vermutlich – so die



gängige Meinung – handelt es sich um einen rezessiven bzw. multigenetischen Erbgang.

■ Wenig hilfreicher Terminus

Nicht lange nach der Erstbeschreibung der familiär gehäuften chronischen Pankreatitis hat sich der Begriff „hereditäre Pankreatitis“ etabliert. Allerdings finden sich in der Literatur verschiedene Definitionen: So hat man sowohl zwei als auch drei Personen mit chronischer Pankreatitis innerhalb von einer, zwei oder gar drei Generationen gefordert.

Nachdem jedoch genetische Risikofaktoren für diese Erkrankung bekannt sind, ist diese rein phänomenologische Beschreibung fragwürdig geworden. Dies gilt umso mehr, seit aufgrund der niedrigen Geburtenrate die Familien meist kleiner sind als früher und sich familiäre Bindungen oft auflösen. Dies macht es schwer, die für die Definition der „hereditären Pankreatitis“ notwendige Anzahl betroffener Familienangehörigen zu erreichen. Auch in unserer Gruppe konnte ein Drittel der Patienten aus 35 Familien die Definition der „hereditären Pankreatitis“ nicht erfüllen – trotz Vorliegen einer autosomal-dominant vererbten chronischen Pankreatitis und intensiver anamnestischer Befragung. Für die Identifizierung betroffener Patienten ist dieser Begriff somit nicht sehr hilfreich.

Bei Patienten mit anderen genetischen Risikofaktoren sind familiäre Häufungen die Ausnahme. Obwohl ein genetischer Defekt vorliegt und ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für die Angehörigen besteht, können auch diese daher fast nie als „hereditäre Pankreatitis“ klassifiziert werden. Es ist somit wahrscheinlich sinnvoll, diese Bezeichnung aufzugeben und stattdessen von genetischen sowie nichtgenetischen Risikofaktoren der Pankreatitis zu sprechen. Hierbei ist eine Unterscheidung in eine Gruppe mit schwachen (Alkohol), mäßig starken (N34S, CFTR) oder starken Risikofaktoren (Kombination aus Alkohol und N34S oder CFTR, autosomal-dominante Trypsinogenmutationen) möglich (Abb. 1).

Genetische Modelle der chronischen Pankreatitis

Um zu entscheiden, inwiefern diese genetischen Veränderungen die Pankreatitis modellhaft beschreiben, sollten sowohl die Pathogenese als auch der klinische Verlauf bei beiden Formen vergleichbar sein. Die hierzu verfügbaren Daten sind jedoch allenfalls präliminär. Hinsichtlich der Pathogenese der autosomal-dominant vererbten Erkrankung gibt es zahlreiche Daten, die jedoch im Wesentlichen aus einem einzigen experimentellen Ansatz stammen.

Die Befunde deuten darauf hin, dass das mutierte Trypsinogen entweder leichter autoaktiviert oder aber in der aktiven Form nicht degradiert werden kann (2). Daraus resultiert eine höhere Trypsinaktivität in der Drüse, welche die Pankreatitis initiieren soll. Sowohl im tierexperimentellen Ansatz als auch bei Patienten mit Pankreatitis wurde diese gesteigerte Trypsinaktivität beobachtet. Somit scheinen die frühen Ereignisse dieser genetisch determinierten Pankreatitis tatsächlich ein Modellsystem der menschlichen Pankreatitis zu sein.

Etwas anders ist die Situation bei der mit Mutationen des Trypsininhibitors SPINK1 assoziierten Pankreatitis. Die häufigste Mutation N34S scheint nicht mit einer reduzierten Effektivität des Inhibitors einherzu-

Tab. 1 Häufigkeit genetischer Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis

Risikofaktor	Häufigkeit in der Gesamtpopulation	Häufigkeit von Mutationen
Alkohol	75%	1 von 5
kein Risikofaktor	20%	1 von 3
familiäre Häufung	4%	1 von 2
autosomal-dominante Erkrankung	1%	1 von 2
Gesamthäufigkeit von Mutationen:	etwa 25% der Patienten	

gehen. Da diese in kompletter Kopplung mit verschiedenen anderen genetischen Veränderungen auftritt, könnte es sein, dass N34S gar nicht die pathogenetisch relevante Mutation ist, sondern dass über intronische Veränderungen beispielsweise eine reduzierte Expression des Inhibitors verursacht wird. Untersuchungen hierzu gibt es jedoch nicht.

