

Pathophysiologie Pankreatitis

SJ 3 Bern – 2013

Reiner Wiest, M.D.
UVCN, Inselspital Bern

Lernziele nach SCLO

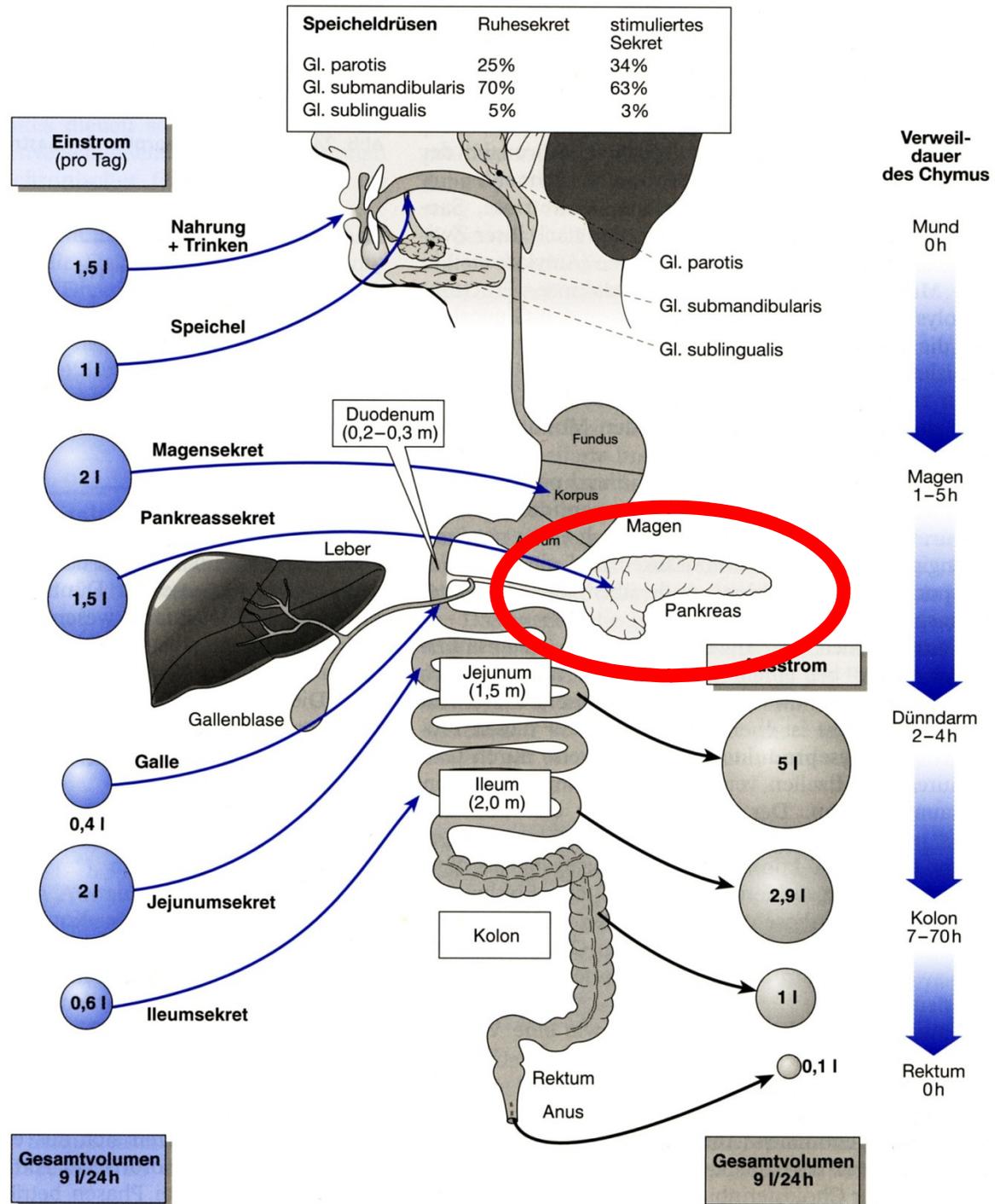
C IM 308 Pankreatitis, akut
C IM 309 Pankreatitis, chronisch
(incl. Pseudozysten etc.)

Inhalt - Aufbau - Lernziel

- **Physiologie des Pankreas**
- **Akute Pankreatitis: Epidemiologie, Ursachen
Pathophysiologie
Klinik und Diagnostik
Therapie**
- **Chronische Pankreatitis**

Physiologie des Pankreas

Übersicht über die an Verdauung und Absorption beteiligten Organe



Aufgaben des Pankreas

- Exokrine Funktion: Sekretion Verdauungsenzyme

Trypsin und andere Proteasen → Peptide

Amylase → Stärke

Lipase → Fette

- Einstellung des Darm-pH (via Bicarbonat)
- Endokrine Aktivität (z.B. Insulin, Glukagon)

Hormonale, nervale und humorale Regulation der Pankreassekretion

Kephale Phase

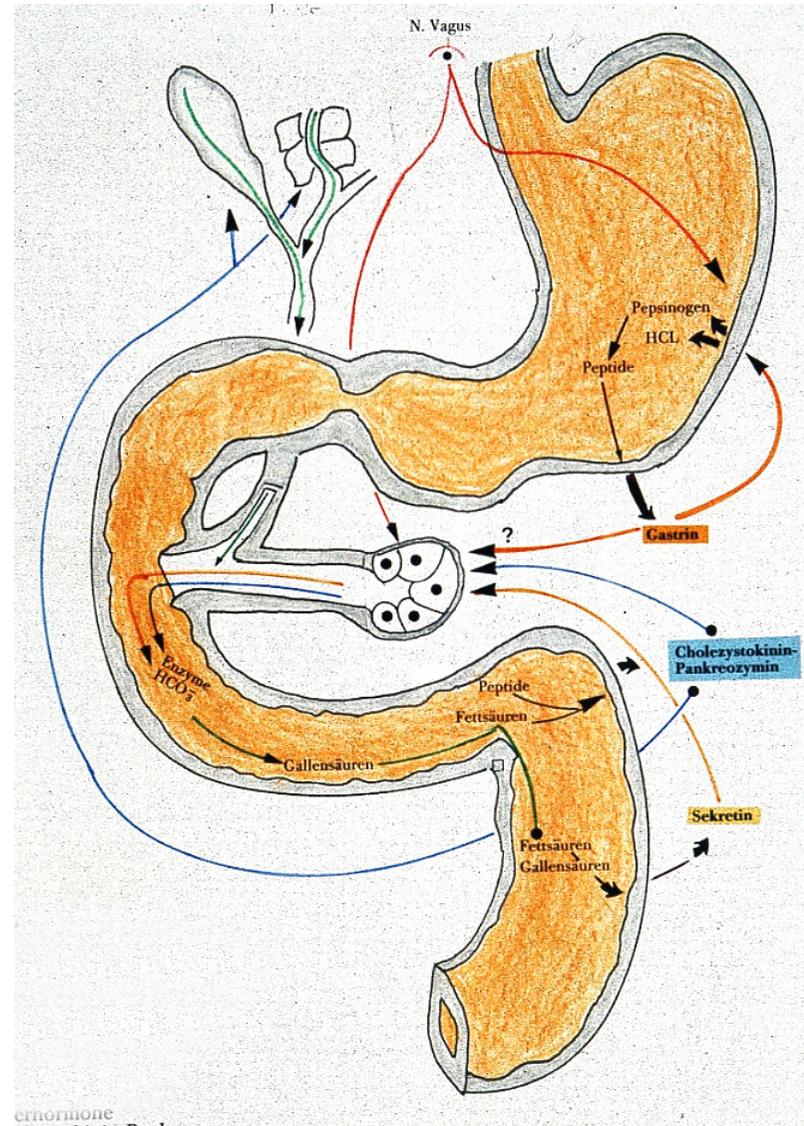
N. Vagus stimuliert Magen- und Pankreassekretion

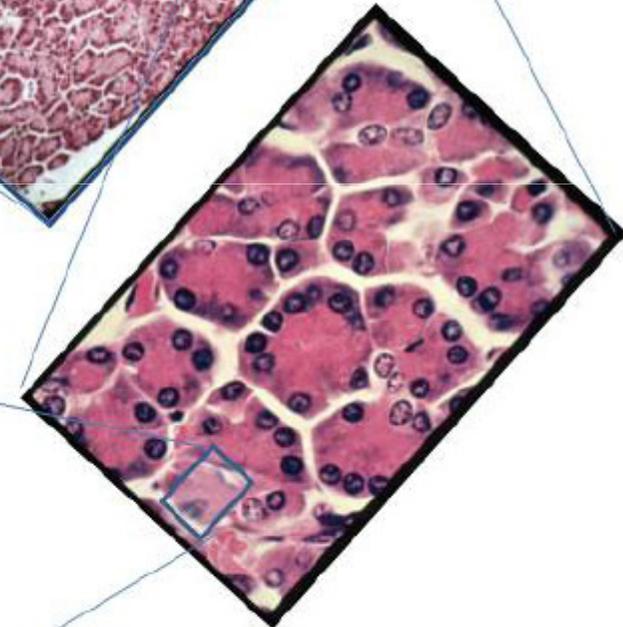
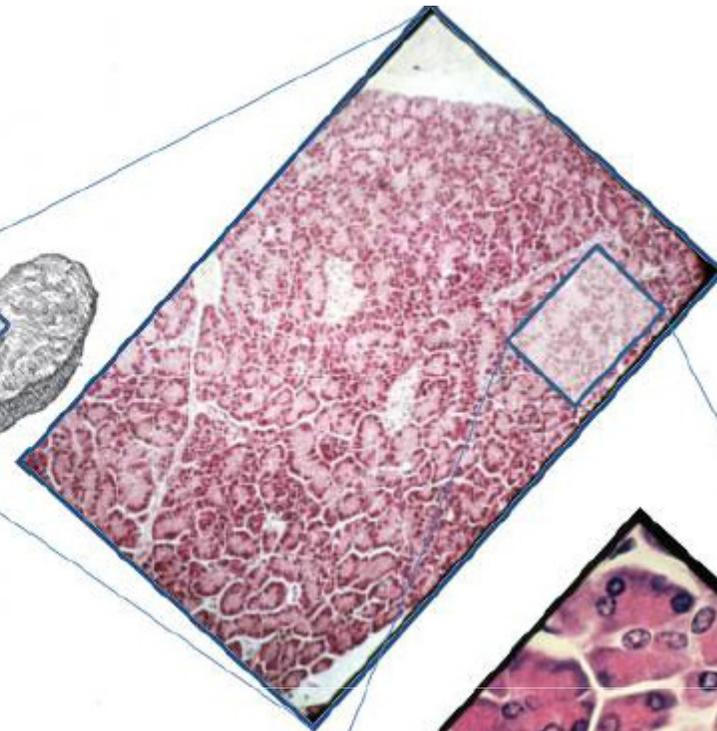
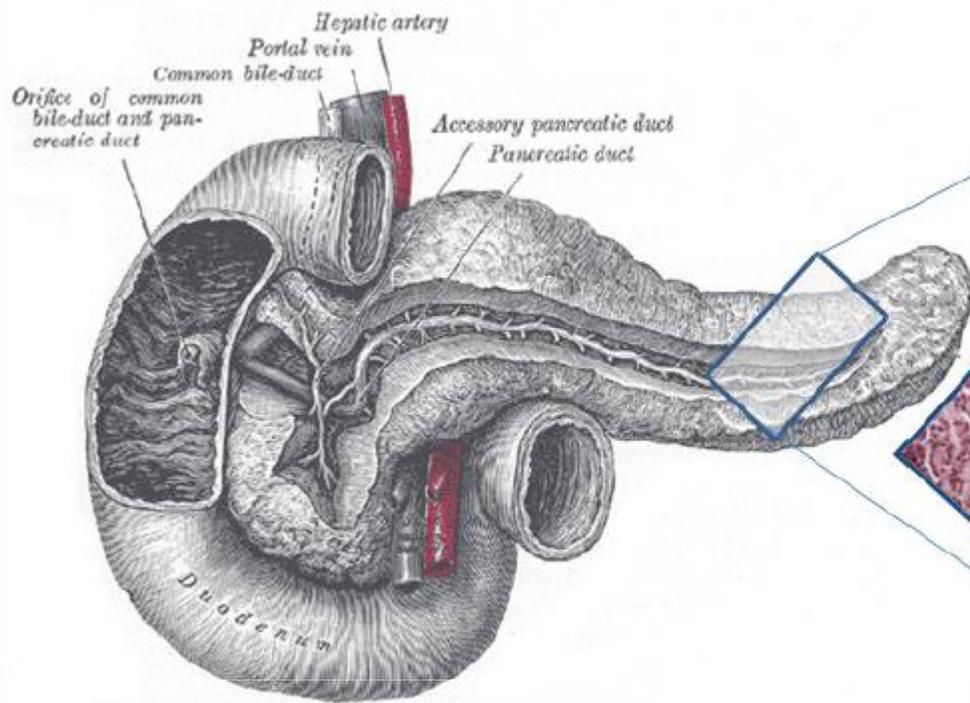
Gastrale Phase

Freisetzung von Gastrin, HCL und Pepsinogen, Gastrin steigert Enzymsekretion d. Pankreas

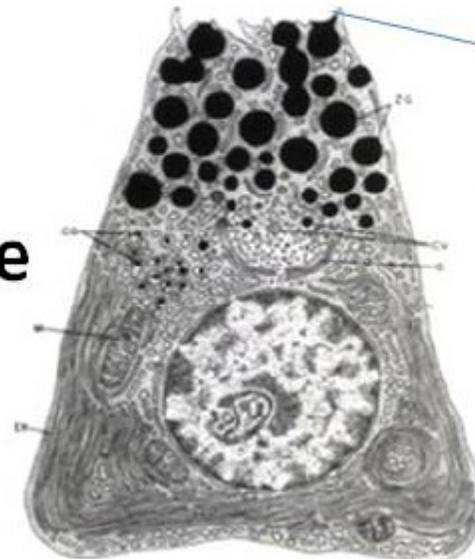
Intestinale Phase

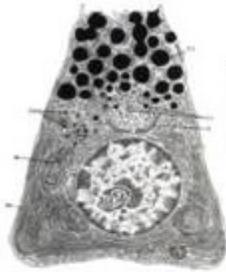
Freisetzung der Steuerhormone Cholezystokinin-Pankreozymin und Sekretin erneute Stimulation d. exokrinen Pankreassekretion





Acinuszelle





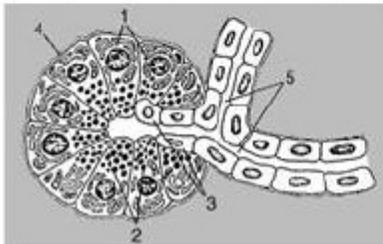
Physiologie der Enzyme

- **Azinuszellen:** Synthese, stabile Speicherung, regulierte Sekretion von Verdauungsenzymen (6-20g Protein/ d):

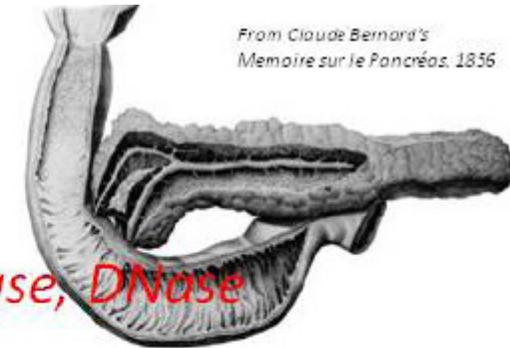
Zymogengranula: stabile Speicherung der Verdauungsenzyme schützt Pankreas vor

Autolyse !

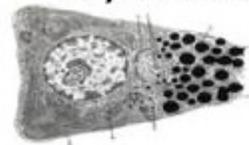
- **Pankreasgangzellen:** Sekretion von Wasser und Bikarbonat (1.5-3 L/ d, zum Plasma isoton, pH 8.0-8.3)
→ Transport der Enzyme & Neutralisation der Magensäure



Physiologie: Aktivierung



- Synthese als aktive Enzyme: *Amylase, Lipase, RNase, DNase*
- Synthese aller anderen als **inaktive Pro-Enzyme** (**Zymogene**)



zentroacinäre Zymogengranula-Sekretion: **Trypsinogen**

ENTERO-KINASE = membranständige Protease in der Dünndarmmucosa
aktiviert **Trypsinogen** im **Darmlumen**

Trypsin + Trypsin-Aktivierungskomplex

Autoaktivierung
von **Trypsin(ogen)**

• **Chymotrypsin-ogen**
• **Pro-Elastase**
• **Pro-Carboxypeptidase**
• **Pro-Phospholipase**

• **Trypsin**

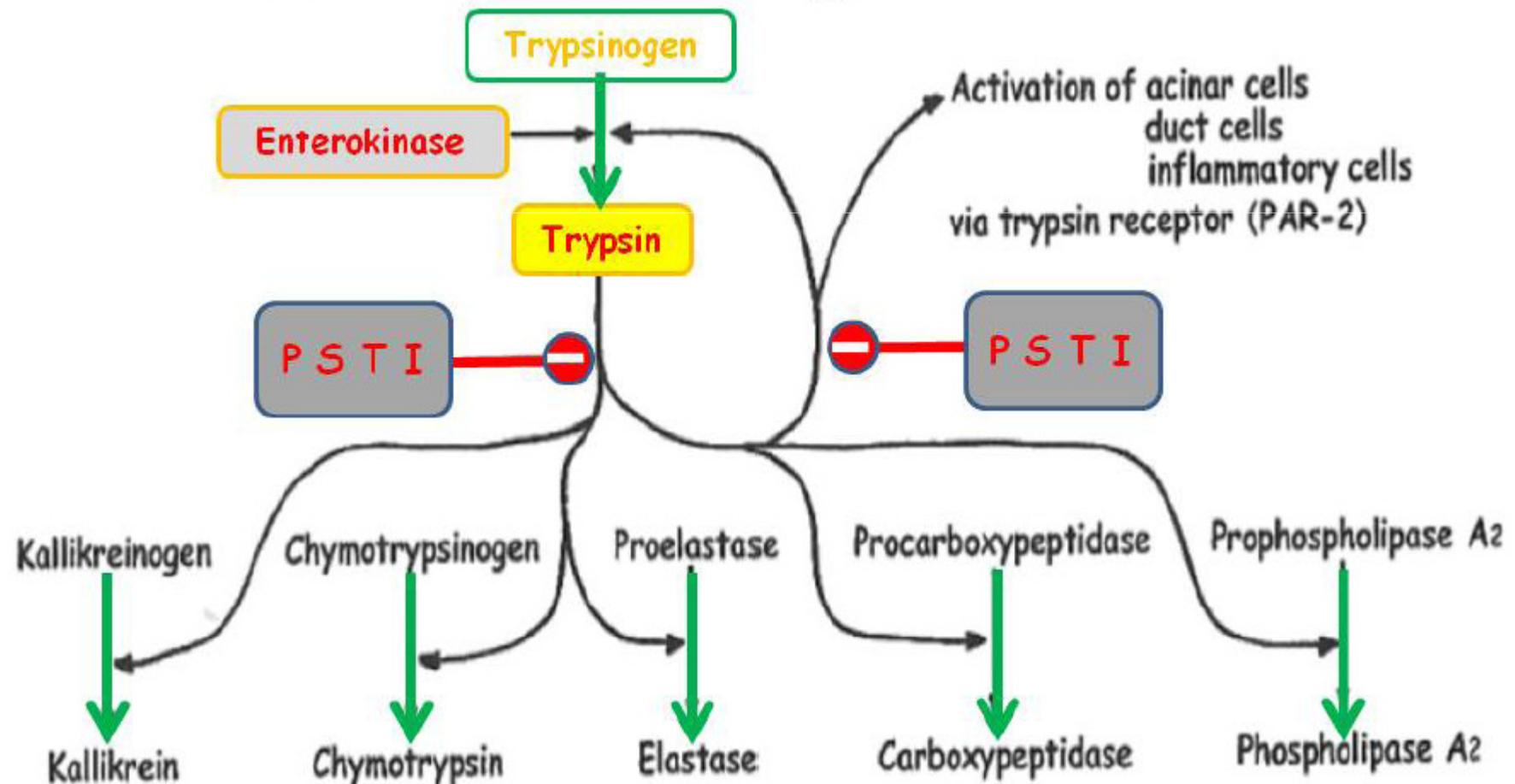
Physiologie: Aktivierung

Schutz vor Selbstverdauung des Pankreas durch:

- Sekretion von **Proenzymen** und
- Speicherung in **Vakuolen/Zymogen-Granula**
- **Trennung** lysosomaler Enzyme (Cathepsin B) von Trypsinogen im Golgi-Apparat
- **sauerer pH und tiefes Kalzium** schützen vor vorzeitiger Aktivierung der Verdauungsenzyme (insbesondere Trypsin = „Serine-Protease“)
- **Trypsin-Inhibition** durch Serine-Protease-Inhibitor (SPINK1)

Zentral:= Trypsinogen-Aktivierung

- **PSTI** Pancreatic Secretory Trypsin-Inhibitor
 - Serin-Protease-Inhibitor, Kazal-Typ 1: SPINK1



TAKE HOME 1

Pankreas
„zentrales“ Verdauungsorgan
komplex reguliert



**Epidemiologie
Ätiologie Pankreatitis**

Epidemiologie von Pankreaserkrankungen

| | Alle | Männer | Frauen | Inzidenz (n/100.000/ Jahr) | Alters- gipfel |
|--------------------------------|------|--------|--------|----------------------------------|-------------------|
| Akute Pankreatitis (n) | 228* | 136 | 92 | 18.7 | 35-44 |
| Chronische Pankreatitis (n) | 74** | 60 | 14 | 6.4 | 45-54 |
| Pankreas- karzinom (n) | 90 | 43 | 47 | 7.8 | 65-74 |

Akute Pankreatitis - Ursachen ?

