

30.6 Allgemeine Pathophysiologie des Pankreas

30.6.1 Angeborene Fehlbildungen

► **Pancreas divisum.** Beim Pancreas divisum, mit etwa 5% die häufigste kongenitale Anomalie, wird das Pankreassekret wegen der fehlenden Verschmelzung von dorsaler und ventraler Ganganlage größtenteils über den dorsalen Ganganteil und die im Vergleich zur Hauptpapille kleinere Nebenpapille (Papilla duodeni minor) drainiert. Folge kann eine relative Abflussbehinderung des Pankreassekrets mit Druckerhöhung in diesem Gangsystem sein [29]. Dies wird von einigen Autoren als Ursache für die bei dieser Anomalie vorkommenden Oberbauchschmerzen mit intermittierenden oder persistierenden Lipase- und Amylaseerhöhungen im Serum und rezidivierenden akuten Pankreatitiden angesehen.

► **Pancreas anulare.** Das Pancreas anulare ist eine seltene angeborene Fehlbildung, bei der die Pars descendens duodeni von einem Drüsenanteil ringförmig umschlossen wird und dadurch mehr oder minder obstruiert werden kann.

30.6.2 Pankreatitis

Einteilung der Pankreatitiden

► **Akute Pankreatitis.** Die akute Pankreatitis unterscheidet sich von der chronischen dadurch, dass sie nach Ausschaltung der auslösenden Ursache und aufgetretener Komplikationen in der Regel klinisch, funktionell und morphologisch ausheilt [42]. Morphologische Defekte können zwar zurückbleiben, ein Übergang in die chronische Verlaufsform ist jedoch selten.

► **Chronische Pankreatitis.** Die morphologischen Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis sind irreversibel und meistens progressiv und führen dadurch zu einer fortschreitenden Einschränkung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Die chronische Pankreatitis verläuft in der Regel mit akuten Schüben. Diese können sich im Anfangsstadium der Erkrankung ebenso schwer manifestieren wie eine akute Pankreatitis, nehmen aber im weiteren Verlauf aufgrund des progressiven Parenchymverlusts des Organs an Intensität ab.

► **Obstruktive chronische Pankreatitis.** Als morphologische Sonderform wird die obstruktive chronische Pankreatitis abgegrenzt, bei der sich morphologische und funktionelle Veränderungen nach Beseitigung der Abflussbehinderung zurückbilden können.

Akute Pankreatitis

Merke

Pathogenetisch basiert diese akute entzündlichen Erkrankung auf der Aktivierung der Verdauungsenzyme in den Azinuszellen (► Abb. 30.3) [51].

Die auslösenden Ursachen werden zusammen mit den ätiologischen Faktoren dargestellt (Kap. 30.7).

Protektive Faktoren

Um eine intrapancreatische Enzymaktivierung in den Azinuszellen und eine Autodigestion zu verhindern, verfügt das Pankreas über protektive Faktoren (S. 1000). Speziell anzuführen sind die Synthese der proteolytischen Enzyme und der Phospholipase A₂ als inaktive Vorstufen, die Isolierung der Enzyme vom Zytosol durch Membranen und die Bereitstellung eines sekretorischen Trypsininhibitors, der in den Azinuszellen gemeinsam mit den Enzymen synthetisiert und mit diesen transportiert, in den Zymogengranula gespeichert und sezerniert wird [70].

► **Plasmatische Proteaseinhibitoren.** Unter pathophysiologischen Bedingungen reicht der sekretorische Trypsininhibitor nicht aus, um eine Aktivierung und Freisetzung der Enzyme zu verhindern. In diesem Fall sind plasmatische Proteaseinhibitoren von geringer Spezifität wie das α_2 -Makroglobulin und der α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 -Antitrypsin) für die Inaktivierung der freigesetzten Proteasen und damit für die Prävention von Gewebeschädigenden und systemischen Wirkungen der Enzyme von besonderer Bedeutung.

Intrapankreatische Aktivierung der Verdauungsenzyme

► **Aktive Enzyme.** Die Lipase ist das einzige der pathophysiologisch relevanten Enzyme, das in aktiver Form synthetisiert wird. Die Zymogene (Proteasen, Phospholipase A₂) können jedoch bereits durch geringe Mengen von Trypsin aktiviert werden.

