

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronische Pankreatitis und
Pankreasinsuffizienz - Empfehlung
zur Diagnosestellung und Therapie
in der Praxis. Teil 1:
Epidemiologie, Klinik und
Diagnostik**

Hammer J, Hammer HF, Schöfl R

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (1), 7-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz – Empfehlung zur Diagnosestellung und Therapie in der Praxis

Teil I: Epidemiologie, Klinik und Diagnostik

J. Hammer¹, H. F. Hammer², R. Schöfl³

Unter Mitarbeit von: Dr. Herbert Ederer, Weiz, Dr. Christian Eglseer, Amstetten, Dr. Alarich Gaugg, St. Veit a.d. Glan, Dr. Walter Hauer, Traiskirchen, Dr. Otto Hautzinger, Frauenkirchen, Dr. Karl Jungbauer, Wien, Dr. Josef Lambert, Steyr, Dr. Wolfgang Loidl, Steyr, Dr. Manfred Moser, Hall, Dr. Manfred Rausch, Steyr, Dr. Ursula Teleky, Wien, Dr. Gerald Udvardi, Wien, Dr. Florian Umlauf, Reutte, Dr. Adam Zakrzewski, Horn

Zusammenfassung

Die **Diagnosestellung** einer therapiebedürftigen „chronischen Pankreasinsuffizienz“ beruht auf:

- zumindest einem typischen Symptom (Gewichtsverlust, Malnutrition, Bauchschmerzen/Meteorismus, Durchfall, fettiger Stuhl, Diabetes mellitus) in Verbindung mit
- sonographischen oder radiologischen Hinweisen auf eine chronische Pankreatitis (z. B. Verkalkungen, Gangdilatation, Pseudozyste), oder
- Nachweis einer erniedrigten Konzentration von Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl.

Für die Diagnose von Komplikationen und die Differentialdiagnose (z. B. Karzinom) kann eine ERCP, Endosonographie, CT oder Magnetresonanztomographie (MRCP) notwendig werden. Bei Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms in einer dieser Methoden kann eine Tumormarkerbestimmung (CA 19-9, CEA) hilfreich sein.

Alternativer Diagnoseweg

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, die mit den oben angeführten Kriterien nicht diagnostiziert werden kann, soll eine Diagnose *ex juvantibus* einer „chronischen Pankreasinsuffizienz“ wie folgt angestrebt werden:

- zumindest zwei typische Symptome (Gewichtsverlust, Malnutrition, Bauchschmerzen/Meteorismus, Durchfall, fettiger Stuhl, Diabetes mellitus) in Verbindung mit
- einem anamnestischen Hinweis auf Zustand nach einer akuten Pankreatitis oder nach einem endoskopisch-interventionellen oder einem operativem Eingriff am Pankreas oder an den Gallenwegen oder Gallensteinerkrankung oder regelmäßigem hohem Alkoholkonsum, oder Hypertriglyzeridämie oder Hyperkalzämie)

Dazu erfolgt eine **Probetherapie**:

- 8 Wochen lang Tagesdosis von 100.000 Einheiten Lipase, aufgeteilt je nach Größe der Mahlzeiten, und
- Symptomkontrolle nach 8 Wochen (z. B. Besserung der subjektiven Symptome, Gewichtszunahme, Abnahme des Durchfalls, Besserung des Ernährungszustandes).

Die Zielparameter der **Therapie** der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz sind neben der so weit als möglichen Beseitigung kausaler Faktoren (Gallenwegserkrankung, Alkoholabusus) die Wiederherstellung oder der Erhalt eines normalen Ernährungszustandes und die weitestgehende Reduktion der subjektiv als unangenehm empfundenen Symptome.

Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos bei chronischer Pankreatitis ist eine jährliche Ultraschalluntersuchung des Pankreas, oder bei eingeschränkter Schallqualität, eine Computertomographie mit enger Schnittführung („Pankreasprotokoll“) empfehlenswert.

Die chronische Pankreatitis ist ein entzündlicher Prozeß, der zu einer zunehmenden und irreversiblen Schädigung des Parenchyms führt. Als Folge entwickelt sich eine Pankreasinsuffizienz, die sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion des Pankreas betrifft.

Epidemiologie

Die Literatur über die Epidemiologie der chronischen Pankreatitis ist relativ unergiebig. Die Prävalenz der chronischen Pankreatitis beträgt etwa 10–15 pro 100.000 Bevölkerung mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 3,5 und 4 pro 100.000 Bevölkerung pro Jahr [1, 2]. Diese Werte unterschätzen wahrscheinlich das wahre Ausmaß der Erkrankung, da subklinische Fälle nicht erfaßt werden. In einer japanischen Studie betrug die Prävalenz 45/100.000 bei Männern und 12,4/100.000 bei Frauen.

