

## 37.7 Klinik, Diagnostik und konservative Therapie der chronischen Pankreatitis

J. Mössner, V. Keim

Definition und Klassifikation	1844
Ätiologie und Risikofaktoren	1844
Pathogenese	1846
Epidemiologie	1846
Klinik	1846
Verlauf	1847
Prognose	1848
Komplikationen	1848
Diagnostik	1849
Differenzialdiagnostik	1854
Konservative Therapie	1854
Chirurgische Therapie und interventionelle endoskopische Therapie	1857

**EDITORIAL** Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine irreversible, progrediente, chronisch-entzündliche Erkrankung, die zumeist in Schüben verläuft. Die ersten Schübe können wie eine akute Pankreatitis imponieren. Für den Verlauf der Erkrankung sind Komplikationen wie eine Gallengangsstenosierung durch einen entzündlichen Pankreaskopftumor, eine Pseudozystenbildung, die Obstruktion der Pankreasgänge durch verkalkte Proteinpräzipitate oder Narben sowie der Gewichtsverlust und die Steatorrhö charakteristisch. Bei einigen Patienten tritt im Langzeitverlauf ein Pankreaskarzinom auf.

### Definition und Klassifikation

Die chronische Pankreatitis ist durch eine schubweise oder kontinuierliche Entzündung verursacht, die zur Zerstörung des Pankreasgewebes führt. Nach einer subklinischen Phase unterschiedlicher Dauer kommt es meist zu rezidivierenden akuten Schüben und zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz.

### Ätiologie und Risikofaktoren

Bei etwa 75–80% der Patienten findet man einen chronischen Alkoholkonsum, in etwa 20% zeigt sich keine Ursache. Seltene Ursachen sind eine chronische Obstruktion (langsam wachsender Tumor, narbige Gangeinengung nach akuter Pankreatitis), zystische Fibrose (Mukoviszidose), anatomische Varianten (Pancreas divisum), metabolische (Hypertriglyzeridämie, Hyperparathyreoidismus) oder immunologische (Autoimmunpankreatitis) Faktoren. In etwa 3–4% der Patienten findet man eine familiär gehäufte Erkrankung und bei weniger als 1% ein autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild.

→ **Alkoholabusus.** Mit zunehmendem Alkoholkonsum steigt die Wahrscheinlichkeit für die Pankreaserkrankung; bei 60–80 g Alkohol/Tag liegt sie beispielsweise 3- bis 4-mal höher als bei Abstinenz (37). Nur etwa 2–3% der Personen mit reichlichem Alkoholkonsum (> 60–80 g/d länger als 5 Jahre) erkranken jedoch an einer chronischen Pankreatitis (20). Dies bedeutet, dass der Alkoholmissbrauch zwar ein häufiger, aber ein insgesamt schwacher Risikofaktor für die Manifestation einer chronischen Pankreatitis ist. Es lässt sich daraus schließen, dass es genetische Faktoren gibt, welche die Manifestation der chronischen Pankreatitis entweder begünstigen oder verhindern.

Langjähriger Alkoholabusus ist der häufigste Risikofaktor der chronischen Pankreatitis.

### Genetische Risikofaktoren

→ **Bisher bekannte Veränderungen.** Die ersten genetischen Veränderungen wurden bei Patienten mit autosomal dominant vererbter chronischer Pankreatitis nachgewiesen. Es handelt sich um die Varianten N29I und R122H des kationischen Trypsinogens (36). Später wurden Mutationen im Trypsininhibitor SPINK1 (Serin Protease Inhibitor vom Typ Kazal) sowie im „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) gefunden (7, 32, 39). Diese fanden sich nicht nur bei den familiären Formen, sondern sowohl bei der alkoholischen als auch der sog. idiopathischen chronischen Pankreatitis. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Mutationen in den verschiedenen Patientengruppen ist in Tab. 37.20 angegeben.

**Tabelle 37.20** Häufigkeit von Mutationen bei chronischer Pankreatitis

Ätiologie	Häufigkeit	Davon mit Mutation	Art der Mutationen
Alkoholisch	75%	20%	SPINK1(N34S) CFTR
„Idiopathisch“	20%	30%	PRSS1 (nicht N29I oder R122H) SPINK1(N34S u. a.) CFTR
Familiär	4%	40%	PRSS1 (nicht N29I oder R122H) SPINK1(N34S u. a.)
Autosomal dominant	1%	50%	PRSS1 (N29I, R122H)

Insgesamt sind bei 25% der Patienten mit chronischer Pankreatitis genetische Risikofaktoren nachweisbar.

Der Erkrankungsbeginn bei den autosomal dominanten Mutationen N29I und R122H des kationischen Trypsinogens liegt zumeist in der Kindheit oder Jugend (medianes Alter bei Erkrankungsbeginn 11 – 13 Jahre). Der Vererbungsmodus der anderen Mutationen ist unklar, es wird angenommen, dass es sich um einen rezessiven bzw. multigenetischen Erbgang handelt.

→ **Risikoerhöhungen.** Anhand der Häufigkeit der Mutationen bei Patienten und in der gesunden Bevölkerung (30, 35) kann abgeschätzt werden, dass N29I und R122H das Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken, etwa um den Faktor 1000 erhöhen (Abb. 37.21). Zigarettenrauchen steigert das Risiko noch weiter. Patienten mit einer homozygoten N34S-Mutation des Trypsininhibitors SPINK1 besitzen ein etwa 500fach höheres Risiko. Liegt die Variante heterozygot vor, so ist ebenso wie bei den CFTR-Varianten von einer etwa 20- bis 40fach höheren Inzidenz auszugehen (30). Diese Risiken sind deutlich höher als bei reichlichem Alkoholkonsum (37). Somit spielen die genetischen Faktoren eine viel wichtigere Rolle als in der Vergangenheit angenommen wurde. Liegen genetische Risikofaktoren zusammen mit Alkoholmissbrauch vor, erhöht sich das Risiko weiter.

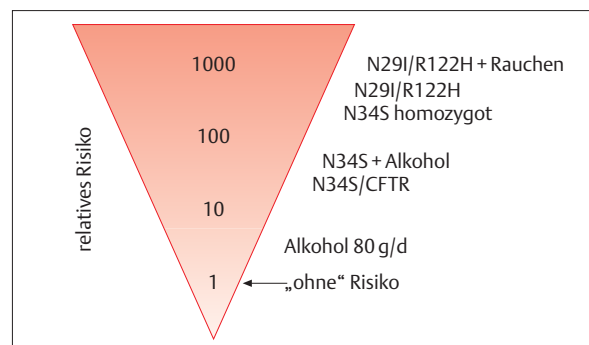
Die Manifestation der chronischen Pankreatitis wird von einem starken genetischen Hintergrund bestimmt und durch verhaltensbedingte Risikofaktoren (Alkohol, Rauchen) moduliert.

### Ätiologische Klassifikation der chronischen Pankreatitis

Es darf erwartet werden, dass in Zukunft weitere genetische Veränderungen entdeckt werden. Dies hat zur Konsequenz, dass die „idiopathische“ Pankreatitis seltener wird. Sinn-

vollerweise müsste man diesen Terminus bereits jetzt durch den Begriff der „sporadischen“ Pankreatitis ersetzen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit nachgewiesenem genetischem Risikofaktor. Auch der historische Begriff der „hereditären“ Pankreatitis ist überholt. Zum einen ist er nicht einheitlich definiert, zum anderen werden durch diese Definition fast ausschließlich Patienten mit autosomal dominantem Erbgang erfasst.

Die Neubewertung der Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis wird dazu führen, dass wir nicht mehr von „alkoholischer“ oder „nichtalkoholischer“ Pankreatitis sprechen, sondern nur noch von einer chronischen Pankreatitis ohne (sporadische Form) oder mit nachweisbaren Risikofaktoren (Genetik, Alkohol, Rauchen, Pancreas divisum, Hyperparathyreoidismus, Hypertriglyzeridämie etc.).



☒ **Abb. 37.21** Relatives Risiko der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis. Das Diagramm veranschaulicht das relative Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken. Es ist bei Nachweis der bei autosomal dominant (hereditär) Pankreatitis gefundenen Mutationen im kationischen Trypsinogen, wenn zusätzlich geraucht wird, > 1000fach höher als bei Personen, die diese Mutationen nicht haben, keinen Alkohol übermäßig konsumieren und nicht rauchen.

## Pathogenese

→ **Initiierung der Entzündung.** Als initialer Schritt in der Pathogenese der Pankreatitis wird die Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin angesehen. Es wird kontrovers beurteilt, über welche Mechanismen dieser Vorgang getriggert wird (Autoaktivierung, Aktivierung durch das lysosomale Enzym Cathepsin B, Fehlregulation des intrazellulären Transports etc.). Für die Richtigkeit des Konzepts spricht der Nachweis von Mutationen des kationischen Trypsinogens bei der autosomal dominant vererbten chronischen Pankreatitis. Diese führen zu einer gesteigerten Trypsinaktivität entweder über eine leichtere Aktivierung des Trypsinogens oder aber durch eine erhöhte Stabilität des aktiven Moleküls. Trypsin induziert einen intrazellulären Stress und führt über die Attraktion von Entzündungszellen zu einer lokalen inflammatorischen Reaktion. Recht früh scheint es zu einer Nekrose des intra- oder auch extrapankreatischen Fettgewebes zu kommen, welche dann zu einer Verstärkung der Entzündung führt. Die weitere Konsequenz besteht in der Aktivierung von Sternzellen (stellate cells), die zur Bindegewebsbildung führt. Bis zu diesem Zeitpunkt ist wahrscheinlich die Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis ähnlich (2).