Cholesterin-



Bilirubin/Pigment-



Mikrolithiasis



.....

Gemischte.....

STEINE



Akute Pankreatitis - Ursachen

| | | | |
|----------------|------------------|---|---------------|
| Biliär | 40 – 50 % | } | 60-80% |
| Alkohol | 20 – 30 % | | |

Selten(er):

- **Idiopathisch (bis 20%, abnehmend mit Wissen)**
- **Post-ERCP-Pankreatitis**
- **Hypertriglyzeridämie, - kalzämie**
- **Medikamentös** (HAART – Didanosin, Azathioprin)
- **Nikotin**
- Traumatisch (Gangruptur)
- Abflusshindernis bei raumfordernden Pankreasläsion(en)
- Hereditär (PRSS1-Gen, aktuell ausgiebig beforscht...)
- Autoimmun (IgG-4 erhöht, aktuell ausgiebig beforscht...)
- Infektiös (z.B. Mumps)
- Pankreas divisum

20-40%

Andere Aetiologien ...

ERCP: Endoskopische Retrograde Cholangio-Pancreatographie



Ae: Post-ERCP-Pancreatitis

- Pancreas-Gewebe = empfindlich gegen

Irritationen:

- *Mechanisch*: Kanülierung od. Steinextraktion mit sekundärer Schwellung des Abflussbereichs um Papille → hydrostatisch
- *Hydrostatisch/hyperosmolar*: Kontrastmittel-Füllung
- *Thermisch/Elektrisch*: Koagulationsstrom
- *Enzymaktivierung*: duodeno-pancreatischer Reflux
- ...

Ae: Autoimmun-Pankreatitis (IgG4)

- **Diagnose: Kombination aus**
 - Klinische Features (z.b. Verschlussikterus)
 - Serologie-Marker (IgG4-Erhöhung)
 - (Histo-)Morphologie (IgG4-Plasmazellen)
- **Oft Bild eines Pankreas-Tumor**
- **Sehr gutes Ansprechen auf Steroide**

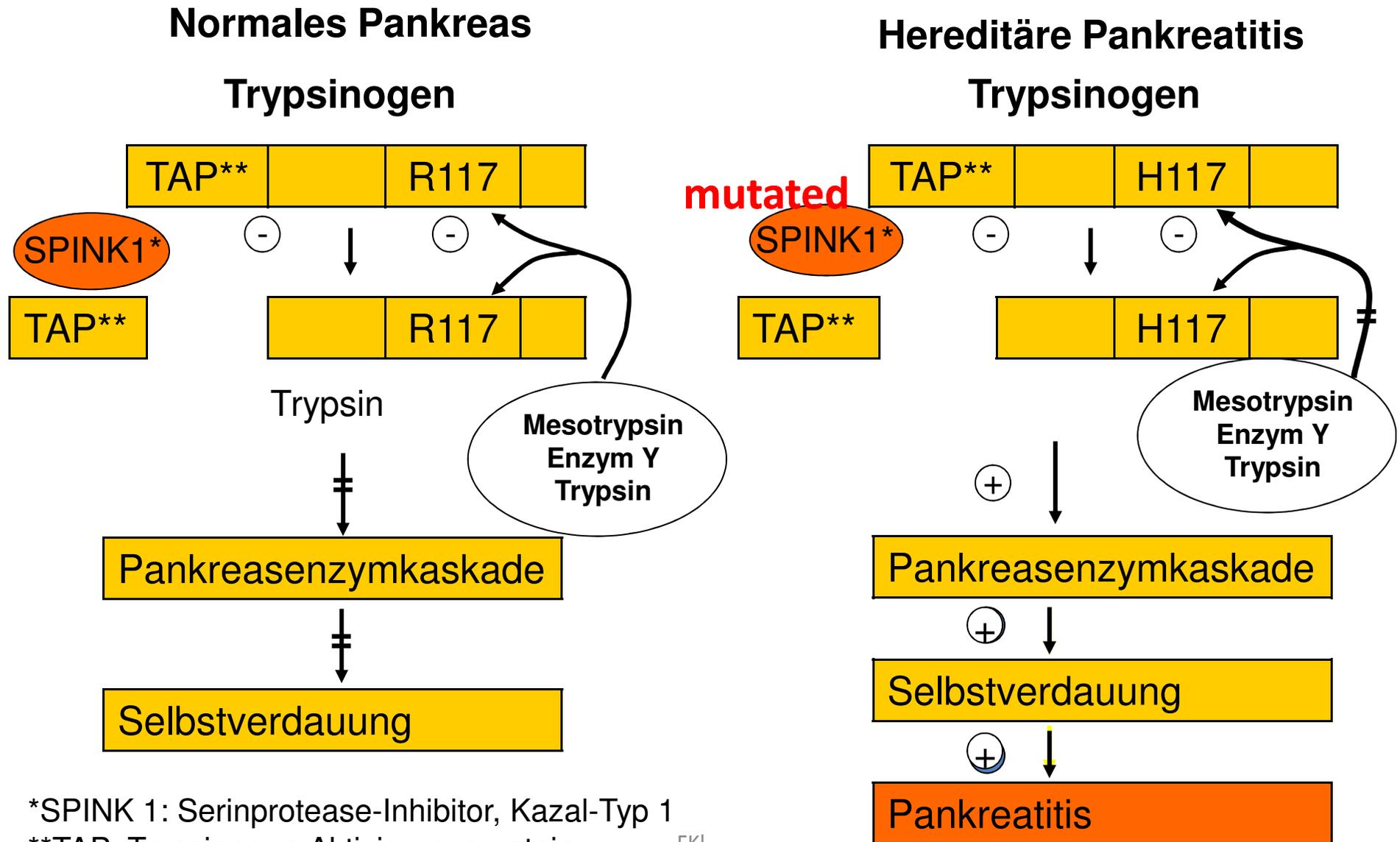
Aetiologie: Primäre Formen d. Pancreatitis

Im Vordergrund stehen: Trypsinogen- / Trypsin- Theorien

Mutationsbedingte hereditäre Pancreatitis (HP) ist genetisch heterogen:

- **PSTI-Mutationen** d. Serin-Protease-Inhibitor-Kazal-Typ-1: **SPINK1-Gen** („risk-modifier gene“ **5q32**: hemmt Trypsinogen-Autoaktivierung):
 - *intrapankreat. aktiviertes Trypsin wird nicht mehr inaktiviert*
- autosomal **dominante HP**: **Mutationen** im **PRSS1-Gen** (**7q35**):
 - *Trypsin = resistent gegen die Trypsin-Inaktivierungsmechanismen*
- autosomal **recess. HP**: **Mutationen** im **CFTR-Gen** (**Heterozygotie 7q31**)
 - intrapancreatisch:
 - Viskosität erhöht → hydrostat. Schaden
 - pH-Abfall → vermehrte Autoaktivierung
- komplexe erbliche **Formen von HP**

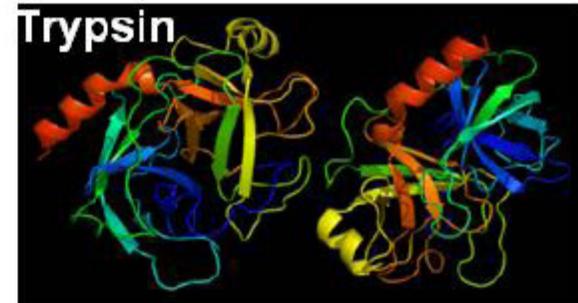
Krankheitsmodell hereditäre Pankreatitis



*SPINK 1: Serinprotease-Inhibitor, Kazal-Typ 1
 **TAP: Trypsinogen-Aktivierungsprotein

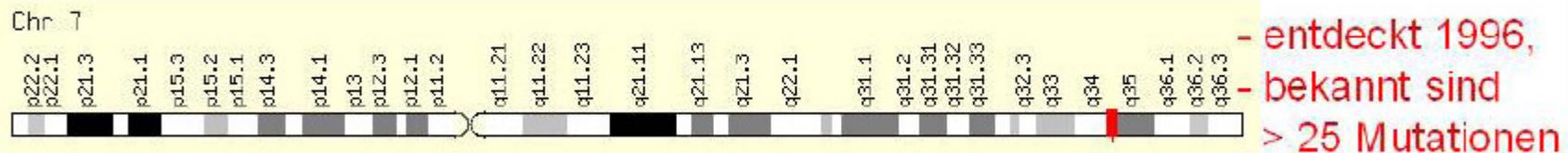
Hereditäre „familiäre“ Pancreatitis

- autosomal dominant
- Penetranz 80%
- +FA: Pancreatitis-Schübe ab Kindheit



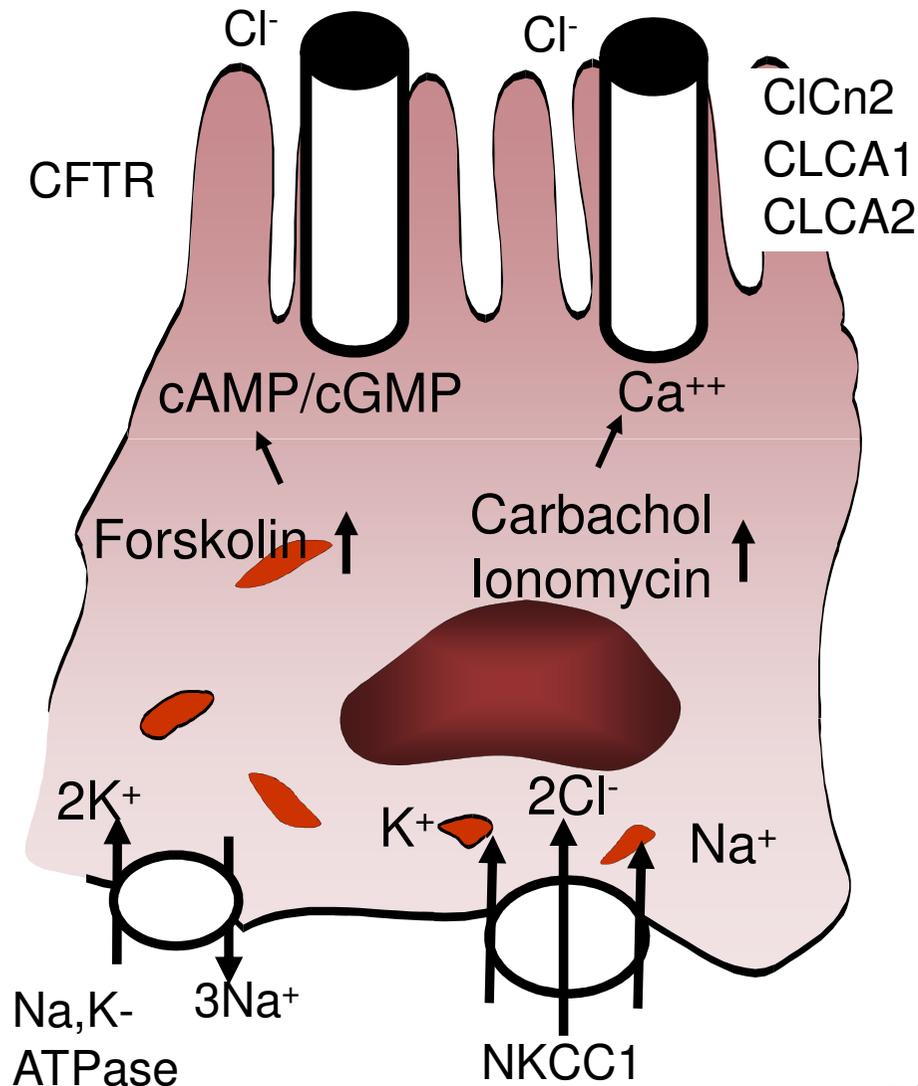
Progression zur chronischen Pancreatitis

- forcierte *Progression der CP durch Alkohol-Konsum.*
- Mutation (**7q35**) im kationischen Trypsinogen-Gen (PRSS1).



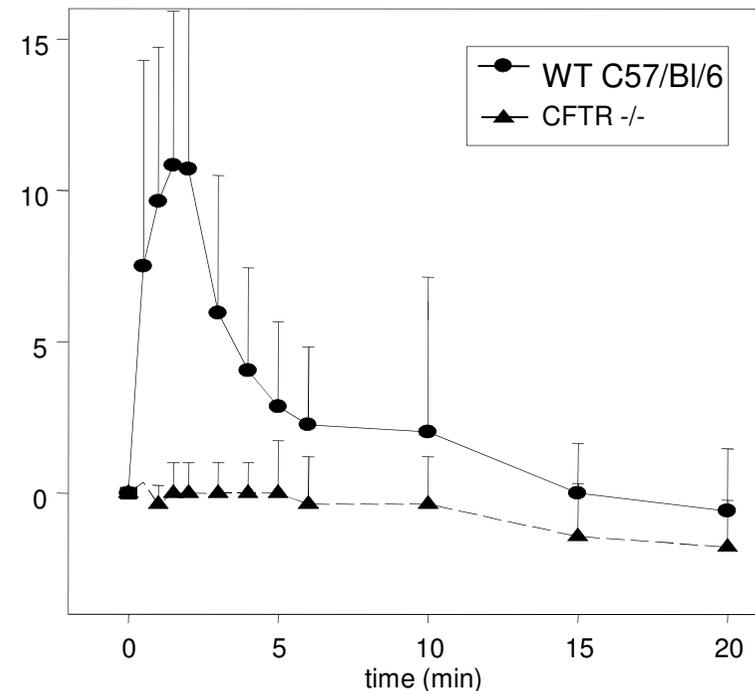
- Häufigste Mutation(Arg122His) mit Defekt Arg117:
→ krankmachende **Resistenz gegen proteolyt. Trypsin-Abbau**
- Hohes (35x) *Pancreas-Carcinom-Risiko: 50J: 10%; 75J: 50%*

Pathophysiologie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)



- Mutation des CFTR Chlorid-Kanals
- damit Störung der Sekretion von Chlorid-Ionen und Bildung eines zähen Sekrets
- Prävalenz 1:2500, heterozygot: 1:25

Change of potential difference after stimulation with Carbachol



CFTR-Gen-Mutationen

Cystic Fibrosis Transmembran-Conductance-Regulator (CFTR) Gen-Mutation **7q31** → verschiedene Formen der Pancreas-Erkrankung:

1. klassische Cystische Fibrose mit CF-Lungenerkrankung+ Pancreas-Insuffizienz, *aber selten klinisches Bild der Pancreatitis:*

- erhöhte [Chlorid] im *Schweisstest* +
- stark reduzierte CFTR-Funktion in der Nasenmucosa.

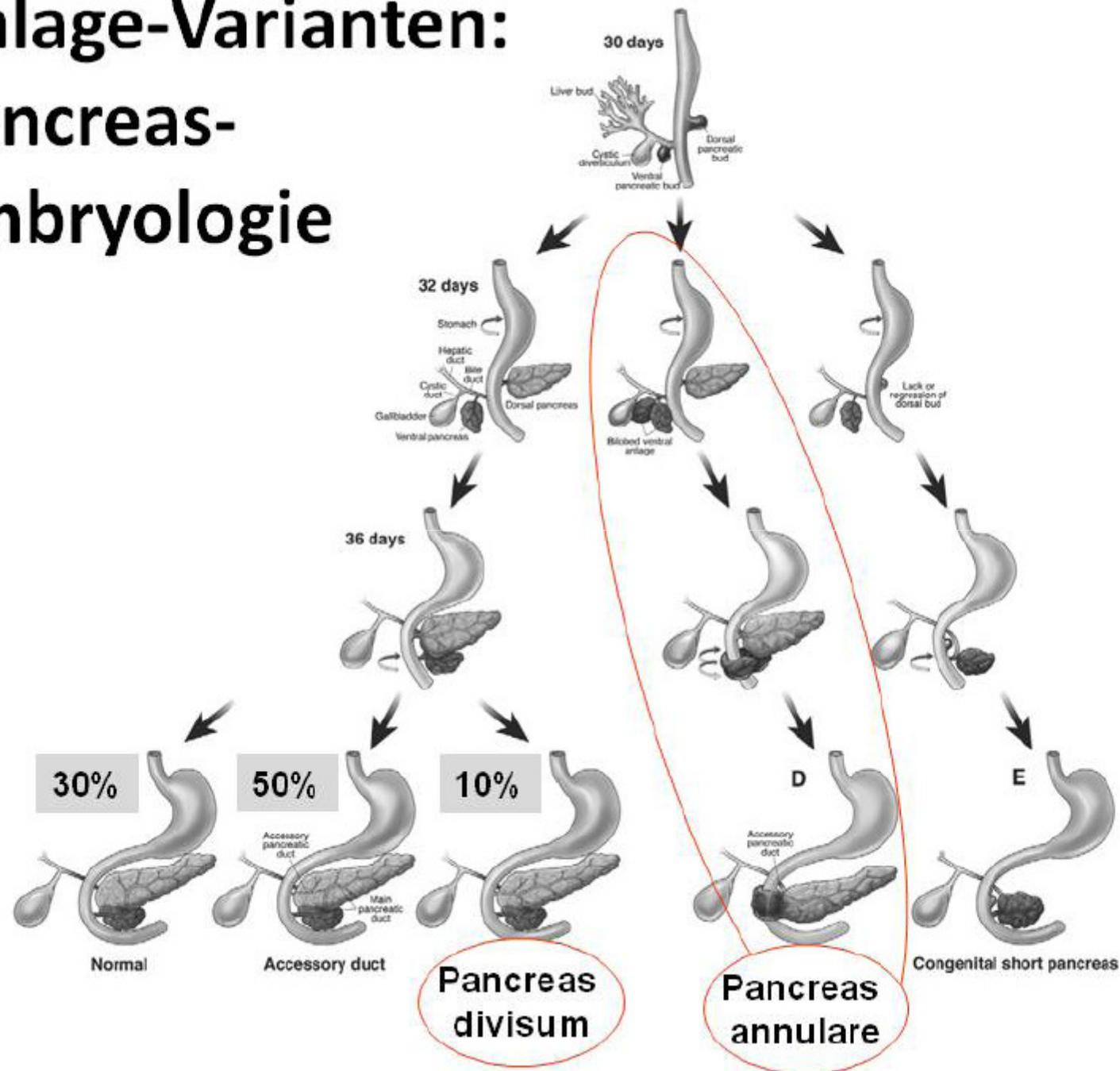
2. pancreatitischer Phänotyp (akute+chron.Pancreatitis) ohne Assoz. mit CF-Lungenerkrankung:

- normale [Chlorid] im *Schweisstest* +
- CFTR-Funktion in Nasenmucosa ist etwas reduziert aber vorhanden.

Haben Mutation im CFTR-Gen, nicht homozygot für Mutationen die das Bild der klass. CF programmieren (Assoz. mit SPINK1 ?).

3. heterozygote Träger der CFTR-Gen-Mutation weisen erhöhtes Risiko einer chronischen Pancreatitis auf → kombinierte genet. Defekte?

Anlage-Varianten: Pancreas- Embryologie



Akute Pankreatitis - Ursachen

Andere Obstruktionsformen

- **Pankreas-Carcinom**
- Würmer oder Fremdkörper
- Choledochocele
- Periapulläres Duodenaldivertikel
- Hypertensiver Sphinkter Oddi
- Duodenalwandzysten

TAKE HOME 2

Ursachen akuter Pankreatitis:

Biliär und Alkohol!!!!!!!!!!!!