► **Kathepsin B.** Unter pathophysiologischen Bedingungen ist eine Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch das lysosomale Enzym Kathepsin B in den Azinuszellen möglich, da bei experimenteller Pankreatitis noch vor dem Auftreten von biochemischen oder morphologischen Veränderungen Pankreasenzyme zusammen mit Kathepsin B in zytoplasmatischen Vakuolen nachgewiesen werden konnten (Co-Lokalisations-Phänomen). Synchron mit diesem Phänomen wird eine Aktivierung von Trypsinogen beobachtet, die in vitro durch Zugabe eines

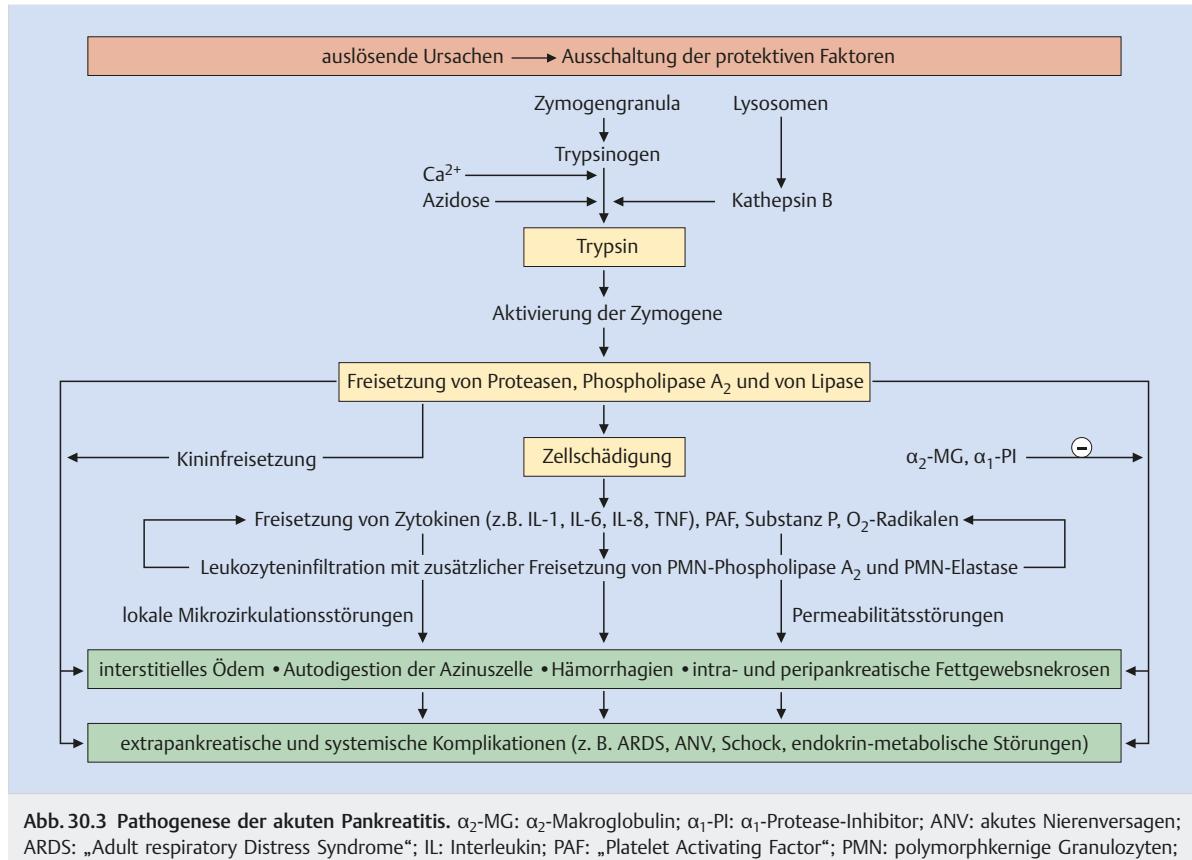


Abb. 30.3 Pathogenese der akuten Pankreatitis. $\alpha_2\text{-MG}$: α_2 -Makroglobulin; $\alpha_1\text{-PI}$: α_1 -Protease-Inhibitor; ANV: akutes Nierenversagen; ARDS: „Adult respiratory Distress Syndrome“; IL: Interleukin; PAF: „Platelet Activating Factor“; PMN: polymorphe Granulozyten; TNF: Tumornekrosefaktor; -: Hemmung der Proteasen durch Komplexbildung.

spezifischen Kathepsin-B-Inhibitors verhindert werden konnte [51].

► **Autokatalytische Aktivierung von Trypsin.** Unter bestimmten Bedingungen – saure pH-Werte, dadurch reduzierte Bindung von Trypsin an den sekretorischen Trypsininhistor, Anwesenheit von Ca^{2+} – ist auch eine autokatalytische Aktivierung von Trypsin in den Azinuszellen anzunehmen (z. B. bei Azidose).