→ **Chronifizierung.** Der erste Schritt in der Entwicklung von der akuten zur chronischen Pankreatitis besteht möglicherweise darin, dass das gebildete Bindegewebe nicht mehr abgebaut wird. Bei Mutationen des CFTR kann man sich vorstellen, dass hier primär eine Obstruktion des Gangs durch das visköse Pankreassekret eine wesentliche Rolle spielt.

Die weitere pathomorphologische Beschreibung des Fortschreitens der chronischen Pankreatitis zum Terminalstadium wurde von Klöppel in der sog. Nekrose-Fibrose-Sequenz (19) zusammengefasst. Welche Mechanismen in diesem Prozess eine Rolle spielen, ist nicht sicher geklärt. Es ist jedoch vorstellbar, dass die rezidivierende Entzündung zu einem Narbenzug führt, welcher seinerseits die irreguläre Gangmorphologie verursacht. Die Konkrementbildung kann nicht alleine durch eingedicktes Sekret erklärt werden. Möglicherweise spielt hier die durch Trypsin induzierte Bildung unlöslicher Proteinfragmente der Sekretproteine Lithostathin und „pancreatitis associated protein“ (PAP) (13) eine wichtige Rolle.

Durch dieses Konzept erübrigen sich die in der Vergangenheit häufig zitierten Hypothesen wie z. B. die Obstruktions- oder die Detoxifikationshypothese.

## Epidemiologie

Die Inzidenz wird mit 8–10 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei der alkoholinduzierten Form zwischen 35 und 45 Jahren, Männer sind 7- bis 10-mal häufiger betroffen als Frauen. Zunahme des Alkoholabusus in den Industrienationen dürfte eine Erklärung für den weiteren Anstieg der Inzidenz der

chronischen Pankreatitis sein. Die Prävalenz wird außerdem auf Grund der gestiegenen Lebenserwartung und der besseren Therapie der Komplikationen zunehmen.

Männer sind aufgrund des höheren Alkoholkonsums häufiger von der chronischen Pankreatitis betroffen als Frauen.

## Klinik

### Anamnese, körperliche Untersuchung und Symptome

Die Anamnese zeigt typischerweise die akuten oder akut rezidivierenden, teilweise sehr starken Oberbauchbeschwerden, die in den Rücken ausstrahlen können. Außerdem können Meteorismus, Erbrechen sowie der Verhalt von Stuhl und Winden auftreten. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich im akuten Schub zumeist ein heftiger Druckschmerz im oberen Mittelbauch ohne Peritonitiszeichen („Gummibauch“), die hochgestellten Darmgeräusche bei Ileus/Subileus sowie (selten) Aszites.

→ **Exokrine Pankreasinsuffizienz.** Bei einigen Patienten können Schmerzen fehlen, hier ist die exokrine Insuffizienz als Leitsymptom anzusehen. Die exokrine Insuffizienz ist durch voluminöse, gelbliche, übel riechende Stühle mit einem täglichen Gesamtstuhlgewicht von deutlich über 200 g und einer Stuhlfettausscheidung von mehr als 7 g/d gekennzeichnet. Die Lipasesekretion muss wenigstens zu 90% erniedrigt sein, bevor es zu einer manifesten Steatorrhö kommt. Die Kohlenhydrat- und Proteinverdauung kann zum Teil von Enzymen des Speichels (Amylase), des Magens (Pepsin) und der Dünndarmmukosa (Peptidasen, Saccharidasen) übernommen werden. Die Magenfundusmukosa synthetisiert zwar eine Lipase, diese kann aber die Fettmaldigestion nicht kompensieren.

→ **Vitaminmangelzustände.** Bei eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion kommen schließlich andere Merkmale der schweren Maldigestion hinzu, wie Folgeerkrankungen des Mangels fettlöslicher Vitamine, z. B. Hautveränderungen (Vitamin-E-Mangel), Nachtblindheit (Vitamin-A-Mangel), Gerinnungsstörungen (Vitamin-K-Mangel) oder Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel). Der pankreoprive Diabetes mellitus manifestiert sich meist spät, die Symptomatik unterscheidet sich nicht vom Diabetes anderer Genese.

Gelegentlich wird eine fortgeschrittene chronische Pankreatitis als Zufallsbefund ohne Symptome entdeckt.

→ **Begleiterkrankungen.** Oft sind die Patienten bereits untergewichtig und zeigen Zeichen des Nikotinabusus (gelbliche Nikotinverfärbung der Finger) und Alkoholmissbrauchs (körperlich ungepflegt; bei zusätzlicher allerdings seltener Lebererkrankung auch Leberhautzeichen). So kann die Symptomatik erweitert werden durch Folgeerkrankungen des Alkohol- und Nikotinabusus, wie arterielle Ver-



☒ **Abb. 37.22** Erythema ab igne.

schlusskrankheit, chronische Bronchitis, Lungenkarzinom, Fettleber, Leberzirrhose mit oder ohne portale Hypertension.

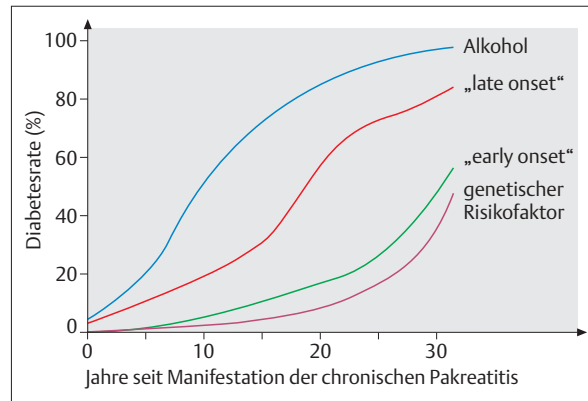
→ **Erythema ab igne.** Eine für chronische Pankreatitis hochspezifische, aber seltene und daher gering sensitive Hautveränderung ist das „Erythema ab igne“, eine bräunliche Hautveränderung im Bereich des Oberbauches, hervorgerufen durch chronische leichte Hautverbrennungen durch Wärmeanwendungen, da manche Patienten eine Schmerzbesserung durch Auflage von Wärmflaschen oder Heizkissen empfinden (Abb. 37.22).

Leitsymptome der chronischen Pankreatitis sind Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust.

## Verlauf

Bereits vor Manifestation der Erkrankung kann eine oligosymptomatische Latenzphase unterschiedlicher Länge existieren. Es schließt sich eine Phase mit akuten bzw. akut rezidivierenden Schüben der Pankreatitis an. Es ist unklar wie und wann dieses Stadium in eine chronische Entzündung übergeht, was gleichbedeutend ist mit der Frage, wann der Erkrankungsprozess auch ohne weitere exogene Noxe fort-schreitet.

→ **Progressionsgeschwindigkeit.** Langzeitstudien haben gezeigt, dass die verschiedenen Zeichen der chronischen Pankreatitis wie exokrine und endokrine Insuffizienz, Verkalkungen und Gangerweiterungen mit der Krankheitsdauer zunehmen. Die Progression scheint bei der mit Alkoholkonsum assoziierten Erkrankung am schnellsten zu sein. Am langsamsten ist das Fortschreiten bei den autosomal dominant vererbten Formen (Trypsinogenmutationen N29I und R122H). In Abb. 37.23 ist beispielhaft für den Diabetes (ähnliches gilt für Gangerweiterungen und Verkalkungen) gezeigt, dass bei Alkohol als Ursache nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren ein Diabetes mellitus in 45% und bei Patienten mit einer autosomal dominanten Trypsinogenmutati-



☒ **Abb. 37.23** Zunahme der Häufigkeit des Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und den Risikofaktoren (Schema nach Daten von 1, 18, 21).

tion in weniger als 5% der Fälle auftritt. Die als „Late Onset“ charakterisierte „idiopathische“ Form (21) ähnelt mehr der alkoholischen Form wohingegen die „Early-Onset“-Form wie bei Patienten mit genetischem Risikofaktor verläuft.

→ **Stadien.** Ausgehend vom Spontanverlauf der Erkrankung kann die chronische Pankreatitis in 4 Stadien eingeteilt werden:

- **Stadium I:** präklinisches Stadium mit fehlender oder diskreter Symptomatik,
- **Stadium II:** klinische Symptome in Form von rezidivierenden akuten Schüben und sekundären Komplikationen; es finden sich noch keine definitiven Zeichen der chronischen Pankreatitis,
- **Stadium III:** Fortbestehen der akuten Schübe, Auftreten von definitiven Zeichen der chronischen Pankreatitis (z.B. Gangerweiterung, Verkalkungen), zunehmender Untergang von Pankreasgewebe,
- **Stadium IV:** Vollbild der chronischen Pankreatitis mit exokriner und endokriner Insuffizienz sowie Verkalkungen; akute Schübe fehlen zumeist, die Schmerzen nehmen bei einigen Patienten ab.