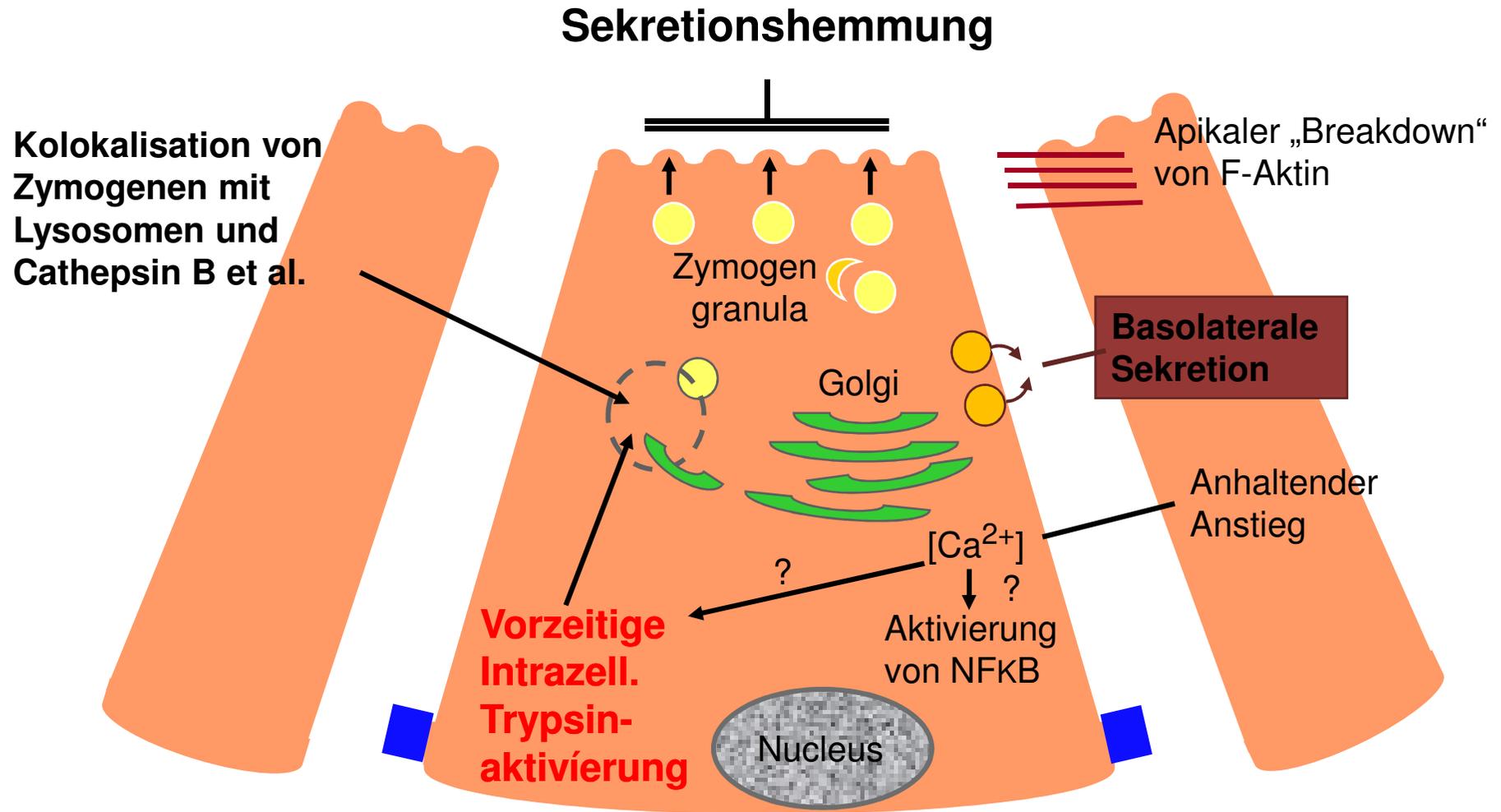
.....

Hyper-PTH,-Triglyzeride, Medi nicht vergessen

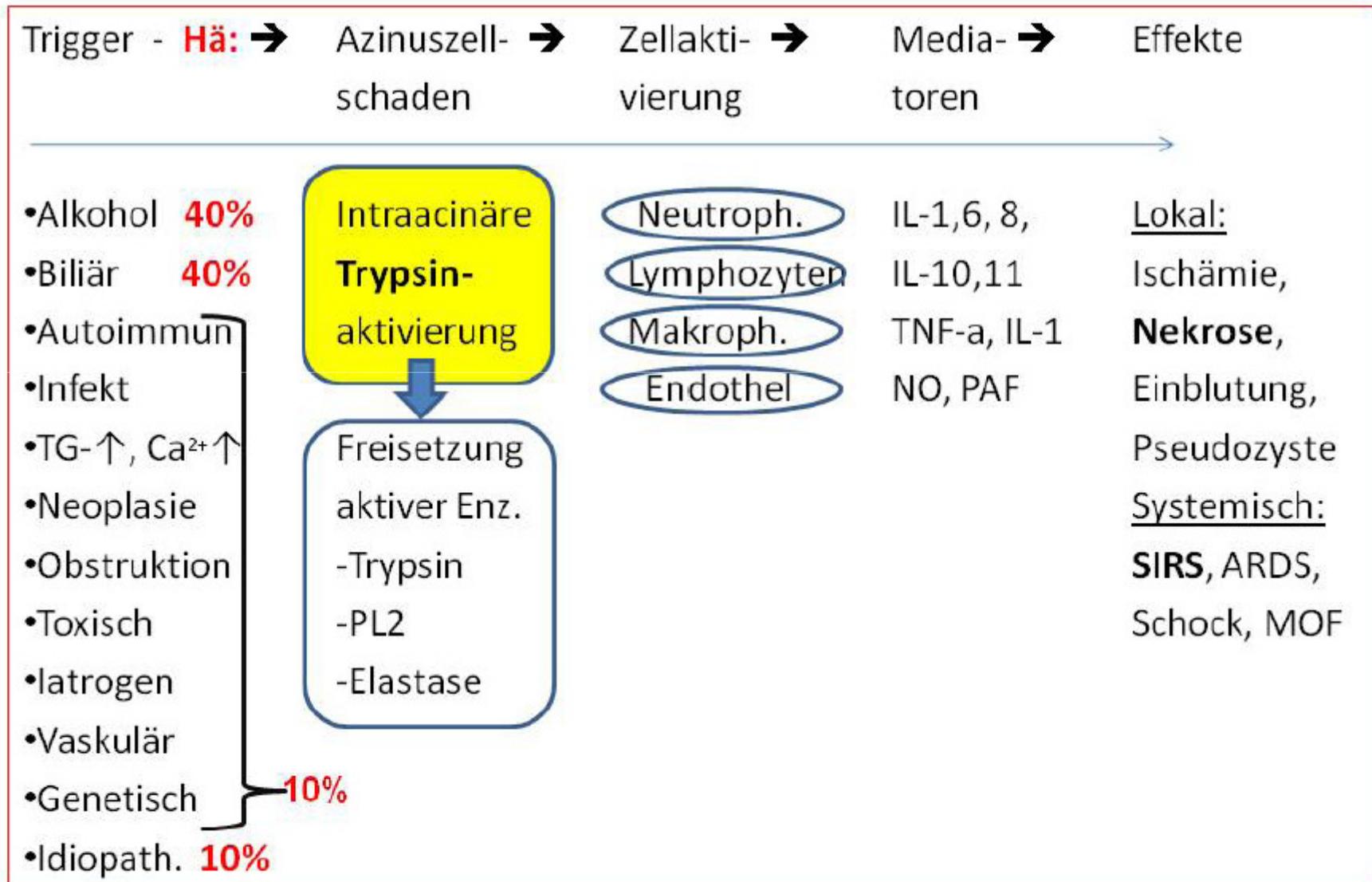
wenn rezidivierend und noch unklar
Abklärung autoimmune, hereditäre Genese

Pathophysiologie Pankreatitis

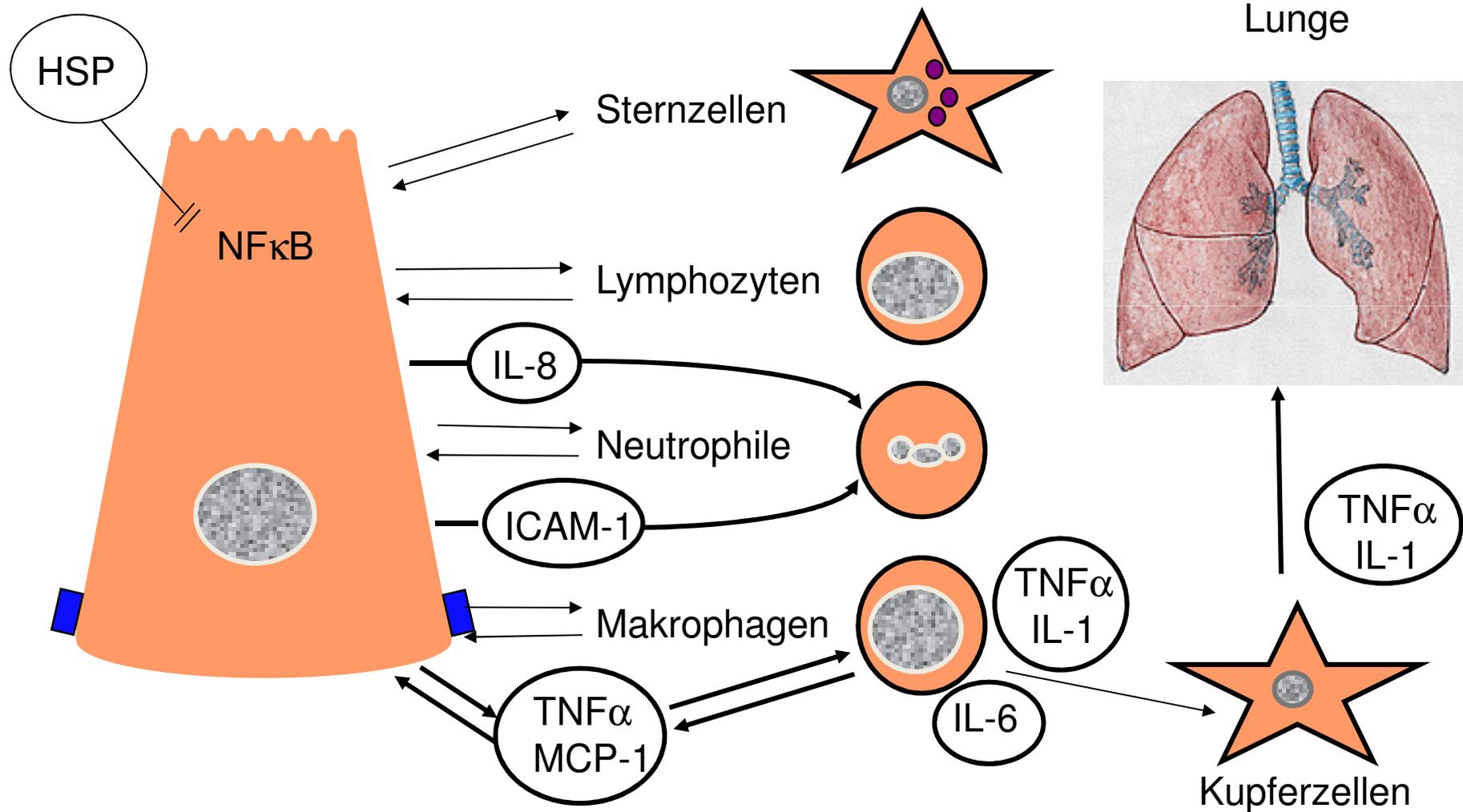
Pathophysiologie-Modelle-Pankreatitis



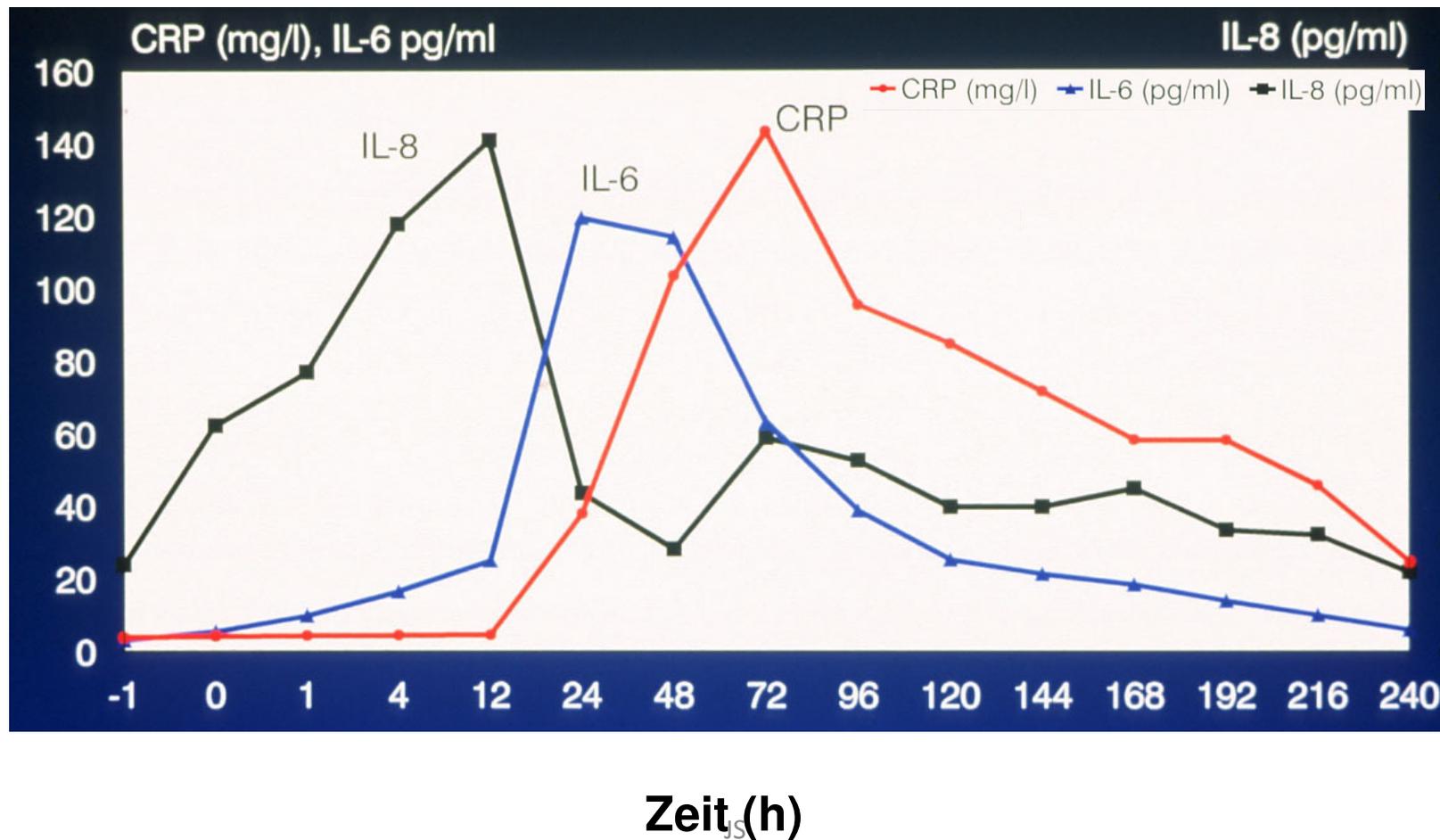
Modell der akuten Pancreatitis



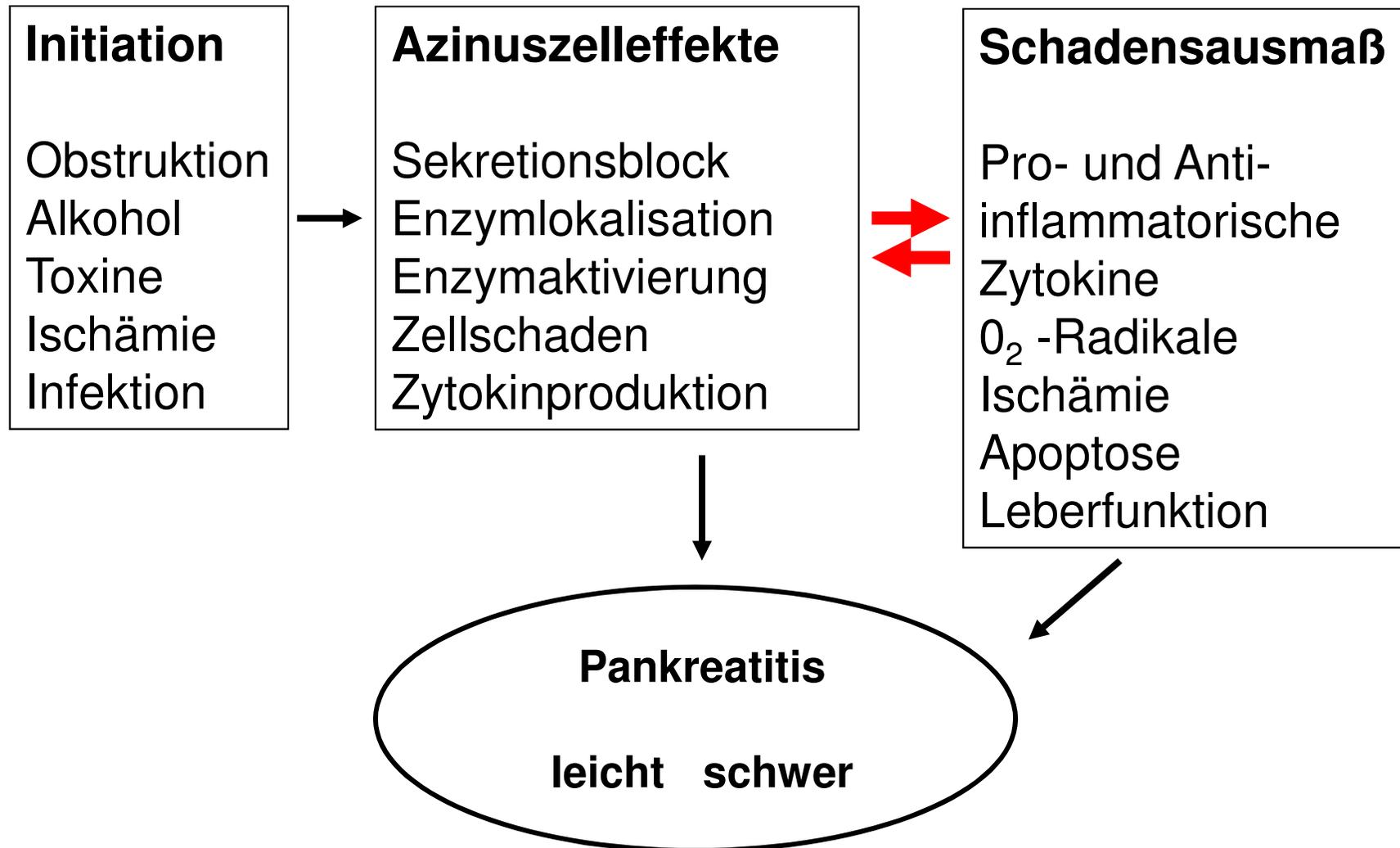
Bedeutung von nicht Azinuszellen bei akuter Pankreatitis



IL-8, IL-6 und CRP bei post ERCP Pankreatitis



Ätiologie und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis



Diagnostik akute Pankreatitis

Diagnose/Definition der akuten Pankreatitis

2 von 3 Kriterien:

A: Typische Klinik:
akute reversible typische abdominelle Schmerzen

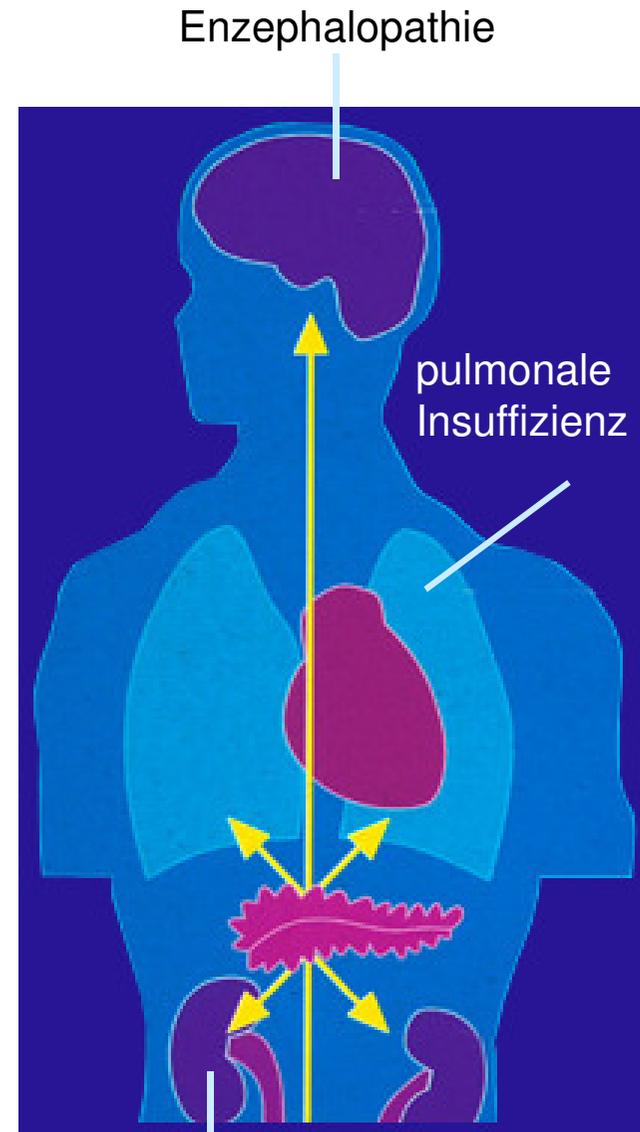
B: Serumchemie:
Erhöhung von (Amylase oder) Lipase: > 3x Norm