Völlig unklar ist die Situation bei der CFTR-induzierten chronischen Pankreatitis: Hier lässt sich allenfalls vermuten, dass ein gestörter Bicarbonat- und/oder Chloridtransport (wie bei der pulmonalen Form) zur Sekretion von zähem Schleim führt, der wiederum die Ausführungsgänge verstopft und eine obstruktive Pankreatitis bedingt. Die Folge wäre eine Atrophie der Azinuszelle und eine konsekutive Pankreasinsuffizienz.

Somit müsste man zwei unterschiedliche Verlaufsformen annehmen: Dies wären zum einen die azinären Formen, die trypsin- bzw. trypsininhibitorassoziiert sind und hauptsächlich von einem Entzündungsschub der Azinuszellen ausgehen, und zum anderen die Gangformen, die mehr einer obstruktiven Pankreatitis mit weniger Entzündung und mehr Atrophie entsprechen. Daten, welche die Existenz dieser unterschiedlichen Formen belegen, gibt es derzeit nicht. Diese hypothetischen Formen der Pathogenese sind in Abbildung 2 dargestellt.

Klinischer Verlauf verschiedener Erkrankungsformen

Ein weiteres Argument, das den Modellcharakter der genetischen Formen bestätigen könnte, wäre ein Vergleich des klinischen Verlaufs der unterschiedlichen Formen. In der Vergangenheit hatten mehrere Au-

toren die so genannte idiopathische mit der alkoholischen Pankreatitis verglichen (1). Ihren Ergebnissen zufolge progrediert die alkoholische Pankreatitis von Beginn an wesentlich schneller als „idiopathische“ und genetische Formen.

Aufgrund dieser Daten könnte man nun schließen, dass beide Formen verschieden sind und somit die genetisch determinierte Pankreatitis kein Modellsystem der Pankreatitis im Allgemeinen ist. Bei Patienten mit alkoholischer Pankreatitis bestehen jedoch – neben möglichen genetischen Faktoren – weitere Risikokonstellationen, welche die Progression der Erkrankung begünstigen.

Kasuistik

Bei einem 37-jährigen, männlichen Patienten bestehen seit einigen Jahren Abdominalbeschwerden, teilweise auch mit Durchfällen. Seit kurzem ist ein Diabetes mellitus bekannt. In der Befragung räumte der Junggeselle gelegentlichen Alkoholkonsum ein, zudem rauche er etwa 20 Zigaretten täglich.

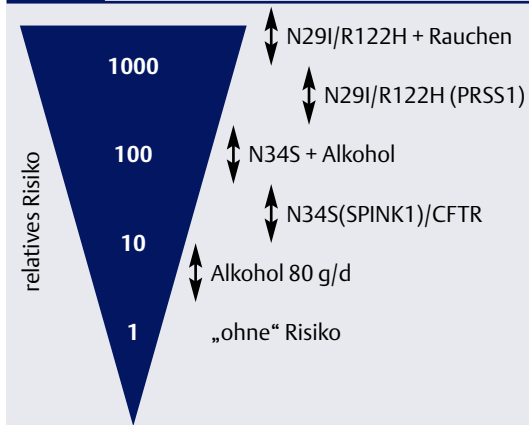
Befunde:

- Sonografie: Gangerweiterung auf 8 mm, zahlreiche Konkremete
- ERCP: chronisch-kalzifizierende Pankreatitis
- Verdachtsdiagnose: chronische Pankreatitis mit Alkohol als möglichen ätiologischen Faktor
- Familienanamnese: ein Bruder (Beschwerdebeginn im Alter von 25 Jahren) und die Mutter leiden unter einer chronischen Pankreatitis
- genetische Diagnostik: Nachweis der Mutation N29I des kationischen Trypsinogens als Hochrisikofaktor der chronischen Pankreatitis

Diagnose:

- autosomal-dominant vererbte chronische Pankreatitis
- Hochrisikofaktor: Mutation N29I des kationischen Trypsinogens (PRSS1)

Abb. 1 Wertung der Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis



Hierzu gehört insbesondere das Rauchen, das für eine Akzeleration der Erkrankung verantwortlich zeichnet. Außerdem setzt eine nicht unwesentliche Anzahl der Patienten den Alkoholkonsum fort, und insbesondere das endokrine Pankreas scheint durch die alkoholtoxischen Einflüsse besonders geschädigt zu werden. Wichtig erscheint außerdem, dass der Beginn der Erkrankung bei Alkoholikern nur sehr schwer festzulegen ist, da viele bei abdominalen Beschwerden den Alkohol als Analgetikum verwenden.

Bei der nichtalkoholischen Form der Pankreatitis ist dies völlig anders, vor allem wenn Kinder in der Familie betroffen sind. Ob die genetisch determinierte Pankreatitis ein Modellsystem der Progression der alkoholischen Pankreatitis ist, ist somit nicht sicher zu sagen.

Eine multifaktorielle Erkrankung

Andererseits finden sich bei allen Formen der Pankreatitis genetische Risikofaktoren. Bestehen starke genetische Risiken – zum Beispiel die autosomal-dominanten Mutationen N29I und R122H – wird der Betroffene mit hoher Wahrscheinlichkeit erkranken. Bei Personen mit schwächeren Risikofaktoren (z.B. A16V des kationischen Trypsinogens oder N34S des SPINK1) ist das Erkrankungsrisiko deutlich geringer. Der Konsum von 100 g Alkohol pro Tag steigert das Risiko einer alkoholischen chronischen Pankreatitis nur um den Faktor 3. Dies ist eine wesentlich schwächere Einflussgröße als wenn die bekannten genetischen Faktoren vorliegen (mindestens Faktor 20). Somit ist das genetische Risiko erheblich größer als man bisher meint.

Besonders hingewiesen werden soll auf die Tatsache, dass zwischen

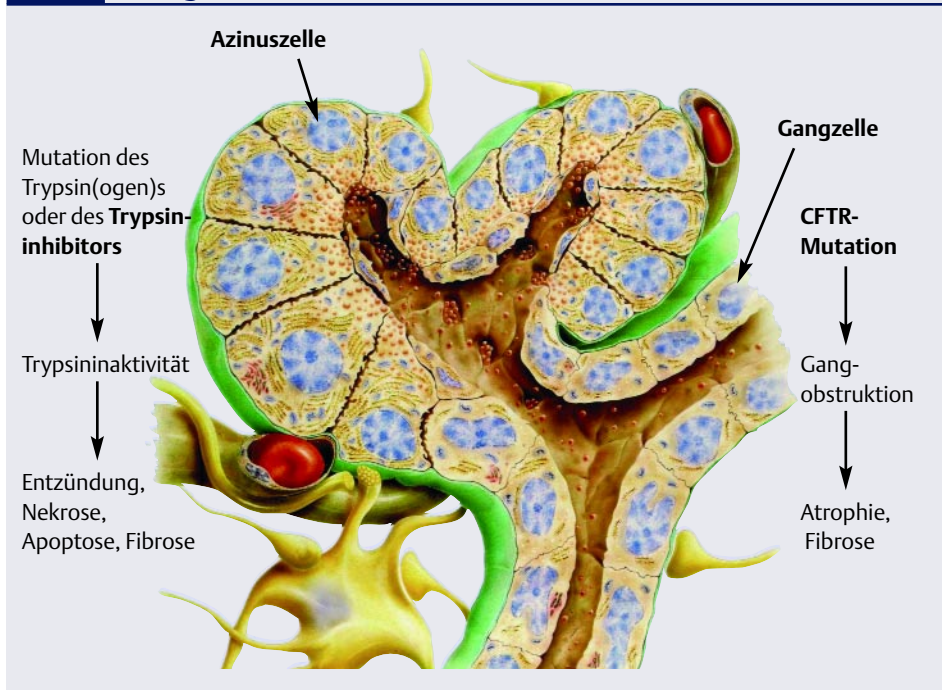
genetischen und Umweltfaktoren eine relevante Interaktion besteht: Trinken Personen mit einem schwachen genetischen Risiko zusätzlich Alkohol, steigt ihr Risiko von Faktor 3 auf Faktor 100 an. Auch ein Patient mit autosomal-dominanter Mutante kann sein Erkrankungsrisiko durch Zigarettenrauchen noch steigern. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 1 zusammengestellt.