Ca. 5% der Patienten präsentieren sich aufgrund eines primär schmerzlosen Verlaufs erst im Stadium IV mit progredientem Gewichtsverlust aufgrund der Maldigestion oder mit Diabetes mellitus.

Im Langzeitverlauf nimmt die Häufigkeit des Diabetes mellitus, der Verkalkungen und der Gangerweiterungen zu. Die Progression ist bei den alkoholischen Formen am schnellsten. Die 4 Stadien der chronischen Pankreatitis umfassen: präklinisches Stadium, akut rezidivierende Schübe mit Komplikationen, definitive Zeichen der chronischen Pankreatitis mit weiteren akuten Schüben und Terminalstadium („Ausbrennen der Entzündung“).

## Prognose

Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich. 10 Jahre nach Diagnosestellung leben nur noch 50% der Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis (34).

→ **Nikotin- und Alkoholabusus.** Todesursachen sind weniger Multiorganversagen oder Sepsis bei akuten Schüben mit nekrotisierender Pankreatitis, operationsbedingte Letalität oder Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus, sondern Folgeerkrankungen der „Lebensgewohnheiten“. Der Nikotinabusus führt zur arteriellen Verschlusskrankheit, ischämischen Herzerkrankung, Lungenkarzinom oder HNO-Tumoren. Der Alkoholabusus erhöht das Risiko, ein Malignom (HNO-Tumor, Ösophaguskarzinom) zu entwickeln, wobei wahrscheinlich auch ein durch Alkohol induzierter Immundefekt eine Rolle spielt. Hinzu treten alkoholbedingte Unfälle sowie evtl. die inadäquate Insulintherapie bei mangelnder Compliance. Das Zigarettenrauchen ist bei Patienten mit „idiopathischer“ Pankreatitis (15) und möglicherweise auch bei alkoholischer Pankreatitis (23) ein relevanter Progressionsfaktor. Allerdings liegt derzeit noch keine große Langzeitstudie vor mit Patienten, deren genetische und verhaltensbedingte Risikofaktoren ausreichend genug charakterisiert wären. Außerdem ist zu bedenken, dass der Langzeiteffekt der verschiedenen interventionellen und operativen Verfahren nur unzureichend beschrieben ist. Eine Pankreasoperation (auch Kausch-Whipple-OP oder duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion) scheint – außer bei Linksresektion – die Diabetesrate nicht zu erhöhen (25).

→ **Pankreaskarzinom.** Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis wurde ein Pankreaskarzinom etwa 16- bis 26-mal häufiger beschrieben als im Kontrollkollektiv (24). Ursache hierfür könnten, neben der chronischen Entzündung selbst, der mit dem Alkoholkonsum assoziierte Nikotinabusus, der Diabetes, die Fehlernährung oder die bei Äthylismus gestörte Immunabwehr sein. Die lang dauernde chronische Entzündung in der Drüse begünstigt möglicherweise über eine Apoptosehemmung eine Malignomentwicklung. Das Pankreaskarzinom ist jedoch als Todesursache deutlich seltener als die oben beschriebenen Folgen des Nikotin- und Alkoholkonsums. Besonders häufig wurde das Pankreaskarzinom allerdings bei Patienten mit autosomal dominant vererbter chronischer Pankreatitis beschrieben. Als wesentlicher Pathomechanismus darf hier die Jahrzehnte bestehende chronische Entzündung angenommen werden.

Ösophaguskarzinome, HNO-Tumoren oder Lungenkarzinome sind bei alkoholischer Pankreatitis viel häufiger als Pankreaskarzinome, bedingt durch den häufigen Alkohol- und Nikotinabusus.

## Komplikationen

Die Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind vielfältig. So kann ein Ikterus aufgrund einer Gallengangsobstruktion durch Pseudozysten, durch einen entzündlichen Kopftumor oder durch eine ausgeprägte Fibrose im Pankreaskopf entstehen.

→ **Pseudozysten.** Häufigste Komplikation ist die Entstehung von Pseudozysten, die je nach Größe, Lokalisation und Verlauf ein buntes klinisches Bild bieten können. Pseudozysten können sich durch Schmerzen, Druckgefühl oder Stenosesymptomatik (Kompression von Magen, Duodenum oder Kolon) bemerkbar machen. Kleinere Pseudozysten bzw. Pseudozysten im Schwanzbereich sind jedoch häufig oligo- oder asymptomatisch (Tab. 37.21).

→ **Exokrine und endokrine Insuffizienz.** Die exokrine Insuffizienz in Form einer Steatorrhö manifestiert sich erst, wenn die Lipasesekretion um 90% erniedrigt ist (9). Seltene-

**Tabelle 37.21** Komplikationen und Symptomatik von Pankreaspseudozysten

Komplikation	Symptomatik
Obstruktion des Duodenums/Magens	Erbrechen, Schmerzen
Obstruktion des Ductus choledochus	Ikterus, evtl. Schmerzen
Rasche Größenzunahme	Schmerzen
Ruptur <ul style="list-style-type: none"> <li>in die freie Bauchhöhle</li> <li>infizierter Zysteninhalte</li> <li>ins Duodenum</li> <li>ins Retroperitoneum</li> <li>in den Thoraxraum <ul style="list-style-type: none"> <li>Pleuraerguss</li> <li>Bronchialwege</li> </ul> </li> </ul>	<p>pankreatogener Aszites</p> <p>Peritonitis</p> <p>mögliche „Selbstheilung der Pseudozyste“</p> <p>Harnstau, Schmerzen</p> <p>Atemnot</p> <p>produktiver Husten, Pneumonie</p>
Milzvenenkompression <ul style="list-style-type: none"> <li>Splenomegalie, Thrombose</li> <li>Fundusvarizen</li> </ul>	<p>Schmerzen (?)</p> <p>Varizenblutung</p>
Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>Abszess/Empyem</li> </ul>	Fieber, Sepsis, Schmerzen
Gefäßarrosion	lebensbedrohender Blutungsschock



re Komplikationen sind Folgen des Mangels an fettlöslichen Vitaminen (s. o.). Diese treten vor allem bei fortgesetztem Alkoholkonsum auf (26). Ein Diabetes mellitus findet sich im weiteren Verlauf der Erkrankung regelhaft. Allerdings hat die Hälfte der Patienten auch nach 10-jähriger Krankheitsdauer noch eine normale Glucosetoleranz.

→ **Pankreaskarzinom.** Ein Pankreaskarzinom lässt sich in bis zu 5% der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis nachweisen.

## Diagnostik

Da dem Organuntergang in der Regel zahlreiche Schübe vorangehen, wird die Diagnose oft anlässlich einer dieser akuten Schübe gestellt. Die definitiven Zeichen der chronischen Pankreatitis, wie Gangerweiterung oder Verkalkungen, können zu diesem frühen Zeitpunkt noch fehlen, so dass es zunächst offen bleiben muss, ob tatsächlich eine chronische Verlaufsform vorliegt. Hier muss der weitere Verlauf abgewartet werden. Bei manchen Patienten treten Schmerzen erst spät auf oder fehlen völlig, so dass an die Erkrankung erst bei manifest werdender exokriner Insuffizienz oder Auftreten eines Diabetes mellitus gedacht wird.

Es gibt kaum systematische Untersuchungen, welches diagnostische Verfahren ab welchem Stadium sinnvoll ist. Die in der Literatur verfügbaren Daten basieren zumeist auf Sammelstatistiken. Das Stadium der Erkrankung wurde aber nicht mit Hilfe eines Goldstandards definiert. Aus diesen Gründen müssen die Angaben zur Spezifität und Sensitivität unterschiedlicher Verfahren mit Vorsicht bewertet werden.

Die diagnostischen Verfahren dienen der Sicherung der Diagnose „chronische“ Pankreatitis, der Beurteilung der residualen Organfunktion und der Feststellung therapiebedürftiger Komplikationen. Zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis können strukturelle, funktionelle und labordiagnostische Verfahren eingesetzt werden (Tab. 37.22).

### Serumlaborparameter

Die Serumlabor Diagnostik spielt eher eine untergeordnete Rolle und ist nur für den Nachweis des akuten Schubs (Erhöhung von Serumlipase und CRP) sinnvoll. Im Intervall ist die

Lipase entweder normal oder kann sogar vermindert sein. Cholestase anzeigende Parameter wie alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -Glutamyltransferase weisen auf Probleme des Galleabflusses hin, sind also bei Kompression des Ductus choledochus erhöht. Bei einer ausgeprägten Cholestase ist auch das Bilirubin erhöht.

Durch Serumparameter lässt sich ein akuter Schub einer chronischen Pankreatitis nicht von einer akuten Pankreatitis differenzieren.