C: Hilfreich:
Veränderung der Drüse im US oder CT

Abklärung: A vor B vor C

Akute Pankreatitis – klinische Symptome

| | % |
|---|----------|
| Starker Abdominalschmerz | 90 - 100 |
| Übelkeit , Erbrechen | 70 - 90 |
| Meteorismus | 70 - 80 |
| Subileus | 60 - 80 |
| Aszites | 50 - 70 |
| Temperaturerhöhung | 40 - 50 |
| Schock | 30 - 50 |
| Subikterus | 30 - 50 |
| Abwehrspannung (meist teigige Resistenz) | 30 - 40 |
| Respiratorische Insuffizienz | 20 - 30 |
| Pleuraerguss | 15 - 20 |
| Schocknieren | 10 - 20 |
| Enzephalopathie | 10 - 15 |
| Hautphänomene | ~ 10 |
| Insuffizienz | |



Nierenversagen

Hautzeichen bei akuter Pankreatitis

| | |
|--------------------|----------------------|
| Grey-Turner | Flanken |
| Cullen | Periumbilikal |

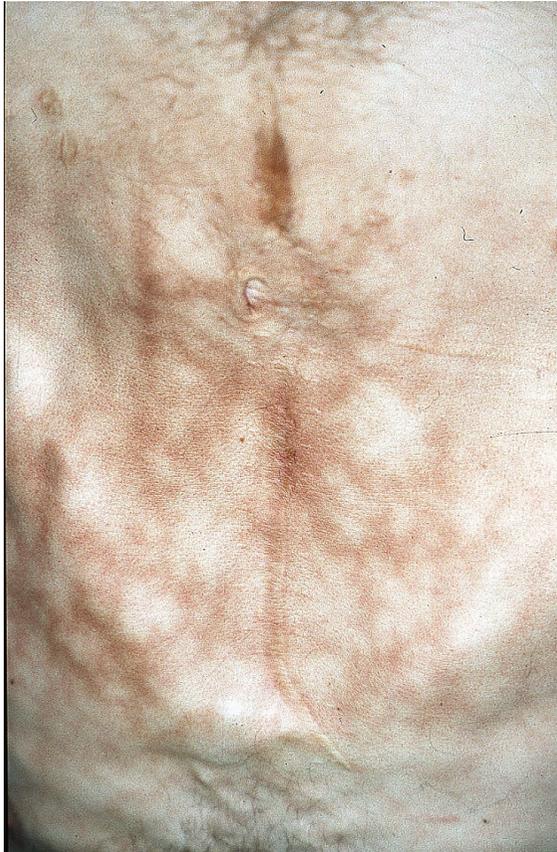
Inzidenz

3% (n = 770)
(9 GT, 9 C, 5 beides)

Mortalität

37%

Was ist das ?



Livedo reticularis ?

Grey-Zeichen ?

Cullen-Zeichen ?

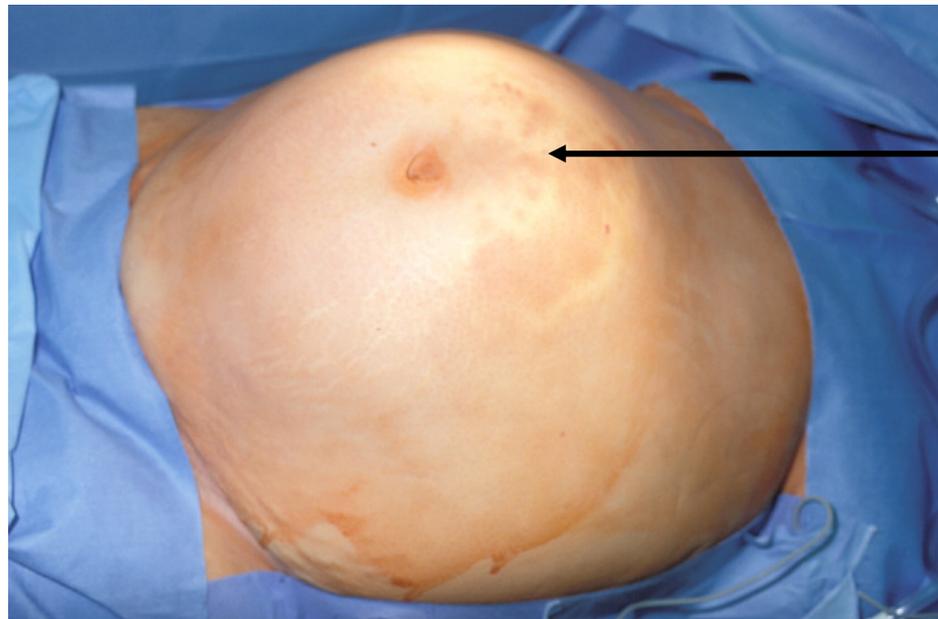
Z.n. Heizkissen ?

Muttermal ?

**Akutes
Abdomen
bei
Pankreatitis**



**Grey-Turner-
Zeichen**



**Cullen-
Zeichen**

Akute Pankreatitis - Verlaufsformen

Ödematös

Hämorrhagisch-nekrotisierend

90 %

10 %

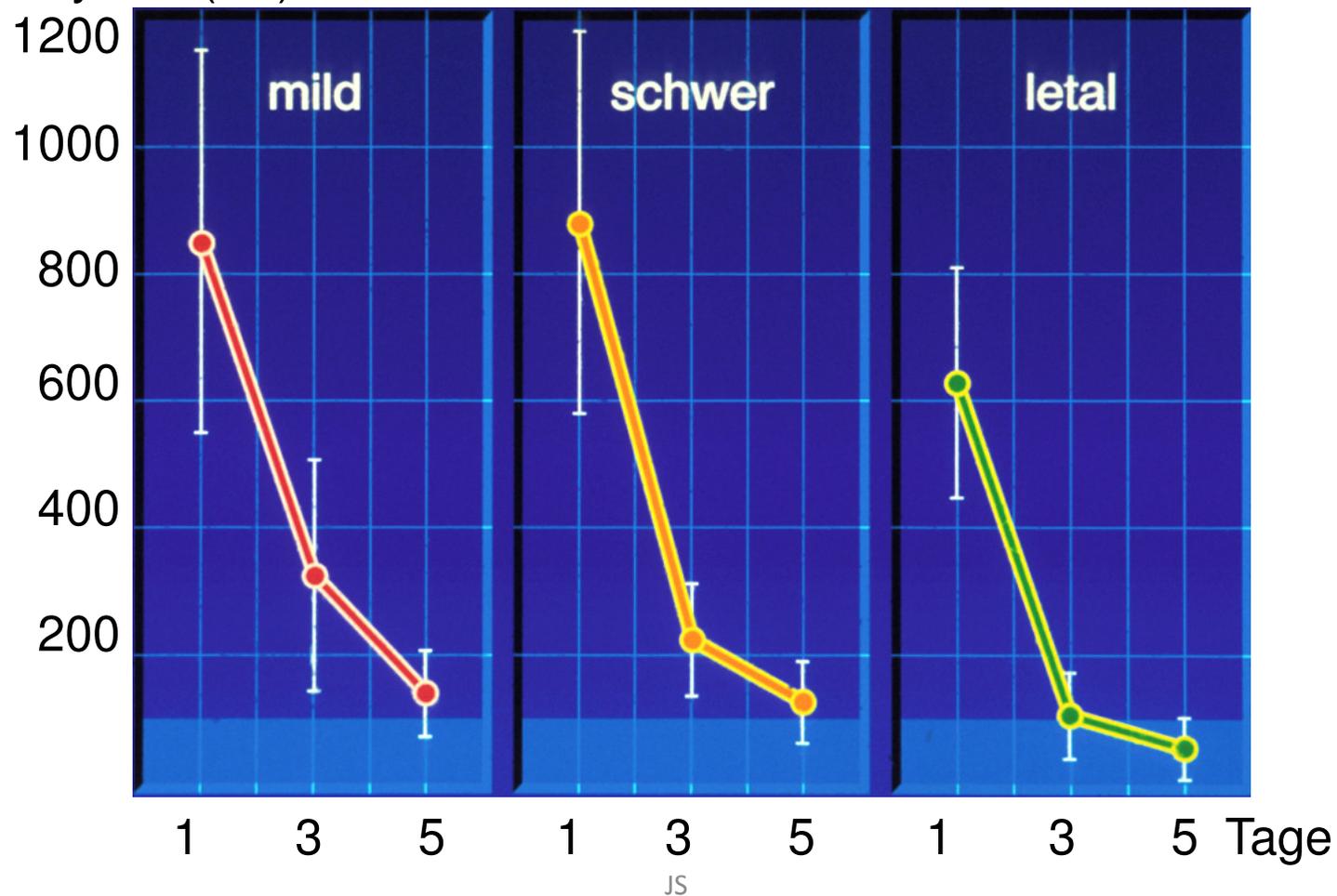
Letalität < 1 %

Letalität 20 - 50 %

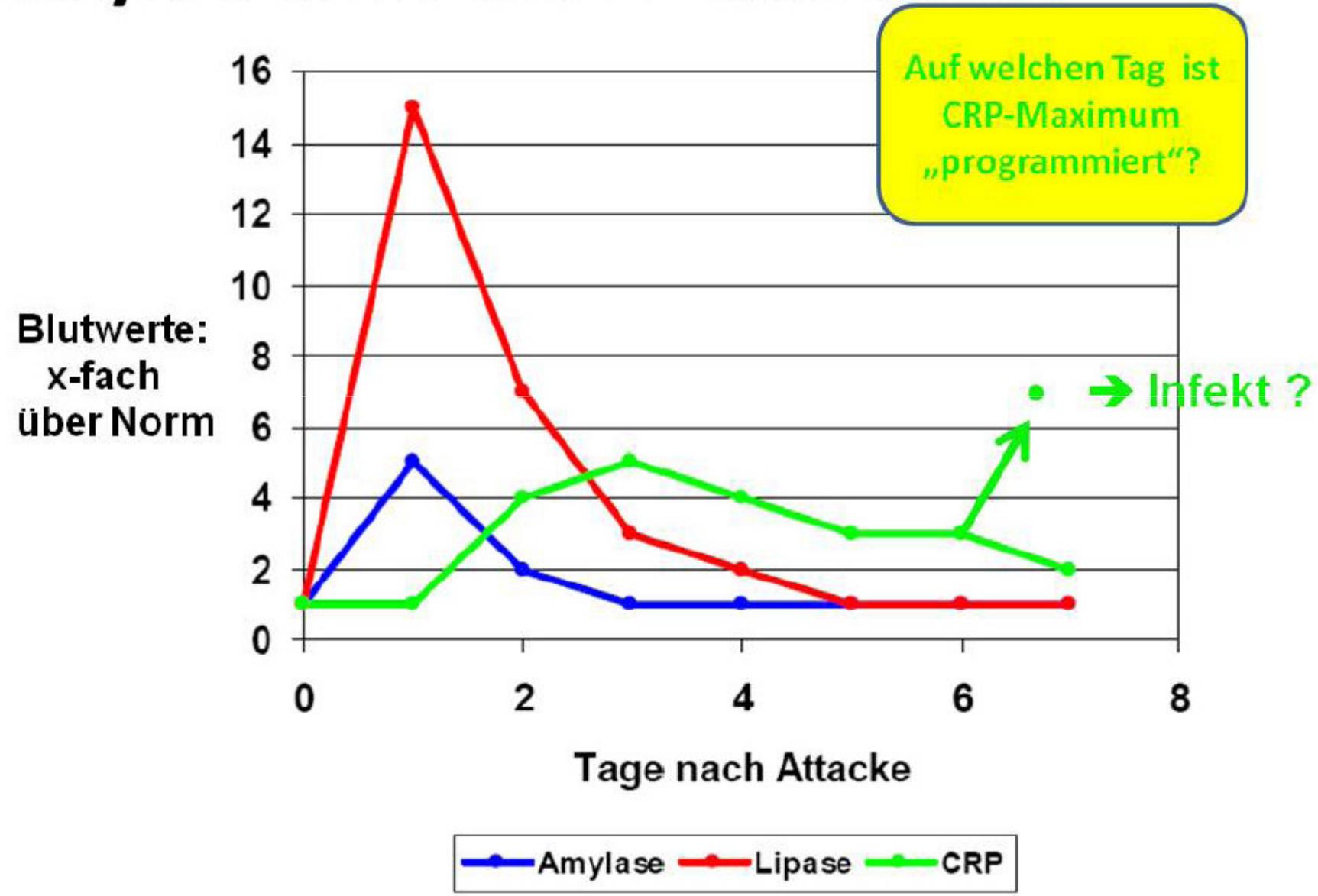
Verlauf der Serumamylase bei akuter Pankreatitis

Serum-
Amylase (U/l)

Einfluss des Schweregrades



Enzyme und Akute Pancreatitis



Initiale prädiktive Werte für einen schweren oder fatalen Verlauf der Akuten Pankreatitis

| | PPV (%) | NPV (%) | Cut-off |
|------------------|-----------|-----------|-----------------------|
| IL-6 | 91 | 82 | > 25 U/ml |
| PMN-Elastase | 86 | 79 | > 320µg/l |
| a2-MG | 82 | 67 | < 1.5 g/l |
| CRP | 83 | 86 | > 150 mg/dl |
| a1-AT | 59 | 50 | > 4 g/l |
| Klinischer Score | 80 | 80 | > 3 |

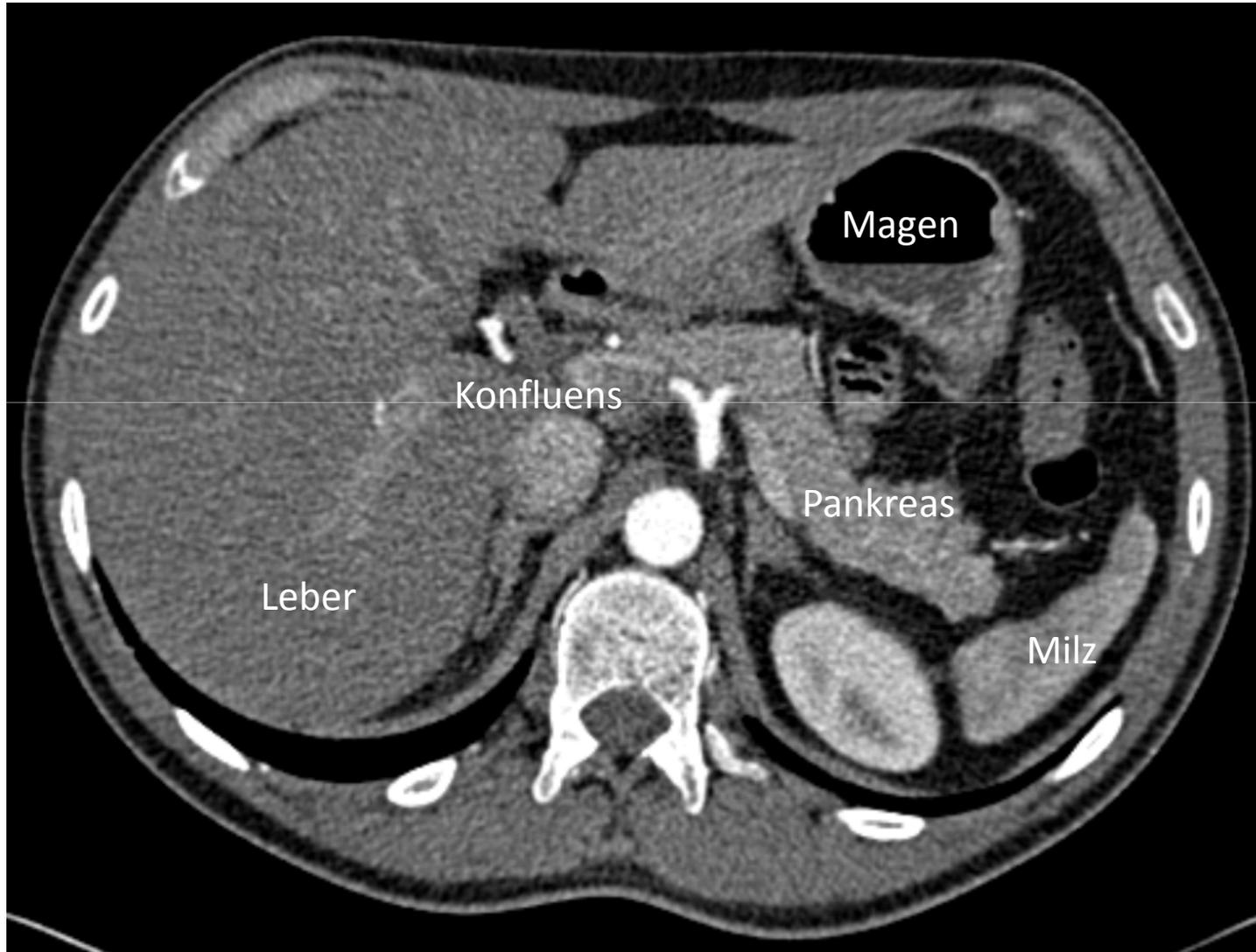
Prognose-Abschätzung AP: RANSON-SCORE

| | | |
|-----------------------|---|-------------------------|
| Bei Aufnahme: | Alter | >55 Jahre |
| | Leukozyten | >16 000/mm ³ |
| | Blutglukose | >11,1 mmol/l |
| | LDH | >350 U/l |
| | AST (GOT) | >250 U/l |
| Innerhalb 48 Stunden: | Hämatokritabfall | >10% |
| | Serumkreatinin | >250 µmol/l |
| | Serumkalzium | <2 mmol/l |
| | PO ₂ | <8 kPa |
| | Basendefizit | >4 mEq/l |
| | Flüssigkeitsbedarf | >6 Liter/48 Std. |
| Beurteilung: | 0 bis 2 Kriterien erfüllt: milder Verlauf | |
| | 3 bis 5 Kriterien erfüllt: mittelschwerer Verlauf | |
| | 6 bis 11 Kriterien erfüllt: schwerer Verlauf | |

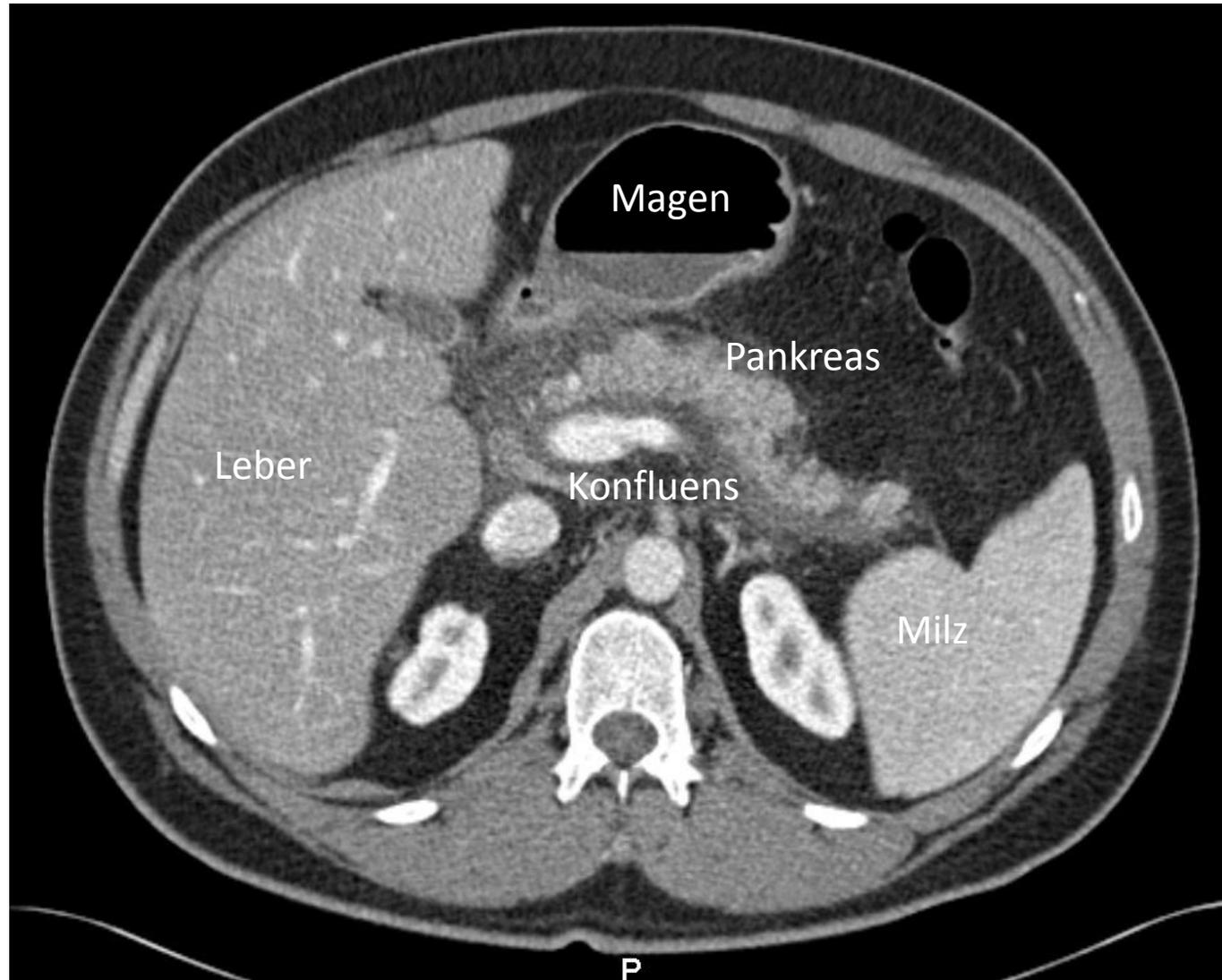
Ziele der Bildgebung bei akuter Pankreatitis