Rolle genetischer Risikofaktoren

Soll jetzt abschließend die Frage beantwortet werden, ob die genetischen Formen ein Modell der Pankreatitis im Allgemeinen sind, so kann man festhalten, dass bei allen Formen der Erkrankung ein genetischer Hintergrund eine Rolle spielt. Wie bereits in Abbildung 1 gezeigt, sind die bisher bekannten Mutationen sehr viel stärkere Risikofaktoren als der Alkohol.

Letztendlich darf man sogar erwarten, dass diese Fragestellung durch die genetischen Fortschritte bald überholt sein wird, da ja bei allen Formen der chronischen Pankreatitis die Genetik die größere Rolle spielt und der (allerdings häufige) Alkoholkonsum nur ein Kofaktor ist. Man kann wahrscheinlich sogar schließen, dass die genetischen Formen nicht Modell der chronischen Pankreatitis, sondern die regelhafte Form der Erkrankung und damit wesentlicher ätiologischer Faktor sind.

Abb. 2 Pathogenetisches Modell der chronischen Pankreatitis



Genetically Determined Pancreatitis – A Model for the Evolution of Pancreatic Diseases?

Three different mutated proteins have been identified as genetic risk factors in chronic pancreatitis: cationic trypsinogen (PRSS1), secretory trypsin inhibitor (SPINK1) and the so-called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Mutations in the corresponding DNA sequences can be demonstrated in a total of 25% of the patients. In the case of the rare autosomal-dominant inherited pancreatitis, PRSS1 mutations in particular are to be found, while the remaining mutations are seen in all other forms of pancreatitis. This means that genetic risk factors also exist in alco-

hol-related pancreatitis. The differentiation into genetic and non-genetic (alcoholic) forms is thus presumably inappropriate; nor can one refer to a genetically determined pancreatitis. Rather, chronic pancreatitis must be viewed as a multifactorial condition in which various genetic and non-genetic risk factors interact and, in their totality, contribute to the manifestation and severity of the condition.

Key Words

chronic pancreatitis – genetic risk factors – cationic trypsinogen (PRSS1) – secretory trypsin inhibitor (SPINK1) – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

Literatur

1. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1994; 107: 1481–1487
2. Sahin-Toth M. The pathobiochemistry of hereditary pancreatitis: studies on recombinant human cationic trypsinogen. *Pancreatol* 2001; 1: 461–465
3. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* 2003; 52 (suppl 2): ii31–41

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Volker Keim
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Leipzig
Philipp-Rosenthal-Str. 27
04103 Leipzig

Glossar

Azinus

Beerenförmiges Endstück von Drüsen, mit großen Epithelzellen und enger Lichtung, z.B. der Bauchspeicheldrüse. Das exokrine Pankreas setzt sich überwiegend aus Azinuszellen und Gangzellen zusammen. Die homologen und heterologen Zell-Zell-Kontakte zwischen diesen beiden epithelialen Zellarten und die Kommunikation über auto- oder parakrine Faktoren sind Voraussetzung für die Enzym-, Bicarbonat- und Wassersekretion, sowie für die embryonale Entwicklung und Differenzierung des Organs. Intrazellulär sind in Pankreas-Azinuszellen Second-Messenger wie Kalzium oder Stickstoffmonoxid (NO) an der hormonstimulierten Signaltransduktion beteiligt.