Wirkungen der freigesetzten Pankreasenzyme, Entzündungsparameter und vasoaktiven Substanzen

► **Entzündungsmediatoren und -prozess.** Durch die Freisetzung der aktiven Enzyme aus den Vakuolen in das Zytosol wird eine Zellschädigung mit nachfolgender Freisetzung von Entzündungsmediatoren – Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, Tumornekrosefaktor), PAF („Platelet Activating Factor“), O_2 -Radikale und Substanz P – initiiert [51], [60] (► Abb. 30.3).

• **Interstitielles Ödem und Entzündung:** Der Übertritt von Enzymen und Entzündungsmediatoren in das Interstitium wird durch die erhöhte Permeabilität erleicht-

tert. Ein interstitielles Ödem und eine interstitielle Entzündung sind die Folge.

- **Parenchymenschädigung:** Wenn der entzündliche Prozess nicht in diesem Stadium beherrscht werden kann (z. B. durch Apoptose, antiinflammatorische Faktoren wie IL-10 und Proteaseinhibitoren), kommt es zu einem schweren Krankheitsverlauf [60]. Eine Leukozyteninfiltration mit weiterer Freisetzung von Entzündungsmediatoren und PMN (polymorphe Granulozyten), Phospholipase A₂ und PMN-Elastase führt zu einer erheblichen Zunahme des Entzündungsprozesses mit Störungen der Mikrozirkulation und der Gefäßpermeabilität und zur Gewebeschädigung.

- **Extrapancreatische Organkomplikationen:** Darüber hinaus sind die Entzündungsmediatoren und Enzyme – zusammen mit den Pankreasenzymen und deren systemischen Wirkungen (z. B. Kininfreisetzung) – aber auch für extrapancreatische Organkomplikationen (v. a. ARDS: „Acute Respiratory Distress Syndrome“, akutes Nierenversagen) und systemische Komplikationen (z. B. Hypovolämie, Schock, Störungen der Blutgerinnung) größtenteils mitverantwortlich [37], [51], [70] (► Abb. 30.3).

► **Verdauungsenzyme.** Für die akute Pankreatitis charakteristisch sind intra- und peripankreatische Fettgewebsnekrosen, Parenchymnekrosen und Hämmorrhagen, die unter den beschriebenen pathophysiologischen Bedingungen durch die Verdauungsenzyme verursacht werden. Die bei der Spaltung von Triglyzeriden (durch Lipase) und Phospholipiden (durch Phospholipase A₂) freigesetzten freien Fettsäuren und Lysophosphatide (v.a. Lysolecithin) sind zytotoxisch und führen ihrerseits zu einer weiteren Gewebeschädigung und zu Mikrozirkulationsstörungen [37]. Aus den Parenchymnekrosen können sich Pseudozysten entwickeln, wenn eine Verbindung zu größeren Pankreasgängen besteht.

► **Proteaseinhibitoren.** Bei schwerem Verlauf nimmt die Serumkonzentration der Proteaseinhibitoren (z.B. von α_2 -Makroglobulin) ab und die Clearance der Proteaseinhibitor-Enzym-Komplexe ist vermindert [70]. Somit ist die schädigende Wirkung der Pankreasenzyme nicht auf das Pankreas und das peripankreatische Fettgewebe beschränkt. α_2 -Makroglobulin gebundene Proteasen verfügen über eine proteolytische Restaktivität gegenüber kleineren Peptiden wie Parathormon, Vasopressin oder Proinsulin, wodurch die bei akuter Pankreatitis zu beobachtenden endokrin-metabolischen Störungen teilweise erklärt werden können [37]. So kann für die bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis zu beobachtende Hypokalämie ursächlich eine Erniedrigung der PTH-Spiegel (PTH: Parathormon) angeführt werden, da im Serum dieser Patienten neben den erniedrigten PTH-Konzentrationen auch eine proteolytische Aktivität gegenüber PTH nachweisbar war [11].

► **Infizierte Nekrosen.** Während im Gastrointestinaltrakt normalerweise eine Translokation von Bakterien in die systemische Zirkulation durch eine komplexe Barriere aus immunologischen, bakteriologischen und morphologischen Komponenten verhindert wird, kann es im Verlauf einer akuten Pankreatitis durch Störung dieser Barriere zu einer bakteriellen Translokation kommen, die zu einer lokalen und systemischen Infektion führen kann [56]. Insbesondere im Verlauf der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis kann eine bakterielle Infektion von nekrotischen Bezirken auftreten. Bakteriell infizierte Nekrosen werden bei ausgedehnten Nekrosen und mit zunehmender Krankheitsdauer häufiger beobachtet. Da das Bakterienspektrum dem der Darmflora ähnlich ist, wird v.a. eine Einwanderung der Bakterien über das Koloangium angenommen [24].