- Diagnose**
- Ätiologie-klärung**
- Schweregrad-Definition**

Normales CT der Pankreasregion



CT-Bild der akuten Pankreatitis



CT-Bild der akuten Pankreatitis



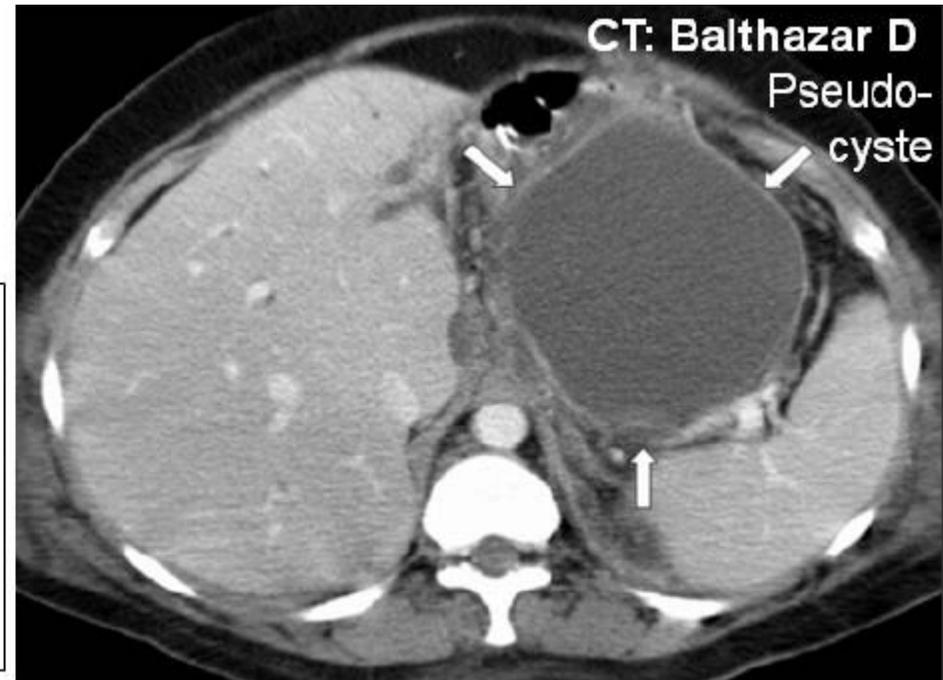
↓
Oedem/
Flüssigkeits-
saum

akute Pancreatitis

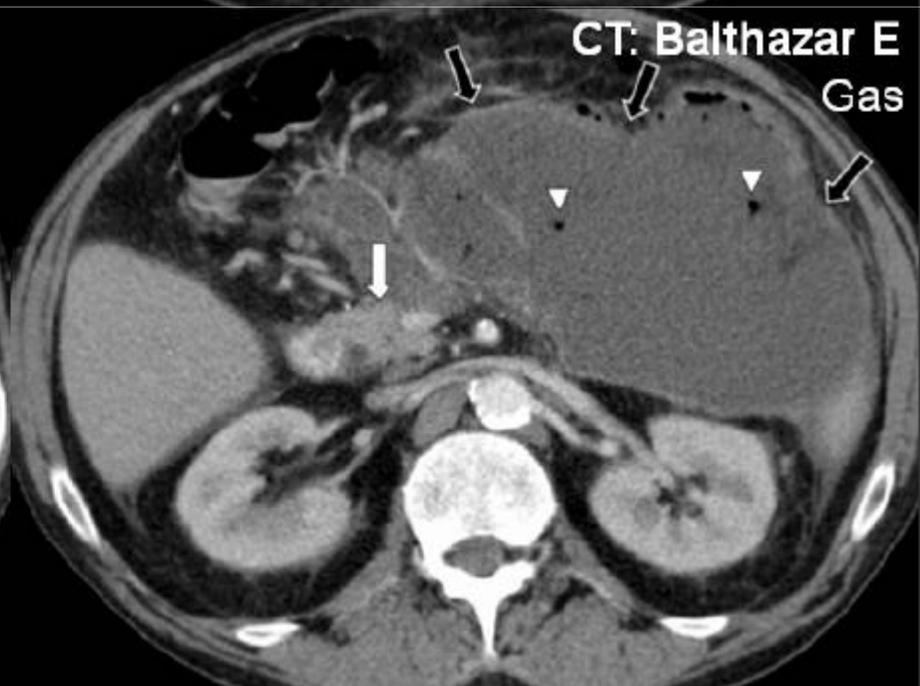
CT-Balthazar-Klassifikation:

LOKALE KOMPLIKATIONEN:

- Nekrose +/--Infekt,
- Flüss.kollektion → Pseudozyste
- porto-lienale Venenthrombose
- Aneurysmen involvierter Arterien
- Hämorrhagie (→ Schock)



CT: Balthazar C
Peripancreatische Fettgewebe-Nekrose



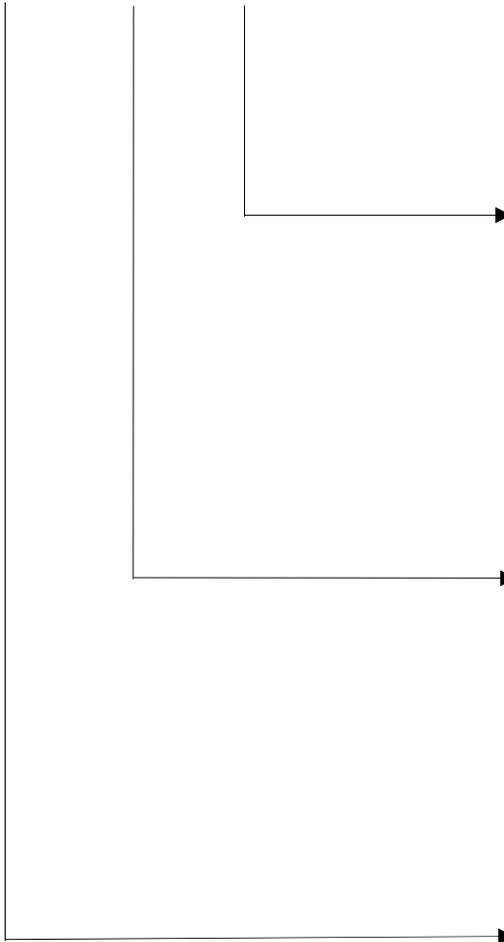
V. a. Akute
Pankreatitis
(Klinik)

Diagnosesicherung:
Enzyme i.S.
Sonographie oder
Computertomographie

Ätiologiekklärung:
Labor (AP, GPT, Bilirubin)
Sonographie
ERC / MRC / EUS

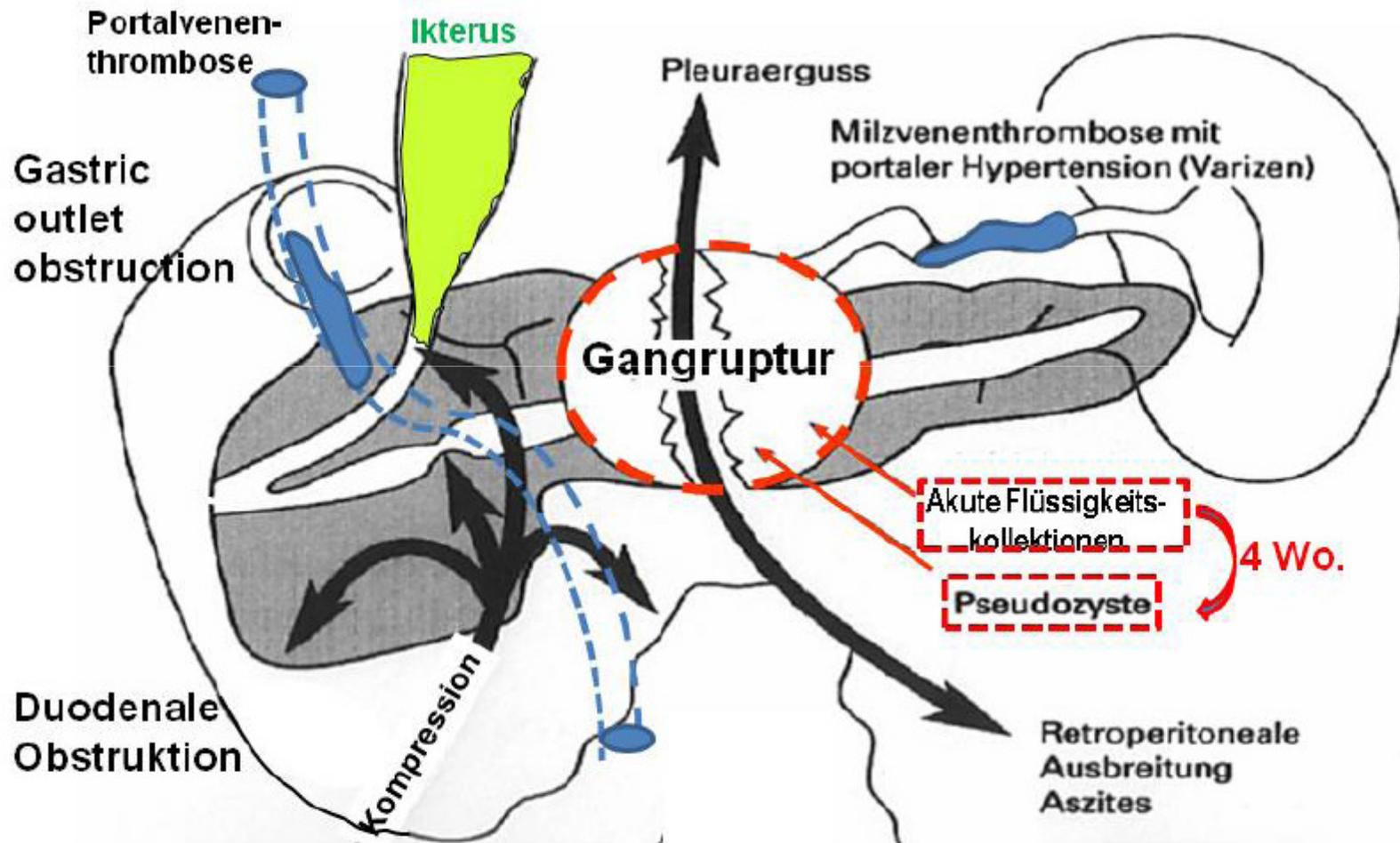
Schweregradeinteilung:
Klinik
Labor (CRP, Ca, LDH)
CT (obligat mit KM i.v.) wenn
V. a. schwere Erkrankung

Verlaufskontrolle:
Klinik
CRP, LDH
CT (bei Änderung der Klinik)



Komplikationen akuter Pankreatitis

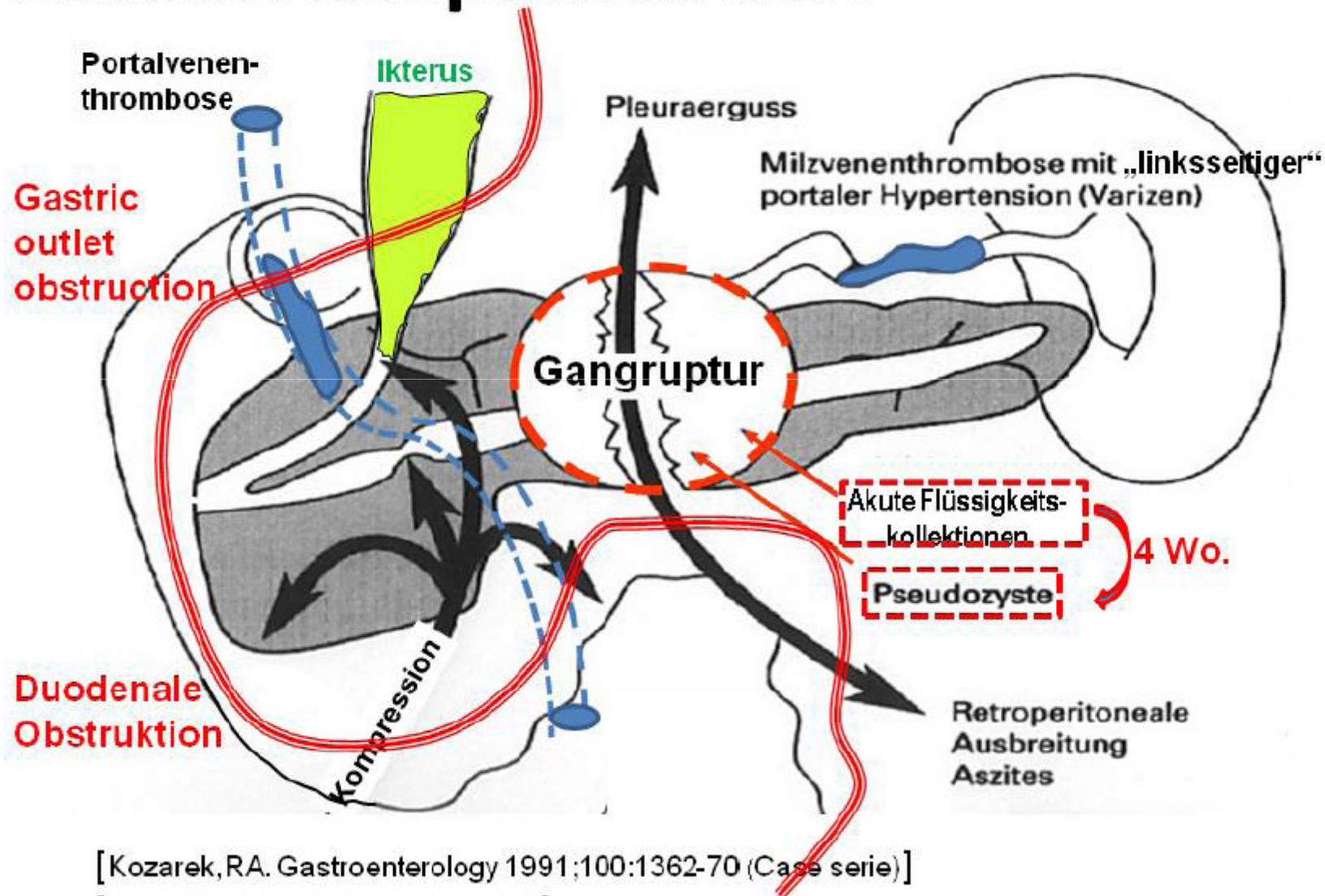
Akute Pancreatitis: Lokale Komplikationen



[Kozarek,RA. Gastroenterology 1991;100:1362-70 (Case serie)]

[Lau,ST. AmJSurg 2001;181:411-5]

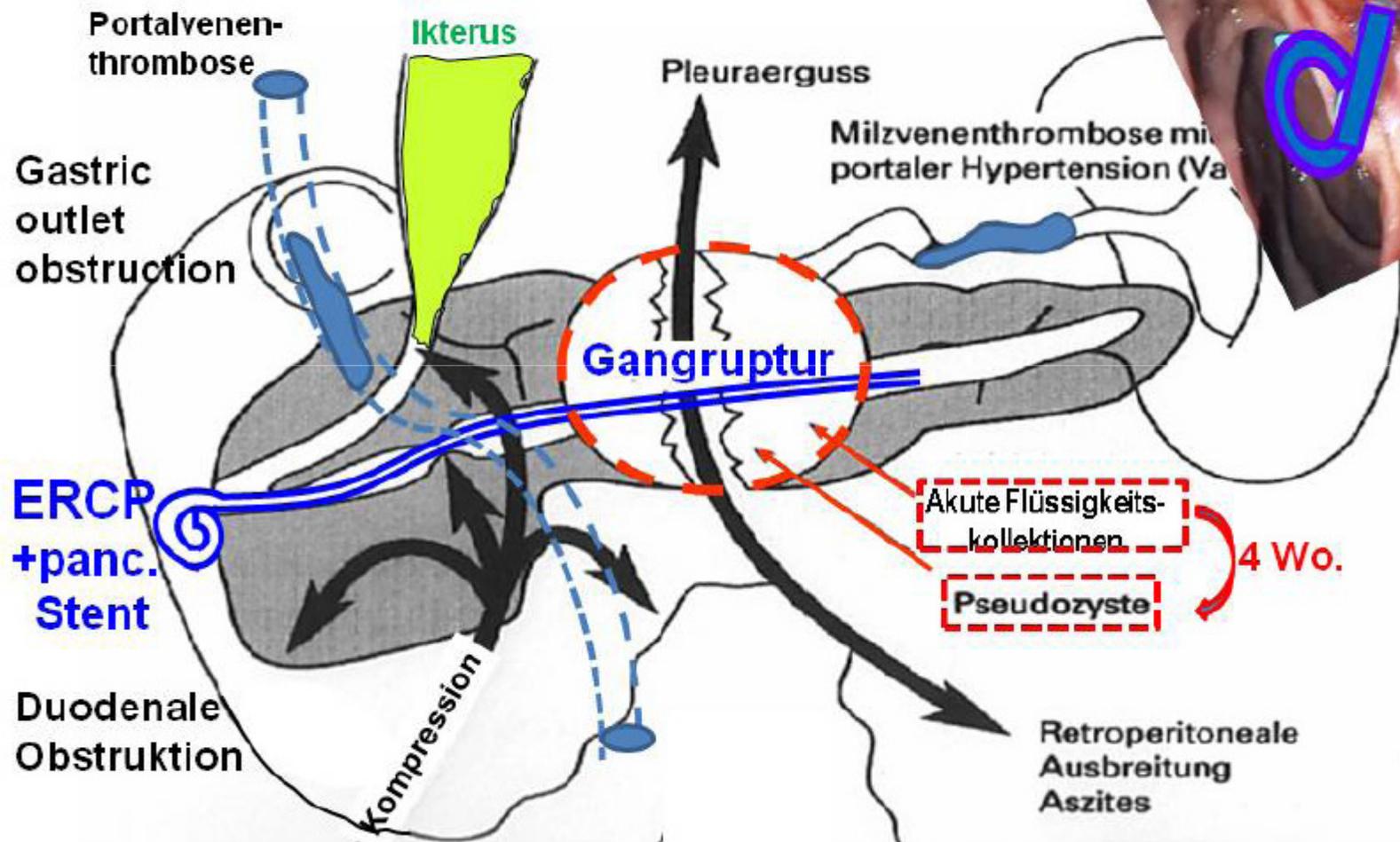
Akute Pancreatitis: Lokale Komplikationen



[Kozarek, RA. Gastroenterology 1991;100:1362-70 (Case serie)]

[Lau, ST. AmJSurg 2001;181:411-5]