Diese hohe Prävalenz kann einerseits auf regional höhere Werte zurückgeführt werden, andererseits auch auf eine

¹Medizinische Universitätsklinik IV, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien; ²Medizinische Universitätsklinik Graz; ³4. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: heinz.hammer@meduni-graz.at

verbesserte Diagnostik, da in dieser Studie die Diagnose der chronischen Pankreatitis auf einer Computertomographie, ERCP und weiteren bildgebenden Methoden basierte. Auch die dokumentierte Zunahme der Inzidenz der chronischen Pankreatitis sowohl in Großbritannien als auch in Japan kann auf eine zwischenzeitlich verbesserte Diagnostik einerseits, andererseits auch auf einen vermehrten Alkoholkonsum zurückgeführt werden.

Die Mortalität der chronischen Pankreatitis ist gegenüber der Vergleichsbevölkerung um den Faktor 3,6 erhöht [3].

Pathogenese und ätiologische Faktoren

Im Rahmen der chronischen Pankreatitis kommt es zur Inflammation, zur Atrophie des Drüsengewebes, zu Gangveränderungen und Fibrose. Obwohl die klinischen, morphologischen und ätiologischen Charakteristika der Erkrankung relativ gut bekannt sind, sind die pathogenetischen Mechanismen umstritten. Unterschiedliche Theorien versuchen, die pathogenetische Abfolge der entzündlichen Veränderungen im Rahmen der chronischen Pankreatitis zu erklären. Bezüglich dieser Theorien – wie z. B. die „Oxidative Stress-Theorie“, die „toxisch-metabolische Theorie“, die „Stein- und Gangobstruktionstheorie“ oder die „Nekrose-Fibrose-Theorie“ sowie neuerer, auf diesen Theorien basierenden pathophysiologischen Hypothesen – wird auf die einschlägige Literatur hingewiesen [4].

Alkohol

Die wichtigste Ursache für die chronische Pankreatitis stellt der chronische Alkoholkonsum dar, der bei 55–80% aller Patienten mit chronischer Pankreatitis besteht. Die Alkoholmenge, die zur chronischen Pankreatitis führen kann, wird auf etwa 150 bis 175 g/Tag über einen Zeitraum von 18 ± 11 Jahren bei Männern und 11 ± 8 Jahre bei Frauen geschätzt [2]. Allerdings entwickeln andererseits nur etwa 10% aller schweren Alkoholiker eine klinisch relevante chronische Pankreatitis. Alkoholkonsum muß in erster Linie als ein wichtiger Kofaktor bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis angesehen werden.

Zigarettenkonsum

Epidemiologische Studien zeigen, daß der Zigarettenkonsum ein vom Alkoholkonsum unabhängiger Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis ist. Der Mechanismus der Pankreasschädigung ist weitgehend unbekannt. Raucher haben eine um den Faktor 7,8 bis 17,3 erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln [2].

Hyperkalzämie ist mit der Entstehung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Hyperparathyroidismus kann auch zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis beitragen.

Hyperlipidämie kann zu einer akuten Pankreatitis führen; ob die Hyperlipidämie auch eine chronische Pankreatitis verursachen kann, ist unklar. In diesem Zusammenhang ist

auch unklar, ob eine akute Pankreatitis die Entstehung einer chronischen Pankreatitis fördert.

Medikamente und Toxine können Auslöser einer akuten Pankreatitis sein, spielen nach derzeitigem Wissen für die chronische Pankreatitis jedoch eine untergeordnete Rolle.

Anatomische Anomalien wie Pancreas anulare und Pancreas divisum werden ebenfalls als kausale Faktoren für die Entstehung einer (chronischen) Pankreatitis angesehen, so wie auch Dyskinesien des pankreatischen Teiles des Sphinkter Oddi.

Genetische Ursachen

Derzeit sind drei Gene bekannt, die – falls eine Mutation auftritt – die Anfälligkeit, eine Pankreatitis zu entwickeln, erhöhen: das kationische Trypsinogen-Gen PRSS1, das pankreatische sekretorische Trypsin-Inhibitor Gen SPINK1 und das zystische Fibrose-Gen CFTR. Andere Gendefekte, beispielsweise eine Mutation am MCP-1, führen dazu, daß der Schweregrad der Pankreatitis zunimmt [5].

Die **autoimmune Pankreatitis** kann isoliert oder im Rahmen eines Sjögren-Syndroms, einer primär biliären Zirrhose, einer primär sklerosierenden Cholangitis oder einer entzündlichen Darmerkrankung auftreten [6].

Tropische Pankreatitis ist in Indien endemisch, deren Ursache ist unklar. Eine toxische und eine genetische Ursache werden diskutiert.