Infizierte Nekrosen können zur Sepsis und zu septischen Komplikationen führen. Im Vergleich zu Patienten mit sterilen Nekrosen werden bei Patienten mit infizierten Nekrosen häufiger systemische Komplikationen (z.B. ARDS) und eine deutlich höhere Letalität beobachtet [22]. Der Zusammenbruch der intestinalen Barriere wird als Folge einer Ischämie durch Hypovolämie und eines pankreatitisinduzierten arteriovenösen Shunting angesehen [1].

Chronische Pankreatitis



Merke

Von der obstruktiven chronischen Pankreatitis abgesehen (Kap. 30.7), sind die bei chronischer Pankreatitis nachweisbaren pathologisch anatomischen Veränderungen – trotz unterschiedlicher Ätiologie – einheitlich. Im Mittelpunkt stehen Parenchymverlust und Fibrose.

Pathogenesehypthesen

Einzelne Pathogeneseschritte sind zwar bekannt, da aber geeignete experimentelle Modelle fehlen, bleiben Ausgangspunkt und Reihenfolge hypothetisch [61]. Die pathogenetischen Vorstellungen stützen sich auf funktionelle, morphologische und ultrastrukturelle Veränderungen, die bei der durch Alkoholabusus induzierten chronischen Pankreatitis (der weitaus häufigsten ätiologischen Ursache) nachgewiesen wurden. Die einzelnen Hypothesen schließen sich gegenseitig nicht aus, sie dürfen sich vielmehr ergänzen [2], [27], [42].

► **Obstruktionshypothese.** Nach der Obstruktionshypothese [52] stellt die Ausfällung von Proteinen und Kalziumcarbonat in den Lumina der Azini und in den Canaliculi mit Bildung von Protein-Kalk-Pfröpfen und Obstruktion den Ausgangspunkt der Pathogenese dar. Durch den mechanischen Reiz sollen Druckatrophie und Fibrose initiiert werden.

• **Ausfällung von Proteinen:** Die bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus im Pankreassekret zu beobachtenden Veränderungen (Abnahme des Sekretionsvolumens und der Bikarbonatkonzentration, Anstieg der Proteinkonzentration, Zunahme der Viskosität) können die Ausfällung von Proteinen begünstigen [27], [42]. Da das mit den Enzymen in das Pankreassekret abgegebene, aus Zymogengranula-Membranen stammende Glykoprotein 2 (GP2) durch hohe Bikarbonatkonzentrationen in Lösung gehalten wird, könnten die verminderten Bikarbonatkonzentrationen die Ausfällung dieses Proteins, das einen Bestandteil der Proteinpräzipitate bildet, zudem erleichtern [2].

• **Ausfällung von Kalziumcarbonat:** Unter physiologischen Bedingungen wird die Ausfällung von Ca²⁺ im kalziumübersättigten Pankreassekret durch Lithostatin verhindert. Die bei Alkoholkranken mit und ohne chronische Pankreatitis nachweisbaren erniedrigten Lithostatin- und erhöhten Kalziumkonzentrationen können deshalb eine Ausfällung von Kalziumcarbonat bewirken. Von den aus der Spaltung von Lithostatin durch Trypsin resultierenden beiden Peptiden hat das kurze, N-terminale Peptid (LH1) noch eine geringe kristallisationshemmende Wirkung, während das lange C-terminale LH2 polymerisiert und lange Fibrillen bildet. Dabei ist es bemerkenswert, dass LH2, zusammen mit GP2, ein essenzieller Bestandteil der Proteinpräzipitate ist [54].

► **Nekrose-Fibrose-Hypothese.** Bei der Nekrose-Fibrose-Hypothese werden fokale Fettgewebs- und Parenchymnekrosen mit nachfolgender Fibrose an den Anfang der Pathogenese gestellt. Diese könnten – wie die Auslösung von akuten Schüben – ebenfalls durch sekretorische Veränderungen mitbegünstigt werden (erhöhte Enzym- und Kalziumkonzentrationen, relative Erniedrigung des sekretorischen Trypsininhitors). Darüber hinaus dürften hierbei ultrastrukturelle, auf den zytotoxischen Effekt von Alkohol und seinem Metaboliten Acetaldehyd bezogene Azinuszellveränderungen und möglicherweise auch eine Störung der hepatischen Detoxifizierung mit Ausbildung von O₂-Radikalen (Detoxifikationshypothese) eine Rolle spielen.