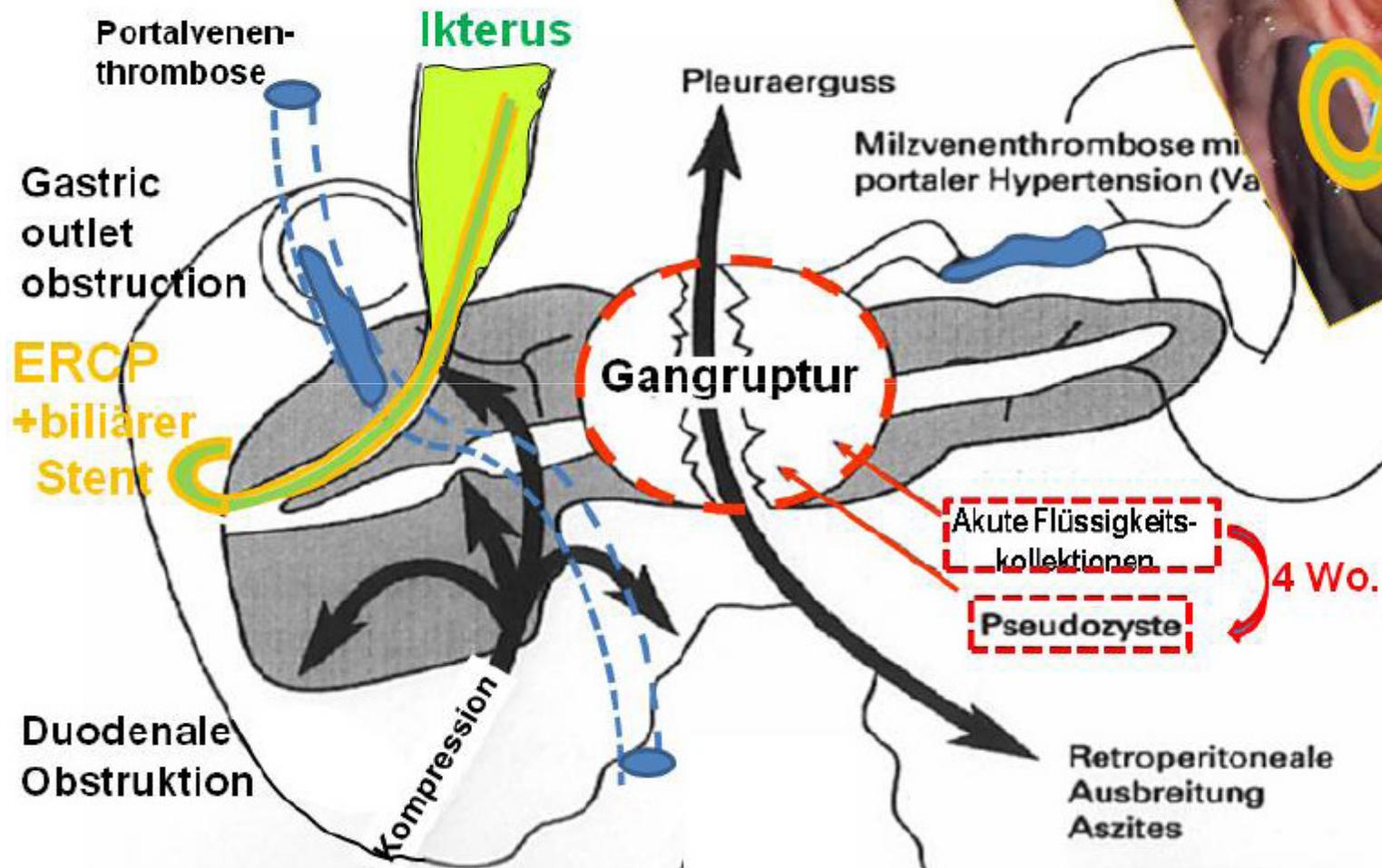
Akute Pancreatitis: Lokale Komplikationen



[Kozarek, RA. Gastroenterology 1991;100:1362-70 (Case serie)]

[Lau, ST. AmJSurg 2001;181:411-5]

Akute Pancreatitis: Lokale Komplikationen



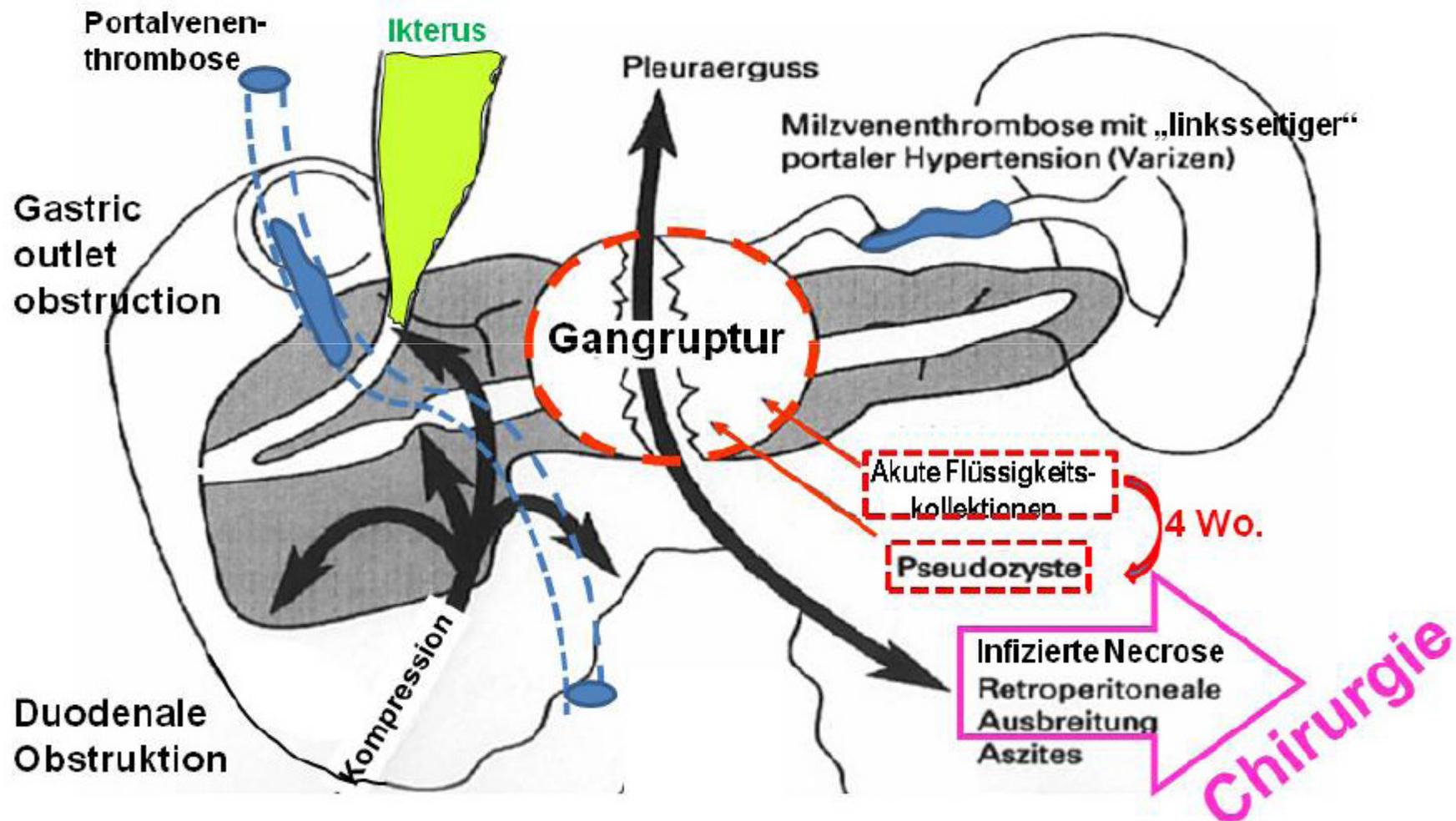
[Kozarek, RA. Gastroenterology 1991;100:1362-70 (Case serie)]

[Lau, ST. AmJSurg 2001;181:411-5]

Endoskopische Stentanlage bei Gallengangstenose



Akute Pancreatitis: Lokale Komplikationen



[Kozarek, RA. Gastroenterology 1991;100:1362-70 (Case serie)]

[Lau, ST. AmJSurg 2001;181:411-5]

Pancreas Pseudocysten

**Indikation zur Therapie besteht wenn die
pancreatische Pseudocyste ...**

- symptomatisch,

Infektion der Pseudocyste

Biliäre Obstruktion

- kompliziert od.

Luminale Obstruktion, Fistel, Blutung

Vaskulär: Thrombose, Pseudoaneurysma

- > 6 cm DM gross + > 6 Wochen persistierend ist.

Infekt → Prognose v. Pseudocyste od. abgekapselter pancreatischer Necrose

WOPN (walled-off panc. necrosis)

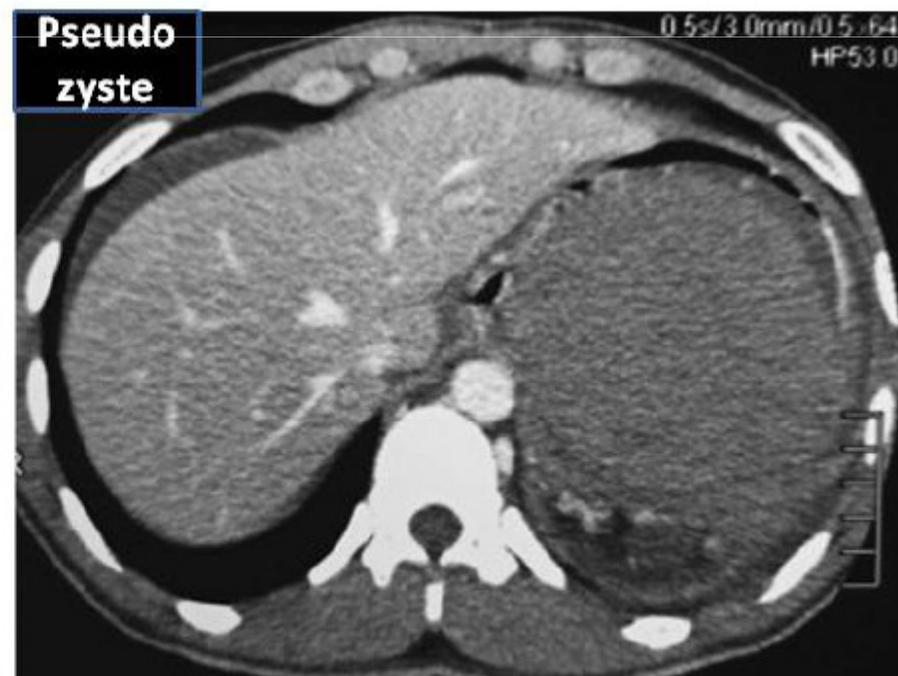
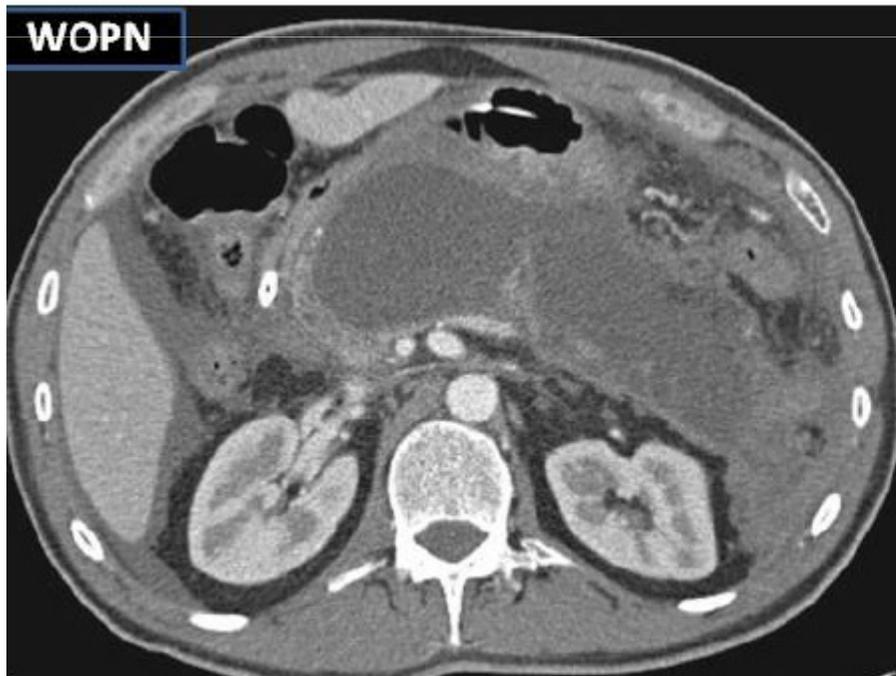
Sterile Nekrose

Infizierte Nekrose

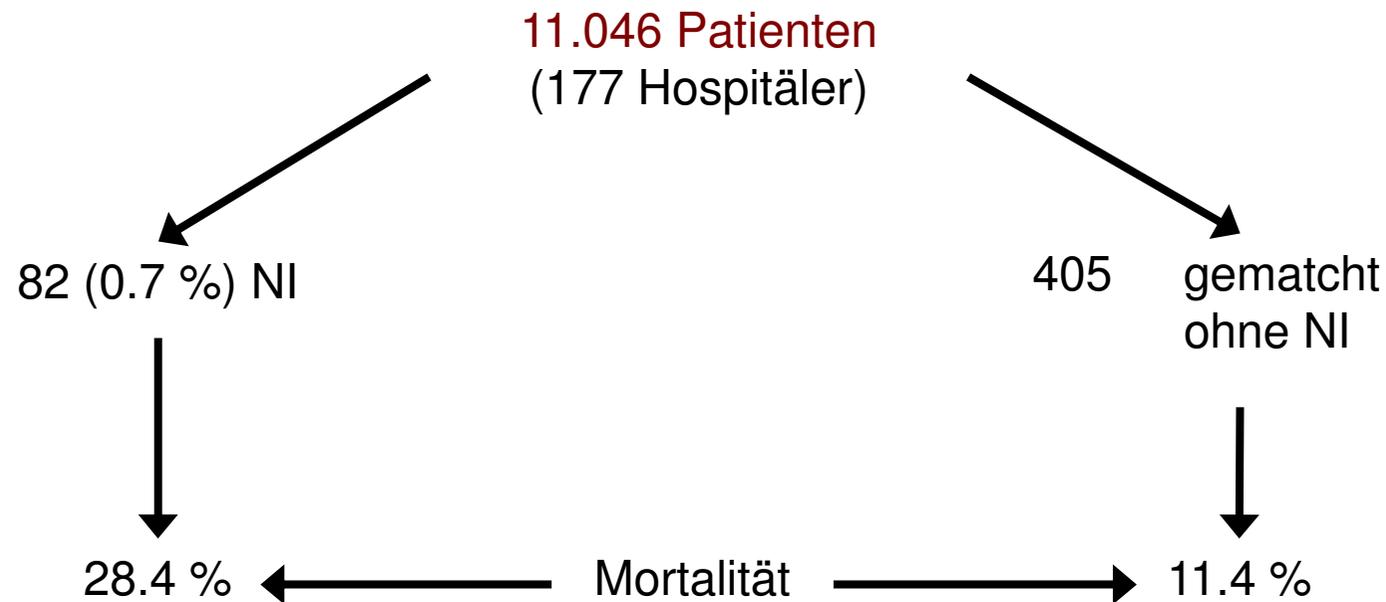
Mortalität

ca. 10%

ca. 30%



Einfluss nosokomialer Infektionen auf den Verlauf der Akuten Pankreatitis

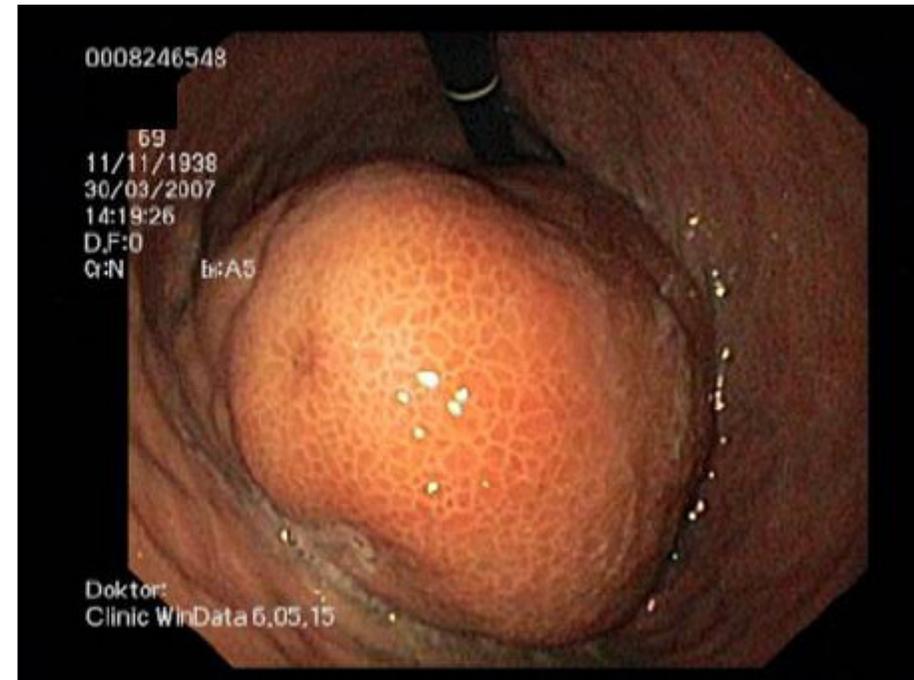


Gesamtmortalität: 1.2 %

15 % aller Verstorbenen assoziiert mit NI

AP-Komplikation: Pseudocyste (EUS)

- Endosonographie
 - aetiologische Diagnose
 - morphologische Diagnose
 - Therapie/-planung



Therapie der akuten Pankreatitis

NEKROTISIERENDE PANKREATITIS – INTENSIVBEHANDLUNG



Erst-Therapie akute Pankreatitis

1) Erstbeurteilung bzgl. Dringlichkeit (Schweregradabschätzung)

2) **Überwachung** Vitalparameter und Urinbilanzierung
(Früherkennung Organversagen/Schock)

3) **Volumensubstitution (ca. 4-8 Liter NaCl 0.9% pro 24h)**

Inadequate Hydrierung kann zur akuten Tubulusnekrose und Störung der pankreatischen Mikrozirkulation führen –

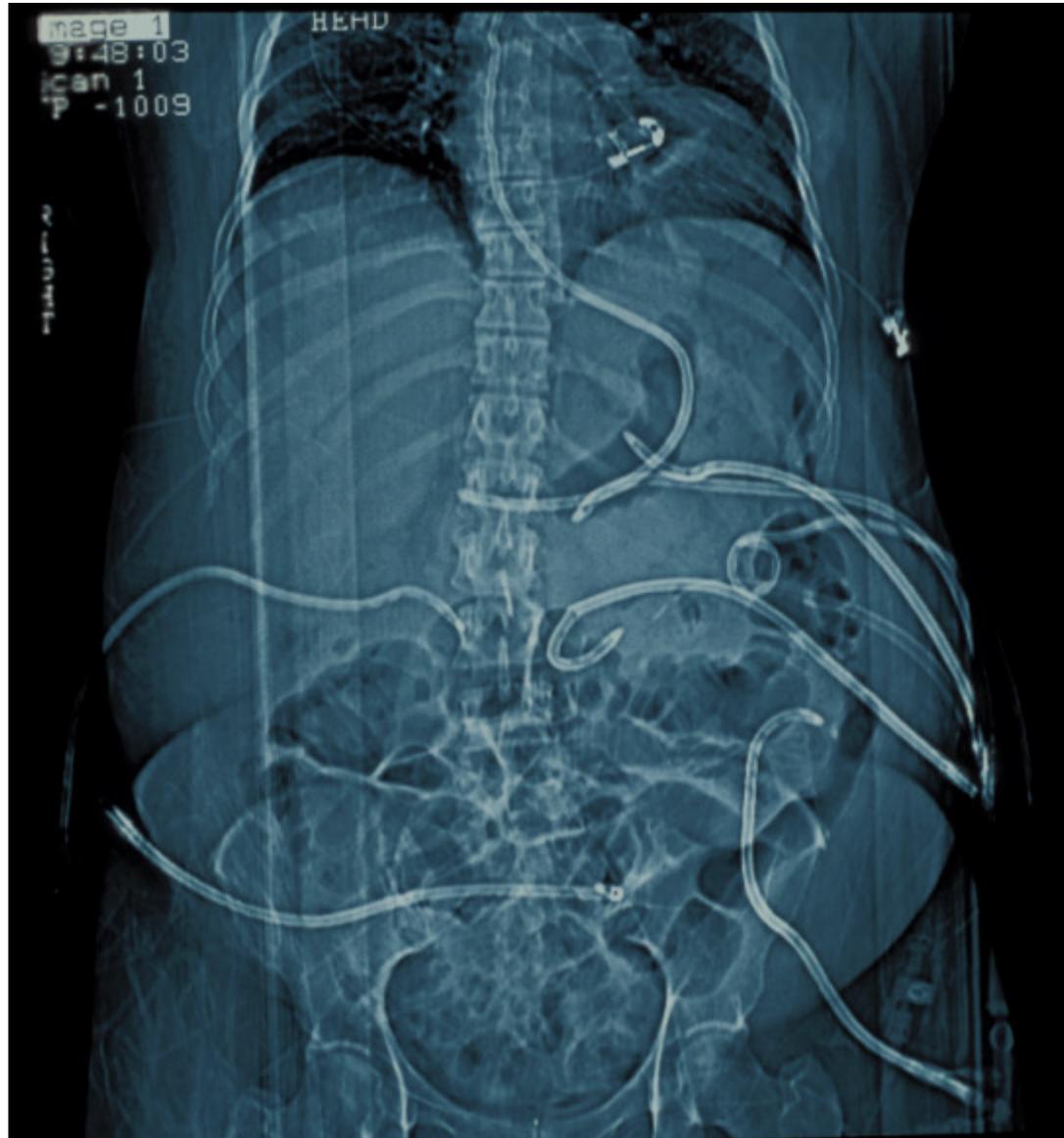
Zunahme des Risikos für Pankreasnekrosen