### Bildgebende und endoskopische Verfahren

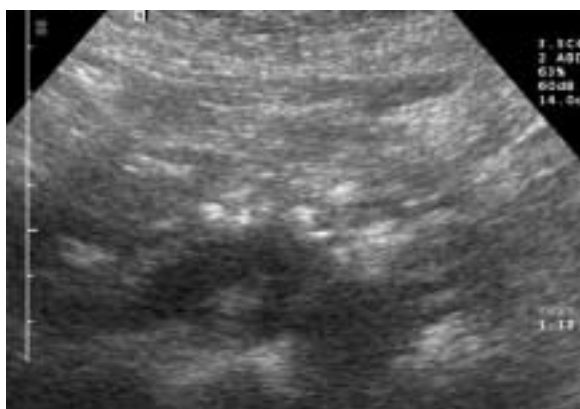
Die morphologischen Veränderungen gehen nicht bei allen Patienten mit den funktionellen Veränderungen parallel, so dass auch bei einer (morphologisch) schweren chronischen Pankreatitis eine (fast) normale exokrine Funktion vorliegen kann (4). In der Regel lässt sich das fortgeschrittene Stadium der chronischen Pankreatitis durch alle bildgebenden Verfahren oder Funktionsuntersuchungen (s. u.) zuverlässig nachweisen. Auf die teilweise erheblichen diagnostischen Probleme im Initialstadium der Erkrankung soll jedoch nochmals hingewiesen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn keine akuten Entzündungsschübe nachzuweisen sind.

Es besteht keine strenge Korrelation zwischen den morphologischen Veränderungen und der Funktionseinschränkung.

→ **Transabdominelle Sonographie.** Die transabdominelle Sonographie ist das diagnostische Verfahren der Wahl zur Beurteilung der Zu- oder Abnahme der Organgröße, Änderungen der Binnenechos, Nachweis von Kalzifikationen, Gangsteinen, Erweiterungen des Pankreashauptganges und der Gallenwege sowie von Pseudozysten (Abb. 37.24). Die Sonographie ist zumeist die erste diagnostische Maßnahme, da sie (scheinbar) einfach ist und überall eingesetzt werden kann. Es muss nicht betont werden, dass die Qualität der Untersuchung nicht nur von der Darstellbarkeit des Organs und der Gerätequalität abhängt, sondern vor allem von der Erfahrung und der Nachhaltigkeit des Untersuchers bestimmt wird. Außerdem ist die Ortsauflösung des Ultra-

■ **Tabelle 37.22** Labordiagnostische, strukturelle und funktionelle Verfahren zum Nachweis der chronischen Pankreatitis

Serumlabor Diagnostik	Strukturelle Verfahren	Funktionelle Verfahren
Lipase CRP Alkalische Phosphatase $\gamma$ -GT	Röntgen-Abdomenleeraufnahme Sonographie CT MRT/MRCP ERCP Endosonographie	Sekretin-Ceruletid-Test Stuhlfettbestimmung Stuhlelastase „Mixed“- <sup>13</sup> C-Triglycerid-Atemtest



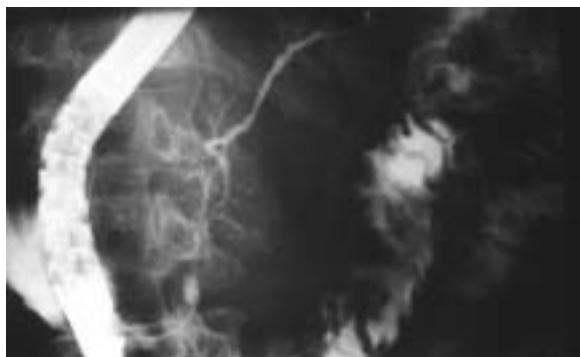
a



b

☒ **Abb. 37.24** Pankreasverkalkungen und -pseudozysten.

- a** Transabdominaler sonographischer Oberbauchsschrägschnitt (3,5-MHz-Schallkopf). Zu sehen sind multiple echohelle Reflexe mit Schallschatten als Korrelat für multiple Verkalkungen in Projektion auf die Pankreasloge.
- b** Transabdominaler sonographischer Oberbauchsschrägschnitt (3,5-MHz-Schallkopf). Nahezu echolose rundliche Raumforderung im Pankreaskopf, Gallenblasenhydrops und erweiterter Ductus pancreaticus major aufgrund der Gangkompression durch die Pseudozyste.



☒ **Abb. 37.25** Unregelmäßig begrenzter, aber nicht dilatierter Ductus Wirsungianus. Endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERP). Der Ductus Wirsungianus ist unregelmäßig begrenzt mit langstreckiger Stenosierung im Pankreaskopfbereich und kurzstreckigen Stenosierungen im Korpus, aber ohne prästenotische Dilatationen.

schalls die höchste aller bildgebenden Verfahren. Insofern handelt es sich hierbei um eine Schlüsseluntersuchung, die mit einfachen Mitteln den weiteren diagnostischen Aufwand reduzieren kann. Die sicheren Zeichen der chronischen Pankreatitis sind Verkalkung, Kaliberschwankungen des Gangs und Pseudozysten. Konkremete (in und außerhalb des Gangs) sind in der Regel einfach nachzuweisen, der typische grelle Reflex mit Schallschatten ist wegweisend, allerdings kann bei nur marginaler Verkalkung die dorsale Schallauslöschung schwach sein oder auch fehlen. Gangveränderungen lassen sich mit modernen Geräten problemlos darstellen. Auch Pseudozysten sind in der Regel einfach nachweisbar, gleichzeitig kommen die Komplikationen der chronischen Pankreatitis wie Gallengangsobstruktion (erweiterte intra- und extrahepatische Gallenwege), Duodenalobstruktion (Retentionsmagen, erweiterter Bulbus duodeni), obstruierende Konkremete (Pankreasgangkonkremente und proximale Erweiterung des Pankreasgangs) zur Darstellung. Die Zuverlässigkeit der Sonographie wird als mäßig eingeschätzt (Sensitivität ca. 60–80%).

→ **ÖGD.** Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) dient zum Ausschluss eines Ulkus, Nachweis einer Duodenalstenose oder begleitender portaler Hypertension (Varizen, portal hypertensive Gastropathie) bei zusätzlicher Lebererkrankung oder Milzvenenthrombose. Endoskopisch lässt sich auch eine Impression der Magen- oder Duodenalwand durch eine Pankreaspseudozyste nachweisen.

→ **ERCP.** Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist der „Goldstandard“ zum Nachweis oder Ausschluss einer chronischen Pankreatitis (Abb. 37.25) mit typischen Pankreasgangveränderungen wie Rarefizierungen, Verplumpungen und zystischen Erweiterungen der Seitenäste, Stenosierungen und Erweiterungen des Hauptganges. Über den Nachweis von Gangveränderungen lässt sich nicht nur die Diagnose stellen, sondern es kann auch eine Einteilung des Schweregrads erfolgen. Hierfür wird die Cambridge-Klassifikation (31) verwandt, die an Hand der Gangveränderungen 4 Schweregrade definiert (Tab. 37.23). Die niedrigen Stadien (insbesondere Cambridge I) mit nur wenigen betroffenen Seitenästen werden im Allgemeinen

☒ **Tabelle 37.23** Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis (31)

Schweregrad	Kriterien
I	≤ 3 Seitenäste betroffen, normaler Hauptgang,
II	> 3 Seitenäste betroffen normaler Hauptgang
III	zusätzlich Stenose oder Dilatation des Hauptgangs
IV	zusätzlich Obstruktionen, Zysten, Verkalkungen

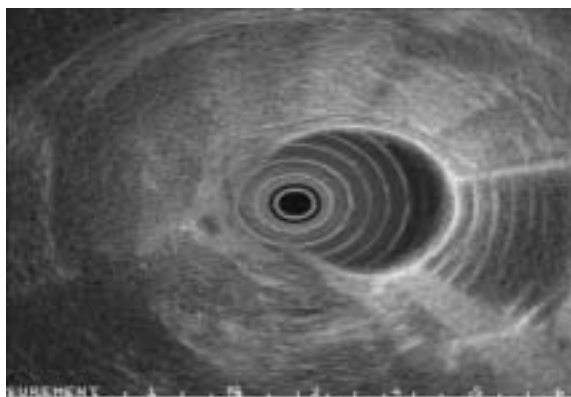
als fragwürdiger Befund angesehen. Außerdem kann nicht sicher genug ausgeschlossen werden, ob diese Veränderungen nicht durch eine singuläre, fokale Pankreatitis induziert wurden und nicht (oder noch nicht) auf eine chronische Entzündung hinweisen. Die ERP ist essenziell hinsichtlich der Entscheidung, ob es bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eine interventionelle Therapiemöglichkeit gibt, wie z. B. das Stenting von Pankreasgangstenosen oder die Therapie von Pseudozysten oder möglicherweise ein Malignom vorliegt.

Eine rein diagnostische ERCP wird aber aufgrund des Risikos, eine Pankreatitis zu induzieren, immer seltener angewandt. Hier ist die weniger invasive Magnetresonanztomographie (MRCP) als Alternative anzusehen (Abb. 37.29).

→ **Endosonographie.** Der exakte Stellenwert der Endosonographie ist noch in Diskussion. Die Endosonographie wird als die sensitivste Methode zum Nachweis einer chronischen Pankreatitis angesehen. Die Zeichen der Erkrankung sind echoarme oder echoreiche Läsionen (Abb. 37.26), die Verstärkung der Lobulierung, Veränderungen der Gang-echogenität sowie Verengung oder Dilatation des Hauptgangs und der Seitenäste (38). Man muss jedoch davon ausgehen, dass die häufig beschriebenen Echoinhomogenitäten und Lobulierungen nur wenig spezifisch für eine chronische Pankreatitis sind. Allerdings wurde kürzlich die bisher einzige Follow-up-Studie mit Patienten mit initial normaler ERP und pathologischen Befunden im endoskopischen Ultraschall publiziert (17). Nach 18 Monaten zeigte sich, dass nun bei zwei Dritteln der Patienten ein pathologischer Befund in der ERP zu finden war. Dies würde allerdings einer außerordentlich raschen Progression der Erkrankung in einer recht kurzen Zeit entsprechen.