Idiopathische Pankreatitis

Es ist anzunehmen, daß in dem Ausmaß, in dem neue, z. B. genetische Ursachen der Pankreatitis bekannt werden, die Zahl der Patienten mit der Diagnose „idiopathischer“ Pankreatitis abnehmen wird.

Klinik

Zur klassischen Symptom-Trias der chronischen Pankreatitis gehören der abdominelle Schmerz, die Steatorrhoe und der Diabetes mellitus (s. Tabelle 1). Bezüglich des pankreopriven Diabetes mellitus sei auf die einschlägige Literatur hingewiesen.

Abdominelle Schmerzen treten bei mindestens 75% der Fälle auf [2]. Der Schmerz ist meist jenes Symptom, das den Patienten zum Arzt führt. Insbesondere bei der alkoholisch bedingten chronischen Pankreatitis werden zwei Schmerztypen unterschieden: beim Typ A treten die Schmerzen episodisch auf und legen eine akute Exazerbation der chronischen Pankreatitis nahe. Der Typ B ist charakterisiert durch kontinuierliche Schmerzen. Einige Studien sprechen davon, daß sich der abdominelle Schmerz mit Fortdauer der Erkrankung vermindert oder ganz verschwindet, doch dies entspricht nicht der Erfahrung anderer. Schmerzen treten unabhängig davon auf, wie sehr die Pankreasfunktion (Steatorrhoe, Diabetes mellitus) beeinträchtigt ist. Auch besteht kein Zusammenhang zwischen

Tabelle 1: Chronische Pankreatitis: Pankreasfunktion und klinische Manifestation abhängig vom Krankheitsstadium

Stadium	Funktionseinschränkung		Symptome	Pankreasmorphologie
	exokrin	endokrin		
Frühstadium	normal	normal	Blähungen Stuhlveränderungen Dyspepsie	normal bzw. nicht eindeutig
Intermediäres Stadium	mild	latent	Schmerz mild	mild bis mittelgradig
Spätstadium	stark	klinisch	schwere Schmerzen	deutlich

dem Schmerzausmaß und dem Ausmaß der strukturellen Veränderungen des Pankreas (Kalzifikation, Veränderungen des Gangsystems).

Mögliche Ursachen des Schmerzes im Rahmen einer chronischen Pankreatitis: akute Entzündung des Parenchyms, neurale Inflammation, erhöhter intrapankreatischer Druck (Gangsystem, Pseudozyste, Parenchym). Auch eine Stenose des Ductus choledochus oder selten auch des Duodenum kann die Ursache der Schmerzen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis sein.

Metabolische Zeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz entwickeln sich erst, wenn mehr als 90 % des exokrinen Pankreasgewebes zugrunde gegangen ist [7]. Neben der chronischen Pankreatitis sollte zur Differentialdiagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in erster Linie eine neoplastische Erkrankung des Pankreas, eine zystische Fibrose und eine chirurgische Resektion des Organs ausgeschlossen werden. Das Shwachman-Diamond-Syndrom und eine Eiweiß-Mangelernährung (Kwashiorkor) sind hierorts seltene Ursachen einer ebenfalls verminderten Enzymproduktion im Pankreas. Auch isolierte Enzymdefekte (Lipase, Co-Lipase, Trypsin, Amylase) sind seltene Ursache für eine exokrine Pankreasminderfunktion, schließlich kann auch durch eine Trypsinogen-Enterokinase-Defizienz die Enzymaktivierung im Dünndarm gestört sein.

Meist ist die Steatorrhoe das erste Symptom des Enzymmangels im Rahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz, da die Fähigkeit des Pankreas, Lipase zu synthetisieren und sezernieren, früher eingeschränkt ist als dies für andere Enzyme zutrifft. Die Lipase wird außerdem im Dünndarm früher proteolytisch abgebaut als andere Enzyme. Und schließlich tragen extrapankreatische lipolytische Enzyme nur wenig zur Lipidverdauung bei. Als klinische Zeichen kommt es zum Anstieg der Fettsäureausscheidung im Stuhl und Abnahme des Serumcholesterins. Diarrhoe und Gewichtsverlust sind weitere Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Der Mangel an fettlöslichen Vitaminen wird klinisch nur selten relevant im Sinne einer Erhöhung der Prothrombinzeit mit Blutungsdiathese (Vit. K) oder mit Nachtblindheit und Akrodermatitis (Vit. A).

Als weitere Komplikationen der chronischen Pankreatitis können auftreten: Pseudozysten, Stenose des Ductus choledochus, Aszites aufgrund einer Gangruptur, GI-Blutung, Pankreaskarzinom.