PRSS1-Mutation

Mutationen in der DNA-Sequenz für das kationische Trypsinogen (N29I und R122H) führen über die Veränderung der Proteinstruktur vermutlich zu einem verzögerten Abbau des aktivierten Trypsins und so zu einer progredienten Zerstörung des exokrinen Pankreas. Zu den Spätfolgen gehören Diabetes mellitus und häufig Tumore.

Sekretorischer Trypsininhibitor

Trypsininhibitoren sind Polypeptide, die eine Hemmwirkung auf die Trypsinaktivität durch Komplexbindung aufweisen. Um eine vorzeitige Aktivierung der Enzymvorstufen während der Passage durch das Gangsystem und damit verbundener Selbstandauung des Pankreas zu verhindern, wird von den Azinuszellen ein spezifischer sekretorischer Trypsininhibitor gebildet und mit den Enzymen ausgeschieden.

Trypsin

Dieses proteolytische Enzym (Serinproteinase) ist das Hauptenzym der enteralen Eiweißverdauung (Typ Endopeptidase). Bei pH-Werten zwischen 7 und 8 spaltet Trypsin Peptide, Amide und Esther, indem es vor allem die Peptidbindungen hydrolysiert, an denen Lysin- oder Arginincarboxylgruppen beteiligt sind. Synthetisiert wird Trypsin vom exokrinen Pankreas als Trypsinogen, dieses Proenzym wiederum wird durch Enteropeptidase – oder auch autokatalytisch – in die aktive Form überführt.

08.10.–09.10.2004

Transösophageale Echokardiografie (DEGUM: KBV)

Ort: Reutlingen

Topic: klinisch relevante Aspekte der transösophagealen Echokardiografie (TEE), typische Fallgruben, Artefakte und neuere technische Entwicklungen („tissue doppler imaging“); TEE-gesteuerte Kardioversion, Schirmverschluss des offenen Foramen ovale (PFO), typische und seltene TEE-Befunde

Information: Frau S. Bauer, Echo-Labor Dr. Hust, Klinikum am Steinberg, 72764 Reutlingen, Tel.: 071 21/2 00-34 51, Fax: 071 21/2 00-35 74, eMail: mhhust@tee-seminar.de, Internet: www.tee-seminar.de

14.10.–15.10.2004

Tumor-Vakzinierung mit dendritischen Zellen

Ort: Tübingen

Topic: Neue Ergebnisse aus Forschung und Klinik

Information: WiT – WissensTransfer, Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, Tel.: 0 70 71/29-7 64 39, -7 50 10 und -68 72, Fax: 0 70 71/29-51 01, eMail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: www.wit.uni-tuebingen.de

15.10.–17.10.2004

Spezialkurs zum Strahlenschutz nach RöV (SX3.2)

Ort: Tübingen

Topic: Fortbildungskurs im Qualitätsverbund Strahlenschutzkurs-

stätten (QSK)

Information: WiT – WissensTransfer, Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, Tel.: 0 70 71/29-7 64 39, -7 50 10 und -68 72, Fax: 0 70 71/29-51 01, eMail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: www.wit.uni-tuebingen.de

22.10.2004

Symposium: Internistische Laparoskopie mit Life-Demonstrationen

Ort: Ludwigshafen

Information: Gaby Kneissler, Kongress-Sekretariat der Medizinischen Klinik C, Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Bremserstr. 79, 67063 Ludwigshafen, Tel.: 06 21/5 03 41 11, Fax: 06 21/5 03 41 12, eMail: kongresssekretariat-medc@t-online.de