→ **Abdomenleeraufnahme.** Die Abdomenleeraufnahme oder Pankreaszielaufnahme kann nur zur Diagnose fortgeschrittener Stadien herangezogen werden, da Verkalkungen im Frühstadium fehlen (Abb. 37.27). Diese Untersuchung hat ihren Stellenwert fast völlig verloren. Allenfalls wird sie noch bei Patienten mit akutem Abdomen eingesetzt, obwohl auch hier fast ausschließlich die CT verwendet wird.

→ **CT.** Die Computertomographie zeigt ähnliche Veränderungen wie die Sonographie, hat aber eine höhere Sensitivität, insbesondere bei Meteorismus. Der wesentliche Vorteil liegt in der Übersichtlichkeit der Darstellung unabhängig von der Luftüberlagerung des Organs. Verkalkungen, Pankreashauptgängerweiterung und Pseudozysten sind problemlos darstellbar (Abb. 37.28). Initialstadien sind wesentlich schwieriger nachzuweisen und in der Frühphase der chronischen Pankreatitis ist oft noch ein normaler CT-Befund zu erheben. Die Sensitivität wird mit etwa 60–95% angegeben (22). Aus diesem Grund wird in der radiologischen Literatur der Stellenwert der CT vor allem im Nachweis von



☒ **Abb. 37.26** Pankreasraumforderung unklarer Dignität. Endosonographische transduodenale Darstellung des Pankreaskopfes (Radialscan, 7,5-MHz-Schallkopf). Zu sehen ist eine rundliche, relativ glatt begrenzte echoärmere Raumforderung im Pankreaskopf bei einem 40-jährigen Patienten mit bekannter chronischer Pankreatitis.



☒ **Abb. 37.27** Pankreasverkalkungen. Röntgen-Abdomenleeraufnahme im Stehen. Zu sehen sind multiple Verkalkungen in Projektion auf die Pankreasloge.

Komplikationen (Pseudozysten, Gefäßarrosionen etc.) und zum Ausschluss eines Pankreas malignoms gesehen.

→ **MRCP.** Die Magnetresonanztomographie (MRCP) ist als nichtinvasives Verfahren bei rein diagnostischer Fragestellung der ERCP vorzuziehen (Abb. 37.29). Die Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge mittels MRT scheint mehrere Vorteile zu haben. Das nichtinvasive Verfahren kann beispielsweise ein Pankreas divisum ohne das ERCP-assoziierte Pankreatitisrisiko darstellen. Ist der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis eher vage, so ist die MRCP als diagnostisches Verfahren vorzuziehen. Aber gerade die milde chronische Pankreatitis mit geringen Gangveränderungen wird durch die MRCP, im Gegensatz zur ERCP, nur unzureichend dargestellt. Bei technisch erfolgloser ERCP, z. B. nach Magenresektionen mit tiefer Fuß-

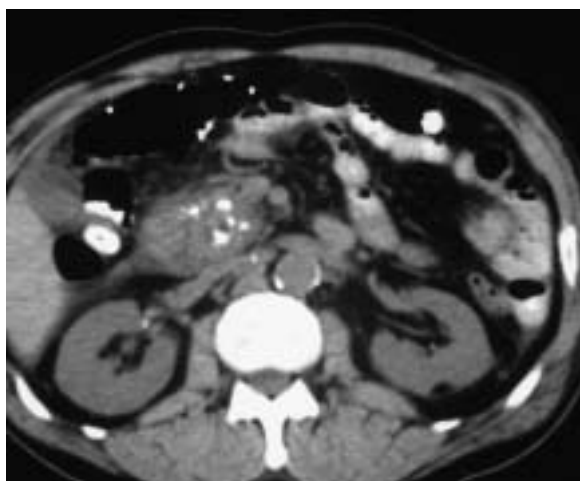




a



b



c

☒ **Abb. 37.28** Pankreaskopftumoren mit Verkalkungen (mit bestem Dank für die freundliche Überlassung an Herrn Prof. Dr. med. Kahn, Klinik für diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR).

**a** Computertomographie, Oberbauchquerschnitt. Vergrößerter entzündlicher Pankreaskopftumor mit multiplen Verkalkungen und erweiterter Ductus pancreaticus major aufgrund der Gangkompression durch die entzündliche Schwellung im Bereich des Pankreaskopfes.

**b** Computertomographie, Oberbauchquerschnitt. Multiple Verkalkungen des Pankreasparenchyms und erweiterter Ductus pancreaticus major. Keine Raumforderung.

**c** Computertomographie, Oberbauchquerschnitt. Vergrößerter entzündlicher Pankreaskopftumor mit multiplen Verkalkungen und nahezu fehlendes Restpankreas.



☒ **Abb. 37.29** Erweiterter Ductus choledochus und Ductus Wirsungianus. Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Zu sehen ist eine pfriemenförmige, glatt begrenzte Engstellung des präpapillären Ductus choledochus mit proximaler Stauung auch der intrahepatischen Gallenwege und eine unregelmäßig begrenzte, perlschnurartige Dilatation des Ductus Wirsungianus (mit bestem Dank für die freundliche Überlassung an Herrn Prof. Dr. med. Kahn, Klinik für diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR).

■ **Tabelle 37.24** Sensitivität und Spezifität der Pankreasfunktionstests (33)

	Sensitivität (%)			Spezifität (%)
	leicht	mittel	schwer	
Ausprägung der Pankreatitis				
Elastase	54	75	95	85
Pancreolauryltest	63	76	94	85

punktanastomose des abführenden Duodenums, kann die MRCP bei unklarer Cholestase die diagnostische invasive perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) ersetzen. Bei geplanter interventioneller Endoskopie, z.B. Gallengangsdrainage, sollte aus Kostengründen auf eine MRCP verzichtet werden, da ohnedies auch eine diagnostische ERCP erforderlich wird. Die „All in one“-Magnetresonanztomographie, Kombination aus MR-Tomographie + MRCP + MR-Angiographie, hat eher einen Stellenwert in der Pankreaskarzinomdiagnostik.

Der differenzierte Einsatz endoskopischer und bildgebender Verfahren dient nicht nur zur Primärdiagnosestellung und Feststellung von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung, sondern auch zur Festlegung des stadien- und komplikations-spezifischen therapeutischen Prozedere.

### Funktionsuntersuchungen

Die Pankreasinsuffizienz lässt sich am sichersten durch die Bestimmung der Fettsäureausscheidung oder durch einen Sonden-test (Sekretin-Cerulein-Test) nachweisen. Der Sonden-test wird von den Patienten als sehr unangenehm empfunden und ist zudem nur in einzelnen Zentren verfügbar. Darüber hinaus ist er nicht standardisiert, somit können die Befunde der unterschiedlichen Untersucher nicht verglichen werden. Zur Beurteilung der Funktion dienen folgende direkte und indirekte Funktionsuntersuchungen:

→ **Sekretin-CKK/Cerulein-Test.** Cerulein ist ein synthetisches Dekapeptid des in der Haut eines australischen Laubfrosches vorkommenden Caeruleins. Die C-terminalen Aminosäuren zeigen eine hohe Übereinstimmung mit dem Säugetieranalogon Cholecystokin/Pankreozym. Der Sekretin-CKK-(Cholecystokin-) oder -Cerulein-Test hat als direkter Test eine Sensitivität von bis zu 90%. Das Pankreassekret wird nach intravenöser Stimulation mit Sekretin und Cholecystokin oder dem CKK-Analogon Cerulein (Takus) über eine Duodenalsonde abgesaugt. Außer der Bestimmung des Volumens werden im Aspirat die Bicarbonatkonzentration und -menge sowie eine oder mehrere Enzymaktivitäten bestimmt. Der Test wird jedoch kaum noch angewandt: Einerseits ist er sehr teuer und „Patienten belastend“, andererseits zieht ein pathologisches Ergebnis nicht unbedingt therapeutische Konsequenzen nach sich (s. u.).

→ **Indirekte Funktionstests.** Die indirekten Funktionstests haben nur eine Sensitivität von rund 60% und sind zur Frühdiagnostik nicht geeignet. Am praktikabelsten ist die Konzentrationsbestimmung der Pankreaselastase im Stuhl (der kinetische Chymotrypsintest ist nicht mehr erhältlich). Die Pankreaselastase ist relativ stabil. Weit verbreitet war der Pancreolauryltest (Fluorescein-Dilaurat-Test) mit einer Sensitivität von 70%, der in Deutschland nicht mehr erhältlich ist. Bei ausreichender Pankreasfunktion spalten nach oraler Applikation des nicht resorbierbaren Fluorescein-Dilaurats Pankreasesterasen Fluorescein von seiner Bindung an Dilaurat ab. Konzentrationsmessung von Fluorescein im Serum oder Urin ist daher ein indirekter Hinweis der Aktivität der Pankreasenzyme im Duodenum.