Diagnose

Bei der chronischen Pankreatitis sind die **Pankreasenzyme** im Serum meist, mit Ausnahme von akuten Exazerbationen, im Normbereich bzw. nur minimal erhöht [8]. **Funktions-tests** können die exokrine Pankreasinsuffizienz nachweisen und so den Schweregrad der Parenchymschädigung einschätzen lassen. Funktionstests sind jedoch für die chronischen Pankreatitis nicht diagnostisch und für die Diagnose von Anfangsstadien der chronischen Pankreatitis nicht geeignet. Als Goldstandard zur Ermittlung der Pankreasfunktion gelten die invasiven Stimulationstests (Sekretin-Test), diese sind in der Routine nur selten anwendbar [9]. Die Bestimmung von Chymotrypsin und Elastase im Stuhl sind klinisch relevantere indirekte Tests der Pankreasfunktion. Dennoch ist die Spezifität beider nicht-invasiver Tests limitiert, insbesondere bei milder bis mittelgradiger Pankreasinsuffizienz. Die Quantifizierung der

Elastase im Stuhl ist bezüglich ihrer Sensitivität der Bestimmung des Stuhlchymotrypsins überlegen und wird nicht von einer oralen Enzymsubstitution beeinflusst.

Zur Diagnose der chronischen Pankreatitis sind folgende **bildgebende Verfahren** indiziert [10]: Eine chronisch kalzifizierende Pankreatitis kann mittels Abdomen-Übersichtsröntgen diagnostiziert werden. Der Ultraschall des Abdomen ist ebenfalls zur Diagnose einer ausgeprägteren Pankreatitis geeignet. Die Computertomographie hat eine gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer mittelgradig bis schweren chronischen Pankreatitis. Die meisten Komplikationen der chronischen Pankreatitis können damit dargestellt werden und neoplastische Veränderungen über 1 cm Durchmesser sind darstellbar.

Veränderungen des Pankreasgangsystems, die bereits im Anfangsstadium einer chronischen Pankreatitis auftreten, sind mittels ERCP darstellbar. Auch die MRCP stellt den Ductus pancreaticus dar, Gangveränderungen in den kleineren Ästen des Hauptganges sind allerdings nicht optimal beurteilbar, sodaß Frühstadien der chronischen Pankreatitis nicht immer verlässlich diagnostizierbar sind. Bei der MRCP könnten sich in Zukunft erweiterte Diagnosemöglichkeiten durch funktionell-dynamische Untersuchungsmethoden, so zum Beispiel nach Applikation von Sekretin, ergeben.

Die Endosonographie erlaubt eine hohe Auflösung der Pankreasstrukturen, sodaß Läsionen bis zu 1 mm Durchmesser erkennbar sind, die im selben Untersuchungsgang auch ultraschallgezielt biopsiert werden können. Mit zunehmender Erfahrung mit dieser Technik kann die Endosonographie unter Umständen zum klinischen Goldstandard der Frühdiagnose einer chronischen Pankreatitis werden, derzeit fehlen jedoch noch allgemein anerkannte Kriterien. Auch ist derzeit die Variabilität der Befunde zwischen den Untersuchern noch ein Problem, das gerade bei Frühformen der chronischen Pankreatitis relevant wird.

Verschiedene Spezialuntersuchungen dienen dazu, pankreatische Rundherde, wie sie im Rahmen von chronischen Entzündungen als „pseudotumoröse Pankreatitis“ auftreten können, von **Karzinomen des Pankreas** abzugrenzen; dazu können neben der Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA19-9) auch die Endosonographie-gezielte Feinnadelbiopsie, die Gewebentnahme im Rahmen der ERCP, sowie die Bestimmung von k-ras, p53 und Telomerase sowie das PET gehören. Speziell zu den Tumormarkern muß erläutert werden, daß sie sich für ein Screening nicht eignen und daß auch die differentialdiagnostische Aussagekraft des diesbezüglich sensitivsten Tumormarkers CA 19-9 erst bei Werten über 200 U/ml als beweisend anzusehen ist. Erhöhte Tumorwerte können sich auch bei benignen Pankreaserkrankungen finden [11].

In der nächsten Ausgabe des Journals wird der zweite Teil der dreiteiligen Artikelserie mit dem Inhalt „Behandlung der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz: Diät und Medikamente“ veröffentlicht werden.

Literatur:

1. Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis. Asia-Pacific consensus report. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 508–18.
2. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682–707.
3. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest Endoscopy 2002; 65: S226–S230.

4. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256–70.
5. Papachristou GI, Whitcomb DC. Etiopathogenesis of chronic pancreatitis: a genetic disease with some precipitating factors? In: Dominguez-Munoz JE (ed). *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell, Malden, MA, USA 2005; 192–200.
6. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
7. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813–5.
8. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14–5.
9. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829–45.
10. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949–60.
11. Hammer HF, Krejs GJ. Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29: 251–3.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)