Erfolgskontrolle der Flüssigkeitssubstitution via

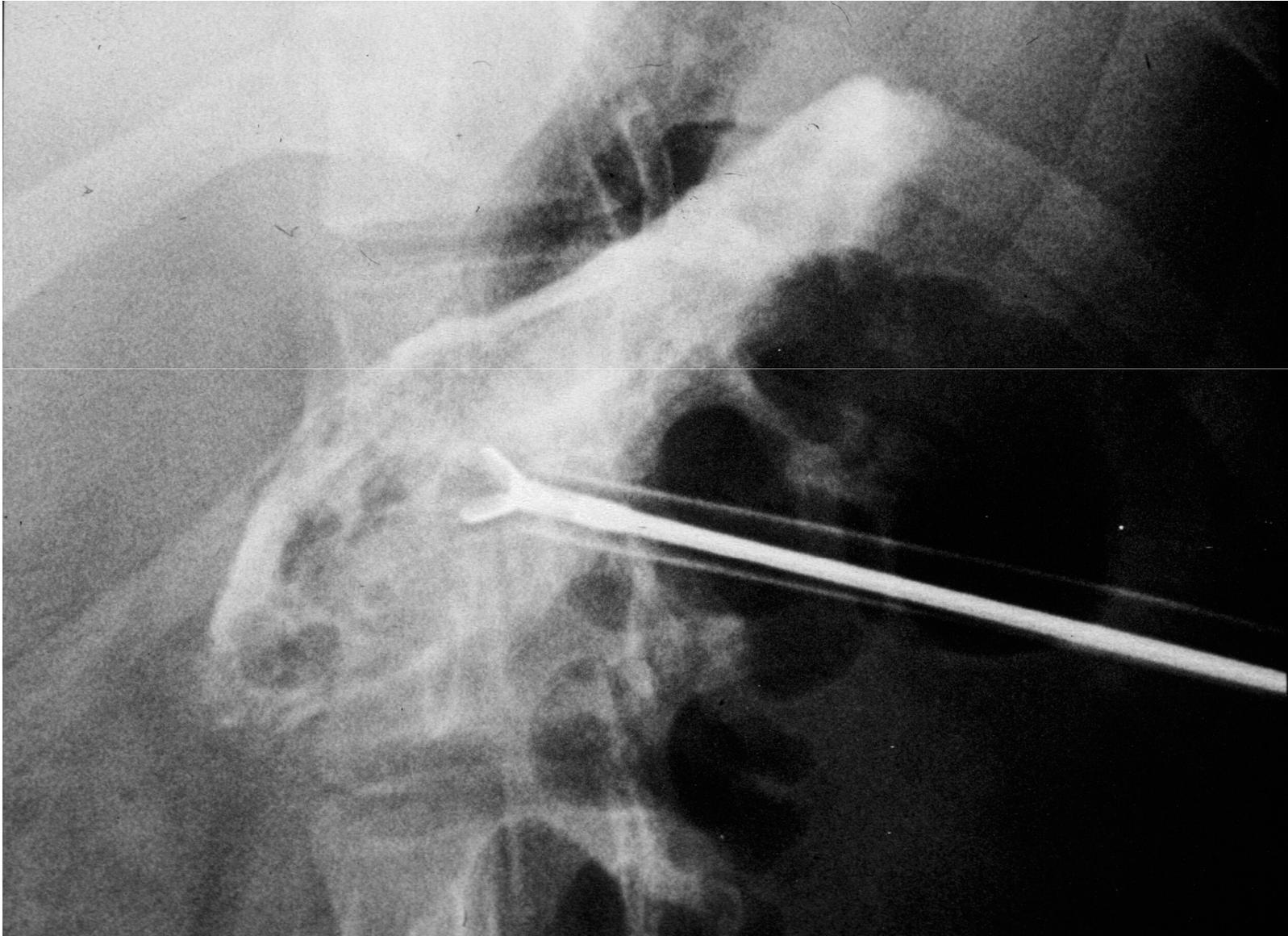
Nierenfunktion/Harnausscheidung oder Kreatinin/Harnstoff

- ✓ Hypokalzämie suchen und korrigieren (ionisiertes Kalzium)
- ✓ Glukose-Monitoring
- ✓ Adäquates **Schmerzmanagement**

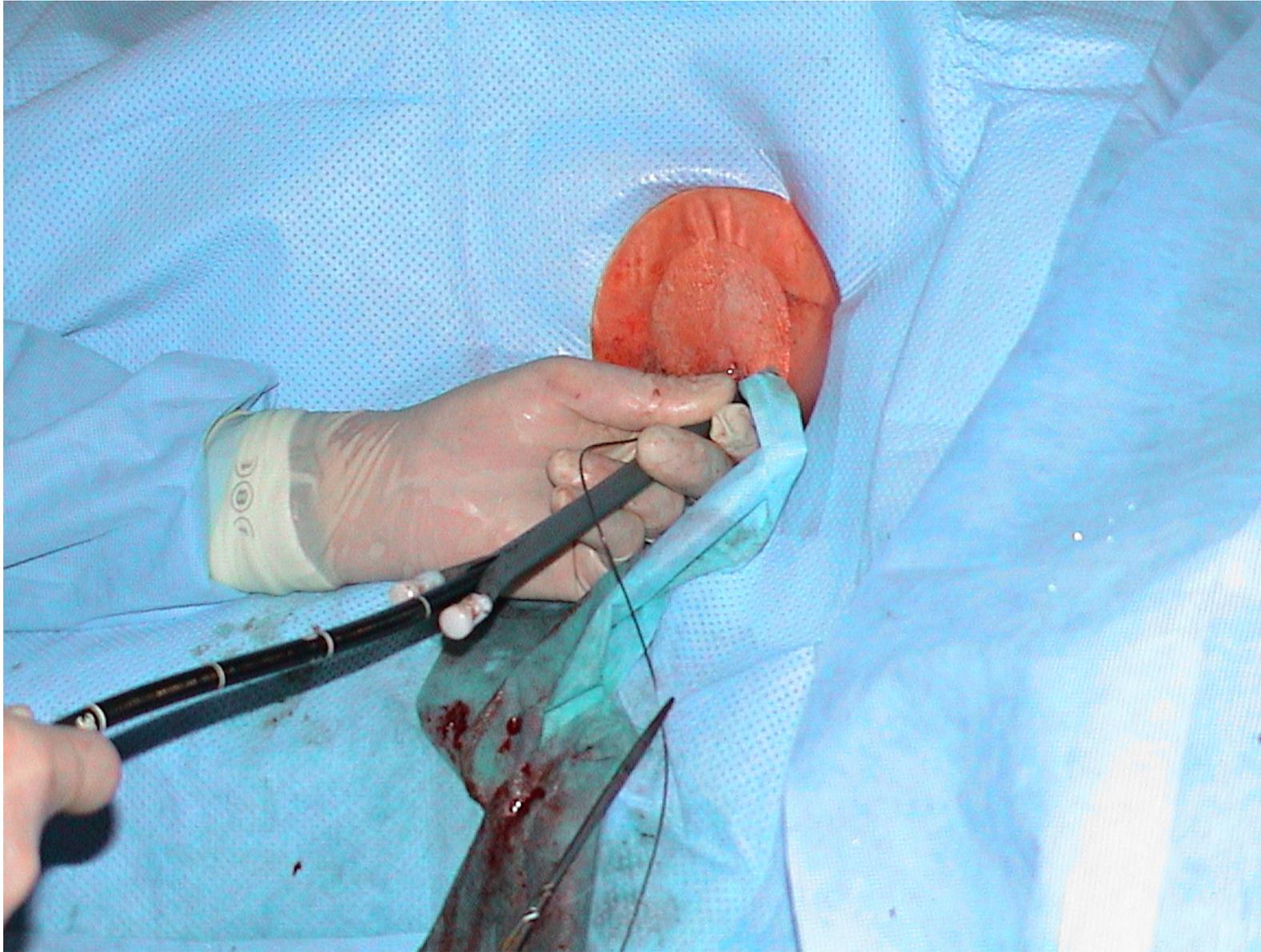
Drainage­therapie bei akuter Pankreatitis



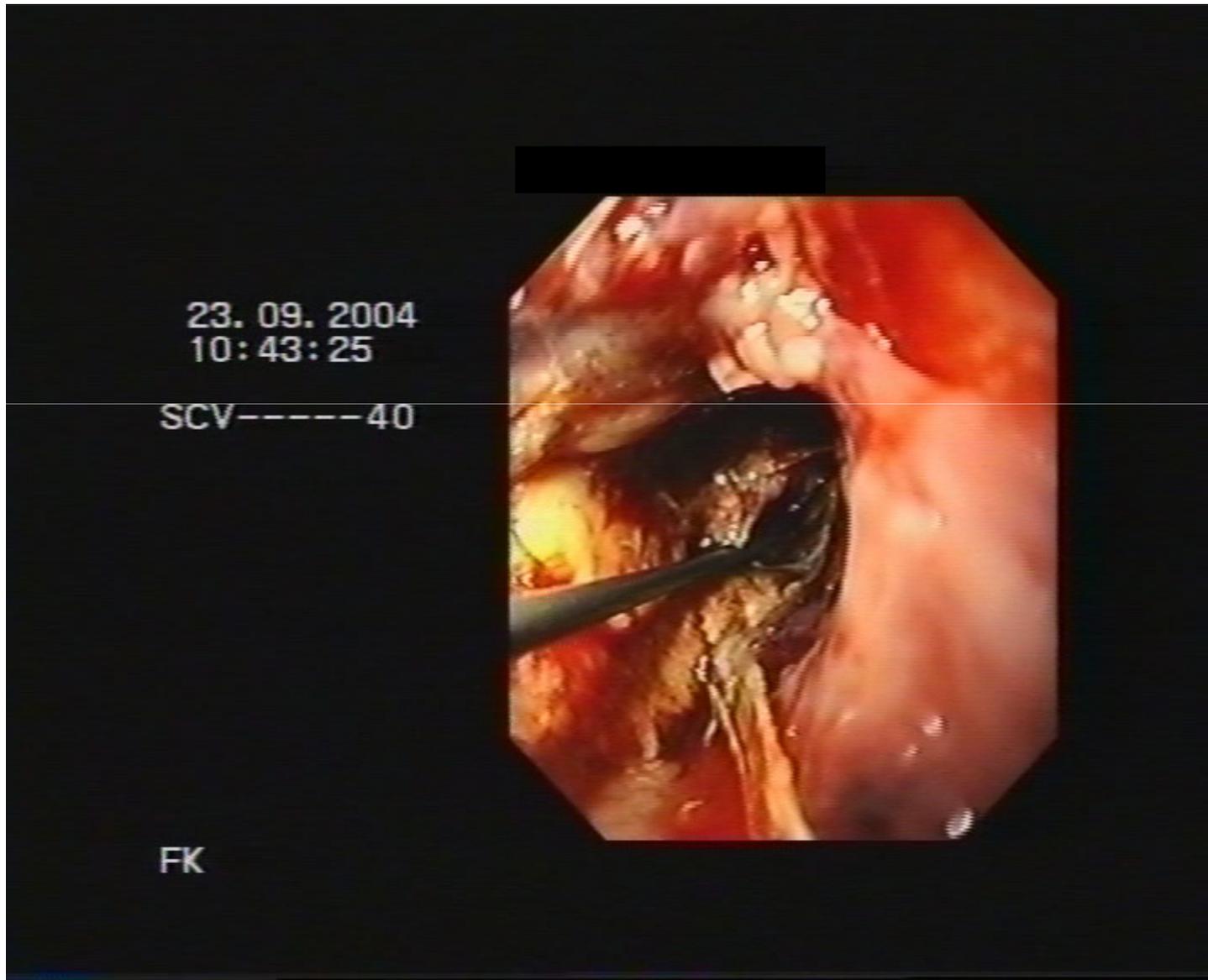
Nekrosektomie unter Durchleuchtung



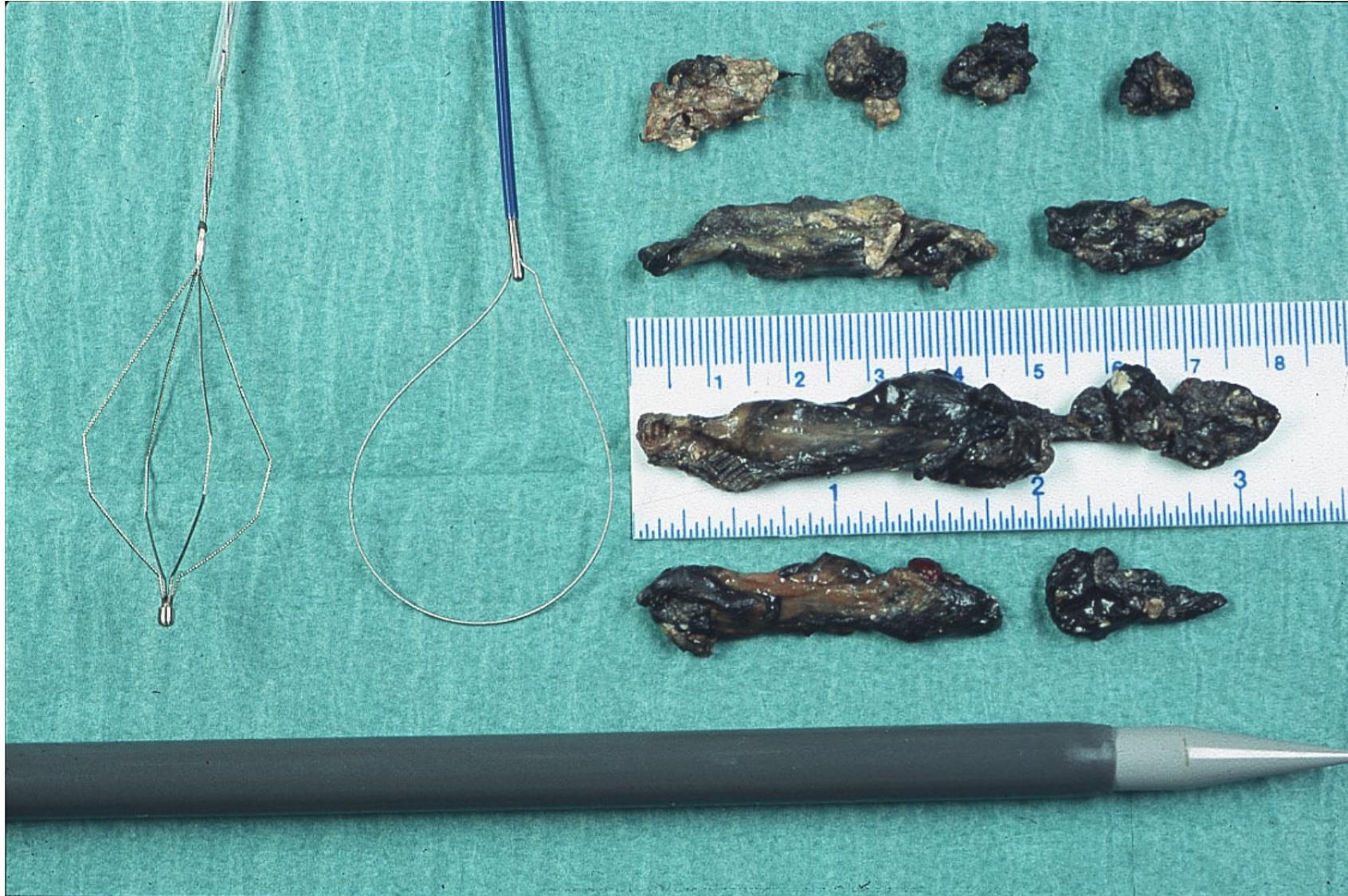
„Außenansicht“



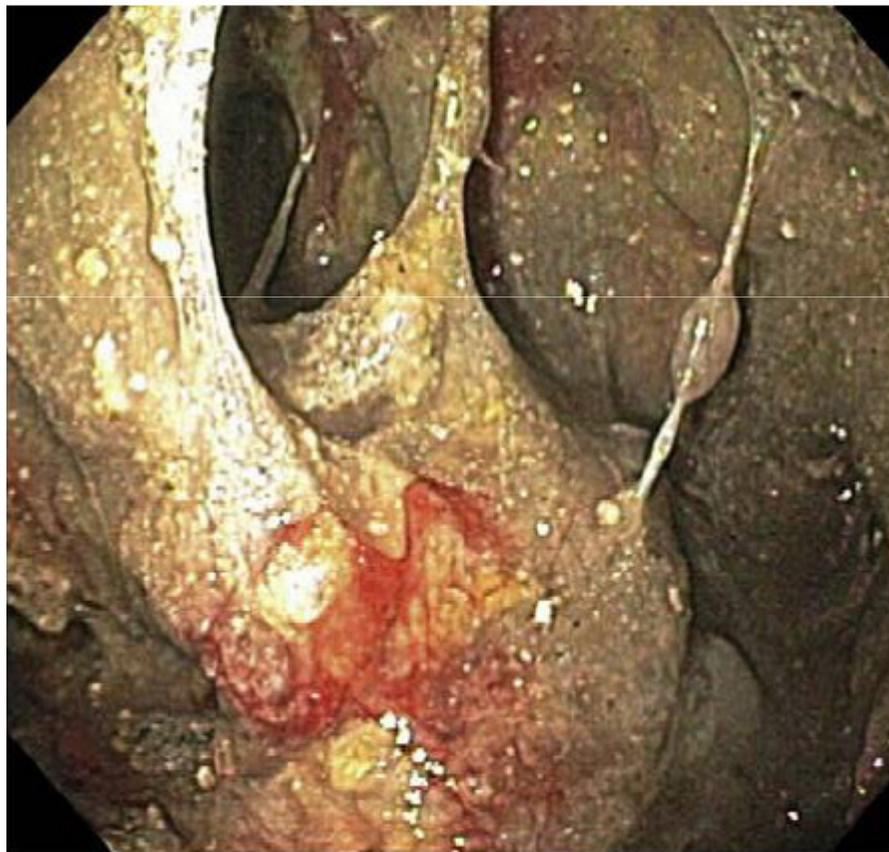
Blick in die Nekrosehöhle



Entfernte Sequester, Materialien



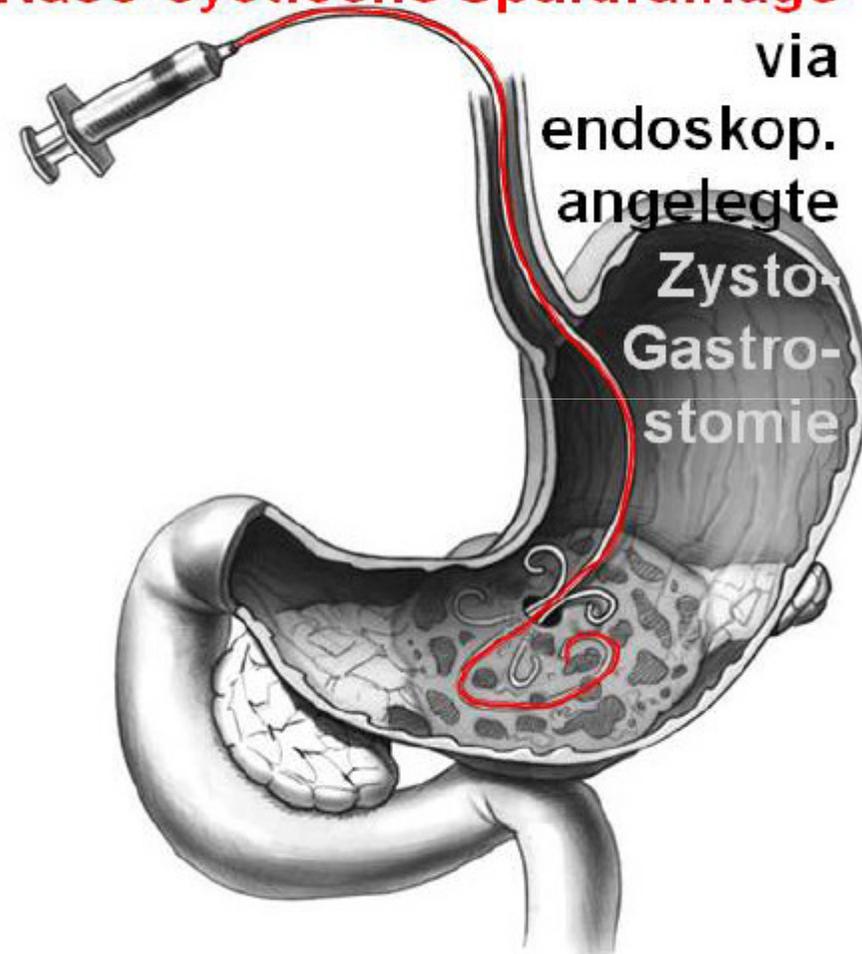
Ablation/Drainage infizierter Nekrosen: Chirurgie (häufiger) / Endoskopie