Die Verfahren sind bei fortgeschrittener Erkrankung recht zuverlässig (Tab. 37.24). Bei diesen Patienten ist jedoch die Erkrankung aufgrund der weiteren klinischen Befunde offensichtlich, so dass ein Funktionstest nur selten erforderlich ist. Bei mäßiger und milder Pankreasinsuffizienz ist deren Vorhersagewert mit einer Sensitivität um 70% jedoch gering (33). Der Pancreolauryltest scheint in dieser Patientengruppe einen leichten Vorteil gegenüber der Elastase zu besitzen.

→ **Quantitative Stuhlfettbestimmung.** Die quantitative Stuhlfettbestimmung im Drei-Tage-Sammelstuhl ist das einzig valide Verfahren zum Nachweis einer Steatorrhö und kann bei Überprüfung des Erfolges einer Pankreasenzymtherapie erforderlich werden. Die Fettbestimmung ist jedoch ein sehr unbeliebtes Verfahren, nicht nur aufgrund der Geruchsbelästigung im Labor, sondern es ist auch auf eine bilanzierte Fettzufuhr zu achten. Eine schwere Steatorrhö lässt sich auch mit dem nichtinvasiven „Mixed“(13)C-Triglycerid-Atmetest nachweisen (11).

Indirekte Pankreasfunktionstests wie Stuhl-Elastasebestimmung können nur eine ausgeprägte Pankreasfunktionseinschränkung zuverlässig nachweisen. Cave: falsch pathologische Tests z. B. bei Diarrhö anderer Genese oder Zustand nach Magenresektion.

## Praktisches Vorgehen: Diagnostisches Schema

Neben der Klinik und der Labordiagnostik steht die Sonographie am Beginn. Zeigen sich hier Gangerweiterungen und Verkalkungen, kann man die Diagnose als gesichert ansehen. Ist der Ultraschallbefund nicht konklusiv und der Verdacht eher vage, würde sich eine MRCP anschließen. Die ERCP würde die Frage einer therapiebedürftigen Gangstenose klären. Eine CT oder MRT wäre indiziert, um ein Malignom auszuschließen (entweder als Folge der chronischen Pankreatitis oder als Ursache einer Gangerweiterung) oder um im Ultraschall nicht darstellbare Komplikationen nachzuweisen. Bleibt die Diagnose nach wie vor unklar, kann eine Endosonographie hilfreich sein. Auf die fragliche Spezifität des Verfahrens in frühen Stadien wurde hingewiesen.

### Diagnostische Verfahren im Verlauf der Erkrankung

Die unterschiedlichen Komplikationsmöglichkeiten und deren entsprechende Therapie erfordern einen differenzierten Einsatz bildgebender Verfahren.

Größe und Lokalisation einer Pankreaspseudozyste lassen sich sonographisch, endosonographisch und mittels CT bestimmen. Endosonographisch lässt sich gut der Abstand einer Pseudozystenwand zum Magen oder Duodenum messen, und es lassen sich Gefäße in der Zystenwand nachweisen, beides Kriterien, die vor geplanter endoskopischer Zystendrainage wichtig sind.

Pankreasgang- und Gallengangsveränderungen, z. B. vor geplanter endoskopischer Drainage, erfordern eine ERCP. Vor geplanter Pankreaskopfresektion zur Beurteilung der Organgröße des Pankreas, ist in der Regel die Computertomographie erforderlich. Die frühzeitige Diagnose eines Pankreaskarzinoms bleibt trotz aller bildgebenden Verfahren ein ungelöstes Problem.

## Differenzialdiagnostik

Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen zählen das Pankreaskarzinom und das Pankreaskarzinom auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis, die akute Pankreatitis, das Magen- oder Duodenalulkus und die Cholelithiasis.

Das Pankreaskarzinom kann im Einzelfall nur sehr schwer von einer chronischen Pankreatitis abgegrenzt werden (3). Auch ein zystischer Pankreastumor kann als Pseudozyste fehlinterpretiert werden. Bei unklaren abdominalen Schmerzen, fehlender Lipaseerhöhung im Serum, unauffälligem CT des Pankreas und unauffälliger ERCP ist eine Pankreaserkrankung als Ursache der Schmerzen höchst unwahrscheinlich. Ebenso ist bei akutem Abdomen und unauffälligem Pankreas-CT eine akute Pankreatitis oder ein akuter Schub einer bereits chronischen Pankreatitis unwahrscheinlich.

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis und die Differenzierung entzündlicher versus maligner Pankreaskopftumor bleibt schwierig.

## Konservative Therapie

Die Diagnosestellung per se führt nicht zwangsläufig zu einer medikamentösen Therapie. Voraussetzung zur differenzierten Einleitung einer medikamentösen und/oder interventionell endoskopischen und/oder chirurgischen Therapie ist die exakte Erfassung des Krankheitszustandes. Hierzu zählen insbesondere Schmerzen, exokrine und endokrine Insuffizienz, Pseudozysten und die Gangmorphologie.

Die Therapie hat mehrere Arme:

- Behandlung der Alkoholkrankheit zur Vermeidung der Folgeprobleme, Verbesserung der Compliance und sozialen Reintegration,
- Therapie des akuten Schubes, ähnlich wie bei akuter Pankreatitis (→ Kapitel 37.4),
- Schmerztherapie, basierend auf dem jeweiligen Pathomechanismus der Schmerzen,
- Therapie der exokrinen Insuffizienz mit Schweinepankreasextrakten,
- Therapie der endokrinen Insuffizienz mit Insulin,
- Anpassung der Ernährung an die exokrine und endokrine Restfunktion,
- Therapie der Komplikationen, sei es interventionell endoskopisch oder chirurgisch (s. Kapitel 37.8 und 37.9).

Die Verbesserung der Entzündungsaktivität und Verzögerung der Progression wäre wünschenswert, allerdings existiert hierzu kein wirkungsvoller pharmakologischer Ansatz.

Die Therapie setzt sich zusammen aus Alkoholkarenz, Therapie des akuten Schubes, Schmerztherapie, Therapie der exo- und endokrinen Insuffizienz, Ernährung, endoskopische oder chirurgische Therapie der Komplikationen.

### Schmerztherapie

→ **Ursachen.** Klagt ein Patient mit bekannter chronischer Pankreatitis über Schmerzen, so ist die Ursache der Schmerzen zu klären (Tab. 37.25). Das Wahrscheinlichste ist ein weiterer akuter Schub der Erkrankung. Andere Möglichkeiten bestehen in Komplikationen wie neu aufgetretenen Pseudozysten, Gallengangstenosen oder Duodenalstenosen. Daneben sind Ulcera ventriculi oder duodeni zu erwähnen.

#### › Chronische Schmerzen

→ **Medikamentöse Therapie.** Findet sich keine Ursache, so ist von einem Schmerzsyndrom auszugehen, das u. a. durch eine Infiltration der retropankreatischen Nerven

**Tabelle 37.25** Pathogenese von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis

- Entzündlicher Pankreaskopftumor → Duodenal- ± Ductus-choledochus-Kompression
- Entzündliche Infiltration des Retroperitoneums
- Pseudozyste → Kompression benachbarter Organe und Strukturen
- Pankreasgangobstruktion durch Narben oder Gangkonkremente/Proteinpräzipitate → Gangdruckerhöhung
- Entzündliche Infiltration sensibler Nervenfasern
- Pankreasischämie bei Arteriosklerose
- Extrapankreatische Ursachen: peptisches Ulkus
- Meteorismus bei Maldigestion
- Psychogene Ursachen bei Alkoholkrankheit

durch Entzündungszellen verursacht wird, wobei möglicherweise den Neuropeptiden eine wesentliche Rolle zukommt (8). Hier ist eine symptomatische Schmerztherapie indiziert, die auf eine Empfehlung der Deutschen Schmerzliga und der WHO zurückgeht (Tab. 37.26). Ihre besondere Wirksamkeit bei chronischer Pankreatitis ist bisher nicht belegt. Außerdem wird die Rolle der Psychopharmaka in diesem Schema kritisch hinterfragt.

Die regelmäßige Medikamentenapplikation sollte der Einnahme bei Bedarf vorgezogen werden. Bei der Wahl des Schmerzmittels bzw. der Kombination mehrerer Präparate sollte berücksichtigt werden, dass die Therapie aller Voraus-sicht nach über mehrere Wochen durchgeführt werden muss.

Cave: Medikamentenabhängigkeit und Potenzierung von Nebenwirkungen der Medikamente bei Alkoholabusus!

Die Wirksamkeit von Säureblockade mit Protonenpumpen-inhibitoren oder Enzympräparaten zur Schmerztherapie ist nicht gesichert (27).

→ **Coeliacusblockade und Operation.** Bei Therapieversagern (hoch dosierte Opiattherapie ohne wesentliche Besse-rung) wurde in Einzelfällen über eine endosonographisch oder auch CT-gesteuerte Coeliacusblockade mit Ethanol, Lo-kalanästhetika oder Steroiden berichtet. Die regelhafte Be-handlung sollte jedoch in einer Operation (duodenumerhal-tende Pankreaskopfresektion und deren Modifikationen, seltener Kausch-Whipple-Resektion) bestehen.

#### › Schmerzen bei Komplikationen und Begleiterkrankungen

Die Behandlung pankreatischer und extrapancreatischer Komplikationen (z. B. Pseudozysten, Kompression von Duo-denum, Gallengang und Gefäßen, Pankreasgangstenosen bzw. -steinen) bzw. von Begleiterkrankungen erfolgt paral-lel mit der medikamentösen Therapie.

#### Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

#### › Indikation für den Einsatz von Pankreasenzymen

→ **Steatorrhö und Gewichtsverlust.** Pankreasenzyme werden bei pankreatogener Steatorrhö (in der Regel > 7 g pro Tag) und Gewichtsverlust eingesetzt. Da in der Praxis auf eine Bestimmung der Fettsäureausscheidung im Sammelstuhl in der Regel verzichtet wird, wird man bei Gewichtsverlust und klinischem Hinweis auf exokrine Insuffizienz (Fettstüh-le und pathologischer Stuhl-Elastase-Test) ebenfalls die In-dikation zur Enzymtherapie stellen. Eine Stuhlvisite sollte durchgeführt werden, eine visuelle Beurteilung einer er-höhten Stuhlfettsäureausscheidung gelingt aber nur bei einer schweren Steatorrhö.

**Tabelle 37.26** Symptomatische Schmerztherapie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

<b>Stufe 1</b>	Allgemeinmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschaltung der Noxe</li> <li>• spezielle Therapie bei Alkoholkranken</li> <li>• Diätempfehlungen (kleine Mahlzeiten)</li> </ul>
<b>Stufe 2a</b>	peripher wirkendes Analgetikum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol bis 500 mg alle 4–6 h</li> <li>• Metamizol bis 500–1000 mg alle 4–6 h</li> </ul>
<b>Stufe 2b</b>	peripher und schwach zentral wirkendes Analgetikum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stufe 2a + Codeinphosphat: 30–100 mg alle 4–6 h</li> </ul>
<b>Stufe 2c</b>	peripher wirkendes Analgetikum + Psychopharmakon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stufe 2a + Neuroleptikum: Levopromazin 10–20 mg alle 8 h</li> <li>• Stufe 2a + Antidepressivum: Clomipramin 25 mg alle 8 h</li> </ul>
<b>Stufe 3</b>	stark wirksame Opiode fakultativ ergänzt durch Stufe 2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buprenorphin bis 5,4 mg/d</li> <li>• Pentazocin bis 360 mg/d</li> </ul>
<b>Stufe 4</b>	Operation bei Gefahr der Opiatabhängigkeit oder Versagen der medikamentösen Therapie	

→ **Abdominelle Schmerzen.** Bei nachgewiesener chronischer Pankreatitis mit anhaltenden abdominalen Schmerzen/Beschwerden kann auch ohne Gewichtsverlust oder Fettstühle probatorisch über einen Zeitraum bis zu 8 Wochen eine Pankreasenzymsubstitution versucht werden – bei Nichterfolg sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Vorstellung mit Proteasen in den Pankreatinpräparaten die Pankreassekretion hemmen zu können („negativer Feedback der Pankreassekretion“) hat sich in klinischen Studien nicht bestätigt (27).

#### › Auswahl der Enzympräparate

Überwiegend werden Schweinepankreatin-Präparate eingesetzt. Hierzu liegen die meisten Studien vor und die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bekannt. Die klinische Wirkung von Panklipase-Präparaten ist belegt, weitere Studien zu ihrer Wirkung wären jedoch erwünscht.

→ **Galenik.** Da die Lipase des Schweinepankreatins durch Proteasen und Säure zerstört wird, ist es notwendig bei erhaltener Magensäuresekretion das Pankreatin vor dem Einfluss der Magensäure zu schützen. Für die Wirkung eines Enzympräparates sind ferner seine Partikelgröße (ungehinderte Magenentleerung) und die Geschwindigkeit der Enzymfreisetzung im Duodenum von Bedeutung. Als günstigste Partikelgröße gilt ein Durchmesser von < 2 mm (14). Die Enzymfreisetzung sollte innerhalb von 30 min erfolgen. Eine differenzierte Enzymsubstitution ist bei Patienten nach totaler bzw. partieller Magenresektion erforderlich. Hier kann ein nichtsäuregeschütztes Granulat gewählt werden.

Anforderungen an ein Pankreatinpräparat sind: hohe Lipaseaktivität, Schutz der Lipase vor Zerstörung durch Magensäure, Durchmischung des Pankreatins mit dem Chymus und zeitgleiche Magenentleerung, rasche Freisetzung des Pankreatins im Duodenum.

→ **Kombination der Enzympräparate.** Pankreasenzympräparate sollten keine Gallensäuren enthalten und nicht mit ihnen kombiniert werden, da Gallensäuren eine pankreatogene Diarrhö verstärken. Eine Ausnahme stellt die Behandlung einer Mukoviszidose mit gestörter Cholerese dar. Kombination der Enzympräparate mit Säureblockern ist nur in therapierefraktären Fällen erforderlich, d.h. bei Patienten, bei denen eine Steigerung der Lipasedosis bis auf 100.000 U Lipase/Hauptmahlzeit erfolglos blieb.

→ **Notwendige Tagesdosis.** Die Dosierung eines Pankreasenzympräparates ist individuell. Als Anfangsdosis sind 25.000–50.000 U Lipase/Hauptmahlzeit sinnvoll. Die Dosierung von Pankreasenzympräparaten bei Zwischenmahlzeiten richtet sich nach deren Umfang. Bei Unwirksamkeit sollte mit einem Protonenpumpenblocker kombiniert werden. Ist auch dies ohne nachhaltigen Erfolg, ist die Diagnose und die Compliance des Patienten zu hinterfragen.

→ **Pankreatikozibale Dyssynchronie.** Nach Magen- und Pankreasresektionen kann eine sog. pankreatikozibale Dyssynchronie beobachtet werden. Hierunter versteht man den zu schnellen Übertritt des Chymus in den Dünndarm, die nicht zeitgerechte Pankreassekretion, die unzureichende Durchmischung des Chymus und die aufgrund der chronischen Entzündung erniedrigte Pankreassekretion. Diese Faktoren können zu einer Verdauungsinsuffizienz führen, so dass hier die Indikation zur Enzymtherapie großzügig gestellt werden sollte. Hier muss ein nichtsäuregeschütztes Präparat gewählt werden.

→ **Nebenwirkungen.** Berichte über das Auftreten von Kolonstenosen unter hoch dosierter Therapie mit säuregeschützten Multiunit-Präparaten betrafen nur Patienten mit Mukoviszidose/zystischer Fibrose, nicht jedoch mit chronischer Pankreatitis. Diese Fallberichte haben somit keine Auswirkung auf die Dosisentscheidung bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz anderer Ursachen.

### Therapie der endokrinen Insuffizienz

Die Therapie der endokrinen Insuffizienz unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Therapie des Insulinmangeldiabetes (Typ-1-Diabetes). Bei chronischer Pankreatitis liegt ein pankreopriver Diabetes Typ 3c (Klassifikation der American Diabetes Association 2004) vor. Das Besondere dieser Diabetesform besteht darin, dass nicht nur die Insulinproduktion, sondern auch die Gegenregulation durch z.B. Glucagon gestört ist (28). Dies führt zu einer schwierig einzustellenden Stoffwechsellage, da Hypoglykämien sehr leicht auftreten können. Die Diagnostik erfolgt konventionell mit Hilfe der oralen Glucosebelastung, wobei zu bedenken ist, dass bei operierten Patienten (Bill, Kausch-Whipple-OP) der Aussagewert dieser Untersuchung sehr limitiert ist.

→ **Diät und/oder Insulintherapie.** Wegen der genannten regulatorischen Probleme sollte bei den Patienten eine vorsichtige Einstellung des Diabetes erfolgen. Acarbose (vermehrt Flatulenz und Maldigestion), Biguanide, Sulfonylharnstoffe oder Insulinsensitizer verbieten sich. Führt die Diabetesdiät nicht zu einer adäquaten Blutzuckereinstellung (dies betrifft etwa 60% der Diabetiker mit chronischer Pankreatitis), ist eine vorsichtige Insulintherapie indiziert. Wegen der metabolischen Problematik ist eine sehr viel größere Toleranz hinsichtlich der Höhe des HbA1c-Werts angebracht. Dennoch ist auch bei diesen Patienten eine intensivierte Insulintherapie möglich. Kontraindiziert ist diese Therapieform allerdings bei Patienten, die den Alkoholkonsum fortsetzen, da diese wegen der mangelnden Compliance (unregelmäßiges Essen, nicht kontrollierter Alkoholkonsum, alkoholinduzierte Neuropathie und damit Fehlen der adrenergen Gegenregulation) ganz besonders durch Hypoglykämien gefährdet sind. Außerdem ist die Lebenserwartung durch das begleitende Risikoverhalten (neben Alkoholkonsum auch starker Nikotinabusus) eingeschränkt, so dass die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus (der durch



die intensivierte Therapie verhindert werden soll) von diesen Patienten in der Regel nicht erlebt werden (34). Hier besteht das therapeutische Ziel in der Vermeidung von Hypoglykämien.

**Cave:** Schwere, auch letale Hypoglykämien unter Insulintherapie können auftreten bei mangelnder Compliance bei Alkoholkrankheit und bei nicht adäquater Kohlenhydratzufuhr wegen nahrungsabhängiger Schmerzen.