► **Toxisch-metabolische Hypothese.** Auf einem direkten zytotoxischen Effekt basiert auch die toxisch-metabolische Hypothese, nach der eine fettige Degeneration der Azinuszellen mit periazinärer Fibrose den Ausgangspunkt der Pathogenese bildet, gefolgt von Zellnekrosen und zunehmender Fibrose und dem Auftreten von Protein-Kalk-Pfropfen.

► **Genetische Disposition.** Da nur ein kleiner Teil der Personen mit chronischem Alkoholabusus an einer chronischen Pankreatitis erkrankt, wird zusätzlich eine genetische Disposition erwogen (Kap. 30.7).

Schmerzen

Oberbauchschmerzen treten bei chronischer Pankreatitis nicht nur während der akuten Schübe, sondern in der Regel auch im schubfreien Intervall auf.

► **Pankreatische Ursachen.** Folgende Ursachen kommen infrage:

- Druckerhöhungen im Pankreasgangsystem und im Gewebe, bedingt durch einen **Sekretrückstau** infolge von Stenosen, Konkrementen oder Pseudozysten [16].
- Die an intrapankreatischen Nerven nachgewiesene **Schädigung des Perineuriums** führt über eine Störung der Barrierenfunktion zu einer Durchlässigkeit gegenüber den an der Schmerzvermittlung beteiligten peptidergen Neurotransmittern Substanz P und „Calcitonin-Gene-related Peptide“ und löst dadurch Schmerzen aus [8], [12]. Alkoholabstinenz kann eine Besserung der Schmerzsymptomatik bewirken.

► **Extrapankreatische Schmerzursachen.** Extrapankreatische Schmerzursachen können sein:

- Kompression von Nachbarorganen durch entzündliche Organvergrößerung oder Pseudozysten
- Meteorismus bei Maldigestion
- im fortgeschrittenen Stadium Motilitätsstörungen oder eine bakterielle Überwucherung infolge einer diabetischen Neurogastroenteropathie

Pankreasinsuffizienz

► **Malnutrition.** Die häufig zu beobachtende Gewichtsabnahme ist im Anfangsstadium der Erkrankung auf eine Malnutrition, bedingt durch Schmerzen, Nahrungsintoleranz und Erbrechen, zu beziehen.

► **Maldigestion.** Erst im weiteren Verlauf kommt es zur klinisch manifesten Maldigestion. Die schwerwiegendste Konsequenz ist die Steatorrhö mit sekundärer Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen und Kalzium. Das wasserlösliche Vitamin B₁₂ wird bei exokriner Pankreasinsuffizienz ebenfalls vermindert resorbiert.

30.7 Spezielle Pathophysiologie des Pankreas

30.7.1 Pankreatitis

Akute Pankreatitis



Merke

In 70–80 % der akuten Pankreatitiden liegt eine milde, „ödematöse“ Verlaufsform mit einer Letalität von weniger als 1 % vor. Die schwere Verlaufsform (Letalität 15–20 %) ist durch peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrosen, Parenchymnekrosen und Hämorrhagien gekennzeichnet [22].

Für Verlauf und Prognose entscheidend sind der Umfang der Parenchym- und Fettgewebsnekrosen, ihre bakterielle Kontamination und das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen (z. B. ARDS) (Kap. 30.6).

Ätiologie

Die wesentlichen ätiologischen Faktoren sind in ► Tab. 30.3 zusammengestellt. Ganz im Vordergrund (> 50 %) stehen Cholelithiasis und Mikrolithiasis (Sludge). Letztere kann bei 75 % der Patienten nachgewiesen werden, die früher einer idiopathischen Form zugeordnet worden sind [46]. Chronischer Alkoholkonsum kann mitunter auch eine akute Pankreatitis auslösen. In der Regel sind es jedoch akute Schübe einer chronischen Pankreatitis (S. 1004).

► **Druckanstieg im Pankreasgangsystem.** Durch Obstruktion der Papille infolge von Konkrementen wie auch von Sludge kann eine akute Pankreatitis ausgelöst werden. Eine vorübergehende Obstruktion mit anschließender Steinpassage ins Duodenum ist hierfür ausreichend. Bei über 90 % der Patienten mit biliärer Pankreatitis konnten Konkremeante in den Fäzes nachgewiesen werden.