Retroperitoneale Nekrosehöhle

[Beckingham, BrJSurg 1997;84:1638-45] [ArvanitakisM. GIEndo 2007;65:609-19]

Naso-cystische Spüldrainage



[Sarr MG. AnnSurg 2007]

TAKE HOME 3

- **Die akute Pankreatitis ist Folge einer Autodigestion.**
leichteste Form = ödematöse Pankreatitis
schwere hämorrhagisch-nekrotisierende Form
- **bei bakterieller Superinfektion: Abszeßbildung**
bei bindegewebiger Abkapselung → Pseudozyste/WOPN
- **Ödematöse Pankreatitis ist häufig und hat gute Prognose**
Nekrotisierende Pankreatitis dagegen schlechte Prognose
- **Therapie: unspezifisch – intensivmedizinisch: Volumen!**
Perkutane interventionelle (oder chirurg.) Nekrosektomie

Chronische Pankreatitis

Chronische Pankreatitis: Definition

Morphologische Veränderungen der Drüse

und

Störung der endokrinen/ exokrinen Funktion

Pathogenese der chronischen Pankreatitis

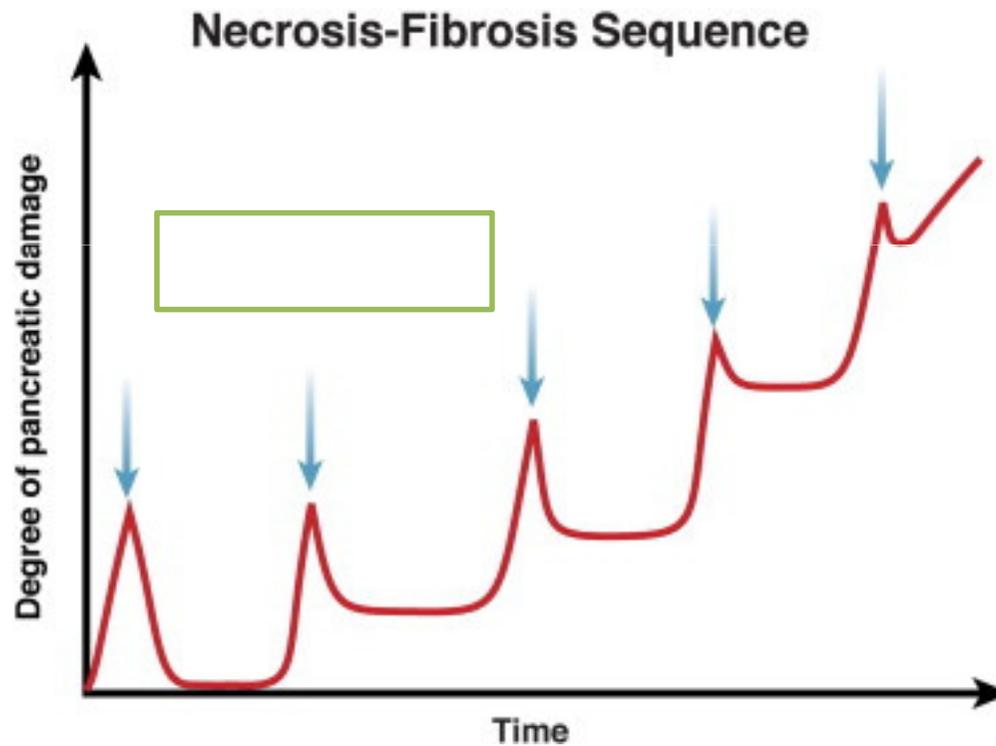
Frühere Auffassung zweier unterschiedlicher Krankheitsentitäten ist obsolet (seit langem):

- 1) Akute Pankreatitis
- 2) Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist Folge rezidivierender Schübe akuter Pankreatitiden

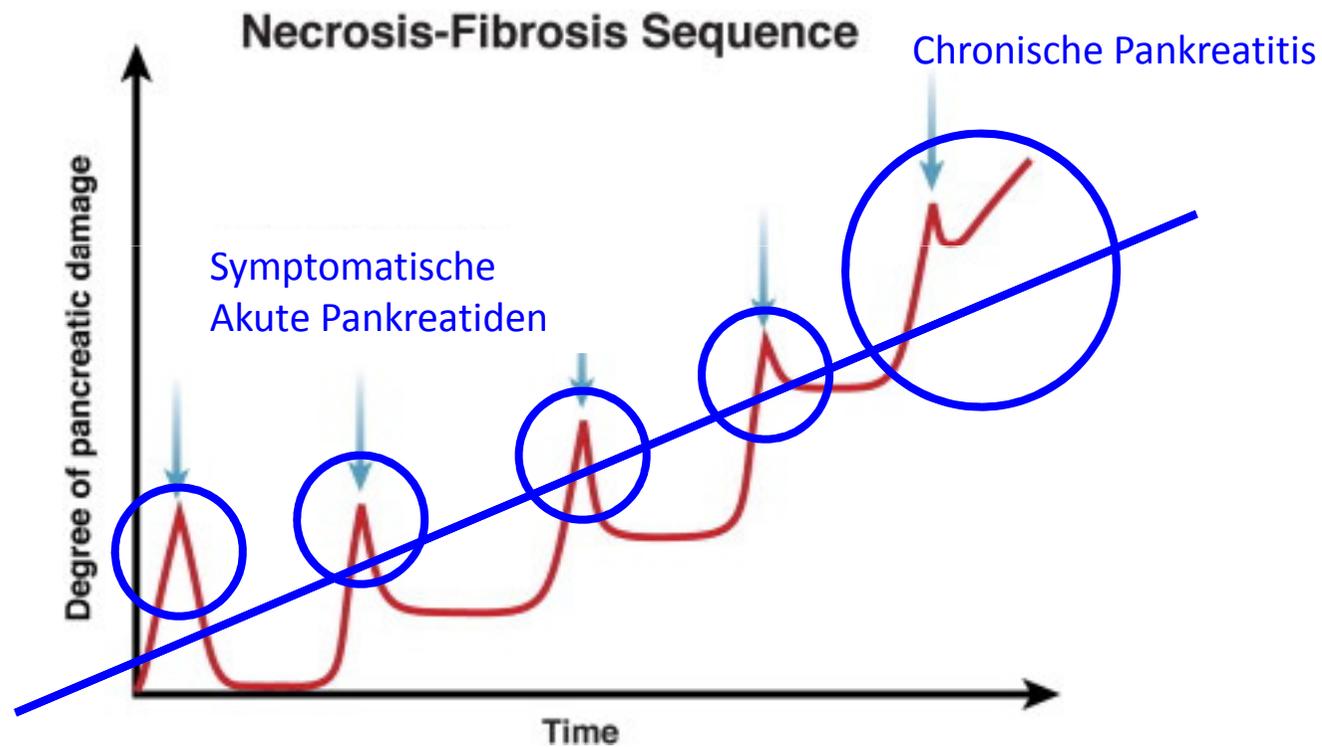
Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Schema:



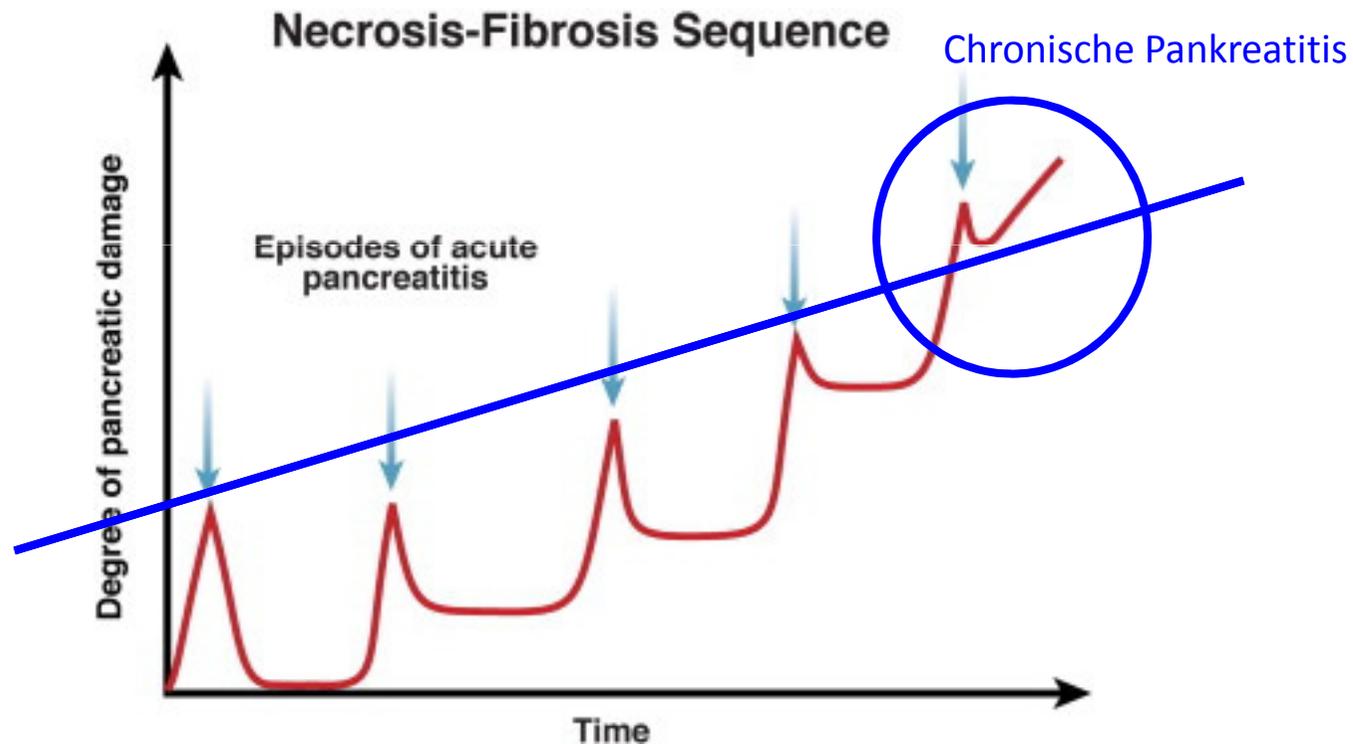
Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Klinisch evidenter Verlauf:

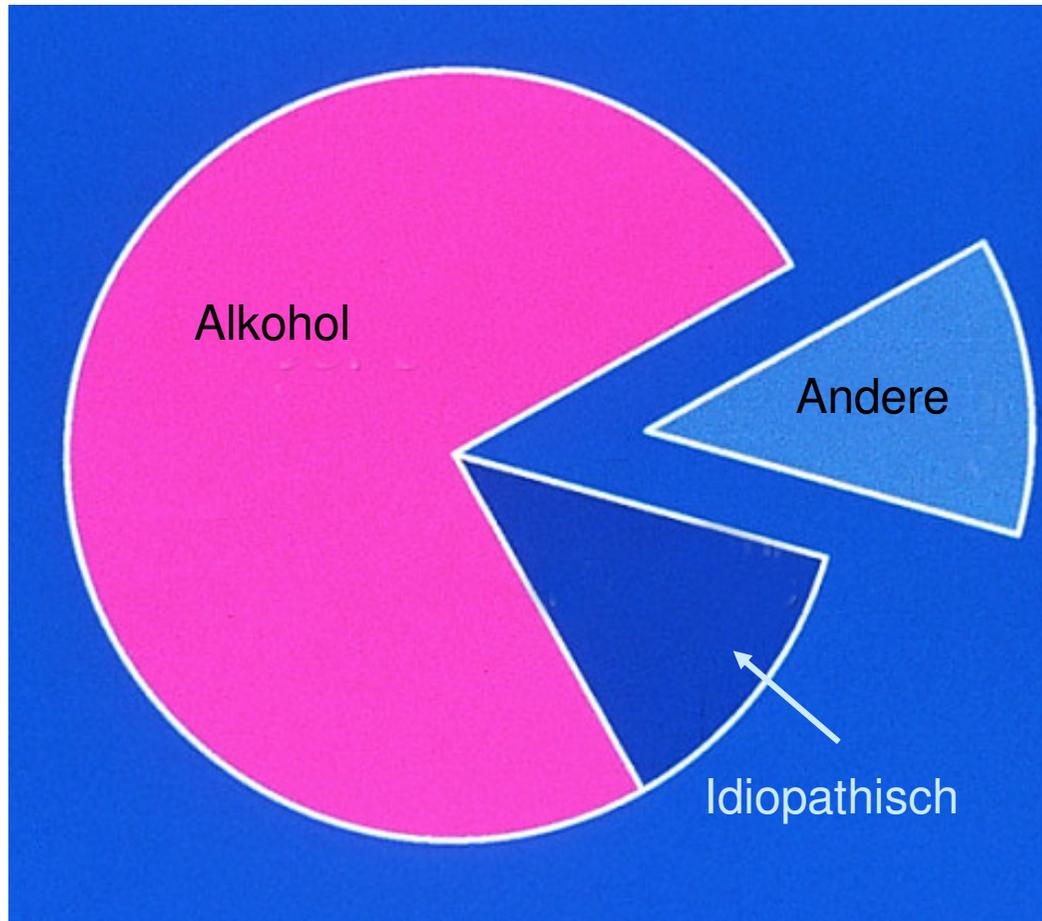


Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Subklinischer Verlauf:



Ätiologie der chronischen Pankreatitis



Kalzifizierende
Tropenpankreatitis

Erbliche Pankreatitis

Hyperparathyreoidismus

Zystische Fibrose

Pankreas divisum

Autoimmunpankreatitis

Chronische Pancreatitis: TIGAR-O

- T • Toxic-Metabolisch
- I • Idiopathisch
- G • Genetisch
- A • Autoimmun
- R • Recidiv. & schwere akute Pancreatitis
- O • Obstruktiv

Chronische Pankreatitis : **M-ANNHEIM**

M – Multiple Risikofaktoren

A – Alkohol

N – Nikotin

N – Nutritive Faktoren

H – Hereditäre Faktoren

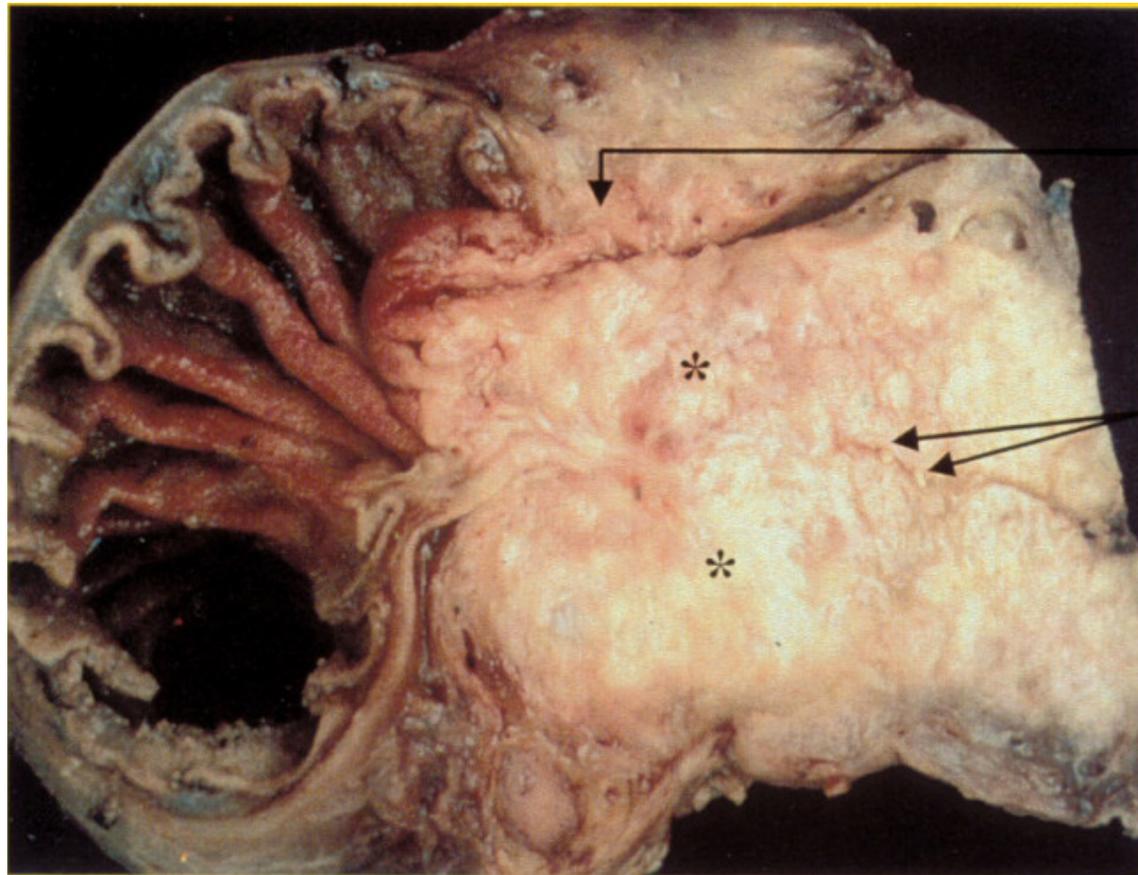
E – Efferente Pankreasgang-Faktoren

I – Immunologische Faktoren

M – Miscellaneous und Metabolisch

Chronische Pankreatitis

Whipple-Resektat

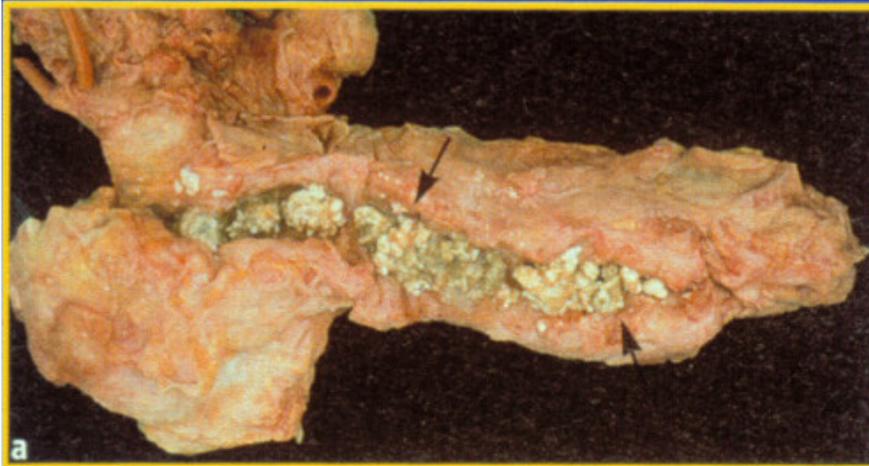


Gallengangs-Stenose

Konkremente im
D. pancreaticus

Diffuse Sklerose
d. Pankreas
„steinharte tumoröse RF“

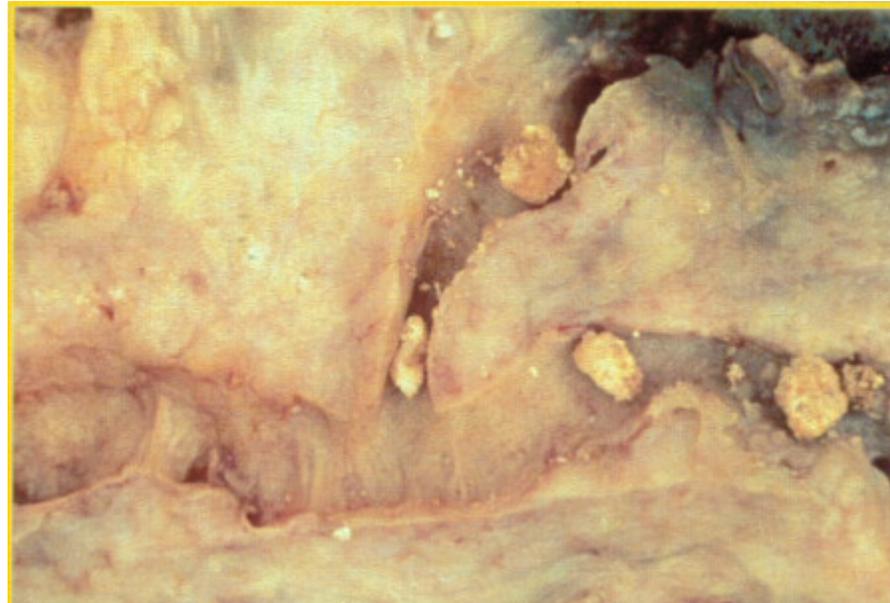
Chronische Pankreatitis



Pankreasgang-Dilatation

Konkremente

Fibrose des Pankreas-Parenchyms



Verkalkungen bei chronischer Pankreatitis