### Zusatztherapie

→ **Diät.** Eine spezifische Pankreasdiät gibt es nicht, allerdings besteht bei den meisten Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber verschiedenen Nahrungsbestandteilen. Hier muss der Patient anhand eines Ernährungsprotokolls testen, welche Produkte verträglich sind. Eine strenge Fettrestriktion ist bei den wenigsten Patienten erforderlich. Anzustreben sind eine ausgewogene Mischkost und eine reichliche Enzymsubstitution, so dass eine (fast) normale Fettzufuhr mit der Nahrung möglich ist. Hierdurch wird wahrscheinlich auch der Mangel an fettlöslichen Vitaminen vermieden. Eine Fettrestriktion kann jedoch dann erforderlich sein, wenn sich die Steatorrhö unter Enzymsubstitution nicht verbessert. Die zusätzliche Gabe einer MCT-(medium-chain-triglycerides-)Kost ist Sonderfällen vorbehalten und ist im Übrigen in ihrer Wirkung nicht gesichert. Liegt ein Diabetes mellitus vor, ändert sich an der Diät nur wenig, da die Patienten ohnehin zumeist ein Problem mit der Verträglichkeit der Kost und der maximalen tolerablen Kalorienmenge haben. Alkoholabstinenz sowie die Einnahme kleiner, dafür häufiger Mahlzeiten sind sinnvoll.

→ **Vitamintherapie.** Bei nachgewiesener schwerer exokriner Insuffizienz kann auch ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) vorliegen. Dieser ist vor allem bei fortgesetztem Alkoholkonsum beschrieben worden. Eine parenterale Vitaminsubstitution ist initial sinnvoll.

→ **Alkoholkarenz.** Obwohl der Stellenwert der Alkoholkarenz bezüglich der Rezidivprophylaxe nicht eindeutig belegt ist, muss die Abstinenz bei den Patienten mit ethyltoxischer Pankreatitis angestrebt werden. Wegen eines Alkoholgehaltes bis zu 0,5 % ist sog. „alkoholfreies“ Bier bei Alkoholkrankheit nicht erlaubt. Hinsichtlich der Progression der Erkrankung spielt die Nikotinkarenz wahrscheinlich eine wesentlich größere Rolle (23).

→ **Antioxidative Therapie.** Medikamentöse Maßnahmen einer Therapie mit Antioxidanzien (z. B. Selen) zur Rezidivprophylaxe sind nach der jetzigen Datenlage nicht angezeigt.

## Chirurgische Therapie und interventionelle endoskopische Therapie (s. Kapitel 37.8 und 37.9)

Die interventionelle endoskopische und die chirurgische Therapie können sowohl alternative als auch konkurrierende Therapieverfahren bei Komplikationen der chronischen Pankreatitis sein. Es gibt nur wenige kontrollierte Vergleichsstudien. In einer unizentrischen Studie wird über eine höhere Rate an Schmerzfreiheit bei Patienten mit schmerzhafter Pankreasgangobstruktion nach resezierenden und drainierenden chirurgischen Eingriffen im Vergleich zur interventionellen Endoskopie berichtet (10). In einer kürzlich publizierten prospektiven, unizentrischen, randomisierten Vergleichsstudie schnitt ebenfalls ein chirurgischer Eingriff in Form einer Drainageoperation bei Pankreasgangdilatation und Schmerzen besser ab als die endoskopische Stenttherapie (6). Es muss diskutiert werden, welcher Patient primär operiert werden sollte und bei welchem erst ein konservativer und/oder interventionell endoskopischer Therapieversuch indiziert ist. In allen Fällen besteht eine Operationsindikation, wenn Komplikationen mit interventionellen Techniken nicht beherrschbar sind oder bei bestehendem Malignomverdacht.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Die chronische Pankreatitis ist durch rezidivierende Schmerzen im mittleren Oberbauch charakterisiert, die in den Rücken ausstrahlen können. Sie verläuft zumeist in Schüben, wobei die ersten Schübe wie eine akute Pankreatitis imponieren können.
- Durch die chronische Entzündung kommt es zu einem progredienten Untergang der Drüse und zum Ersatz durch Bindegewebe. Hieraus leiten sich die exokrine Insuffizienz und ein pankreopriver Diabetes mellitus ab.
- Risikofaktoren sind der Alkoholkonsum sowie genetische Faktoren. Mutationen wurden mittlerweile bei 25 % der Patienten nachgewiesen. Die formale Pathogenese wird durch die Nekrose-Fibrose-Hypothese beschrieben.
- Bei einigen Patienten tritt im Langzeitverlauf ein Pankreaskarzinom auf, jedoch sind insbesondere bei Patienten mit Alkohol- und Nikotinabusus Tumoren im HNO-Bereich, Lungen- und Ösophaguskarzinome deutlich häufiger. Die Überlebensrate ist entsprechend eingeschränkt.
- Die Diagnostik erfolgt mittels bildgebender (Sonographie, CT, MRT/MRCP, Endosonographie) und funktioneller (Stuhlelastase) Verfahren. Die Zuverlässigkeit aller Methoden ist in den frühen Stadien der chronischen Pankreatitis deutlich geringer.
- Die Therapie der exokrinen Insuffizienz erfolgt mit Pankreasenzymen, die Schmerztherapie leitet sich von den Empfehlungen der WHO ab. Eine endoskopische Therapie von Pseudozysten (Drainage), Gallengangs- und Pankreasgangstenosen (Stent) ist möglich. Bei ausbleibendem Erfolg ist eine Operation indiziert.

## Steckbrief chronische Pankreatitis

### Leitsymptom:

rezidivierende Schmerzen im Mittelbauch, Gewichtsverlust

### Leitbefund bei der körperlichen Untersuchung:

Zeichen des Nikotin- und Alkoholabusus

### Apparativer Leitbefund:

Pseudozysten, Verkalkungen, Pankreasgangunregelmäßigkeiten, präpapilläre Gallengangsstenose, entzündlicher Pankreaskopftumor

### Wichtigste Differenzialdiagnose:

Pankreaskarzinom

### Therapie:

keine kausale Therapie möglich, Behandlung der Schmerzen und Komplikationen sowie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz

## 37.8 Interventionelle endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis

R. Jakobs, J. F. Riemann

Pankreasgangstenosen und Pankreasgangsteine	1858
Gallengangsstenosen	1861
Pseudozysten des Pankreas	1862

**EDITORIAL** Die endoskopische Therapie am biliären System ist seit Jahren weltweit akzeptiert und hat bei verschiedenen Indikationen kurativen Charakter. So werden Steine im Gallengang nach endoskopischer Sphinkterotomie transpa-

pillär extrahiert und auch die Behandlung gutartiger Gallengangsstenosen gilt heute als Indikation für eine primär endoskopische Therapie.

Viele der an den Gallenwegen etablierten Techniken wurden in den letzten 15 Jahren auch in das Behandlungskonzept der chronischen Pankreatitis (CP) eingebracht. Folgende Komplikationen der chronischen Pankreatitis können eine Indikation zur endoskopischen Intervention darstellen: Schmerzen bei Pankreasgangstenosen und -steinen, Ikterus und/oder Cholangitis bei benignen distalen Gallengangsstenosen sowie Pseudozysten des Pankreas, die lokale Symptome verursachen.

## Pankreasgangstenosen und Pankreasgangsteine

Die Mehrzahl der Patienten mit chronischer Pankreatitis leidet im Verlauf der Erkrankung an abdominellen Schmerzen, die meist das führende Symptom sind. Diese Schmerzen können intermittierend, z.B. im Rahmen von akuten Entzündungsschüben auftreten, oder permanent vorhanden sein. Sie führen oft zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die medikamentöse analgetische Therapie stellt die erste Maßnahme zur Linderung dieser Schmerzen dar. Analgetika können aber selbst zu inakzeptablen Problemen führen. In den letzten Jahren ist durch die Verbesserung der operativen wie endoskopischen Techniken ein frühzeitiges, aktiveres Vorgehen bei Patienten mit symptomatischer chronischer Pankreatitis möglich geworden.

→ **Schmerzgenese.** Die Ätiologie der Schmerzen ist heterogen und erklärt wahrscheinlich auch das unterschiedliche und im Einzelfall schlecht vorhersagbare Ansprechen auf die jeweilige Therapie.

Verschiedene Faktoren tragen zur Schmerzgenese bei: lokale Inflammation, Pankreasgangobstruktion mit erhöhtem Druck, ein pankreatisches Kompartmentsyndrom und lokale Kompression durch Pseudozysten (12).

An Pankreasresektaten von Patienten mit chronischer Pankreatitis wurde aufgezeigt, dass neurostimulatorische Zytokine (wie Substanz P) und zelluläre Interaktionen bei der Schmerzgenese beteiligt sein können. Durch invasive experimentelle Untersuchungen bei Tieren wie auch intraoperativ bei Patienten wurde andererseits belegt, dass der intraduktale wie auch intraparenchymatöse Druck bei Patienten mit chronischer Pankreatitis höher ist als bei gesunden Kontrollpersonen und bei CP-Patienten mit Schmerzen höher ist als bei CP-Patienten ohne Schmerzen (15, 16, 31).

→ **Drucksenkung.** Die Möglichkeit, den Druck in Pankreasgang und Pankreasgewebe durch eine Drainage zu senken, ist die Rationale der Pankreasdrainageoperationen zur