

DE OPERATIEVE BEHANDELING  
VAN PANCREATITIS



# DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN PANCREATITIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DECANEN  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP  
WOENSDAG 10 JUNI 1981 DES NAMIDDAGS  
TE 2.00 UUR

DOOR

WILLEM FREDERIK EGGINK

Geboren te Leiden

PROMOTOREN: PROF. DR. D. L. WESTBROEK, PROF. DR. H. VAN HOUTEN  
CO-REFERENT: PROF. J. H. P. WILSON

*Aan Liesbeth, Diederik en Merel  
en aan mijn ouders*

## VERANTWOORDING

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Algemene Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Prof. Dr. D. L. Westbroek ben ik veel dank verschuldigd. Zonder zijn rustige en stimulerende wijze van begeleiden zou zowel inhoudelijk als redactioneel dit werk niet tot stand gekomen zijn.

Prof. Dr. H. van Houten heeft als oude rot in het vak bij de warwinkel van operatieve behandelingsmogelijkheden vele kritische kanttekeningen geplaatst en daarmee veel bijgedragen tot een verdieping van mijn eigen gedachtengang over dit onderwerp.

Prof. J. H. P. Wilson ben ik veel dank verschuldigd voor alle tijd en energie die hij besteed heeft aan dit proefschrift.

Dr. H. Obertop heeft op zijn bekende enthousiaste en praktische wijze het gehele manuscript in een razend tempo doorgewerkt en vele waardevolle adviezen gegeven.

Dank voor de vele adviezen en de aantekeningen van Dr. F. L. R. Bauer, Dr. H. A. Bruining, W. J. van der Ven en Dr. Th. J. M. V. van Vroonhoven.

Tineke Terpstra heeft een belangrijk deel van het manuscript in normaal en hopelijk voor iedereen begrijpelijk Nederlands weten om te zetten.

Dank aan de collegae-assistenten die bereid waren een gedeelte van mijn werk over te nemen. Vooral W. R. van Rooyen moet hier genoemd worden.

Jacqueline Aukes, Brigitte van Es, Lenie Hopman en Loes Ouwehand dank voor het vele typewerk.

Dank aan Mej. W. van Gelder die altijd bereid is om vervelende klussen op te knappen.

A. Spies is wekenlang met de statistische bewerkingen bezig geweest. Uiteindelijk was er zelfs met enig goochelwerk geen significantie uit te halen.

Het moet gezegd worden dat het aan Vader Groen te danken is dat de doorvoering van het grootkapitaal naar het kleinkapitaal zich uitsluitend tot het boekje heeft weten te beperken en zich niet uitstreckte tot onze bankrekening.

J. J. Groen dank voor de vriendelijke en efficiënte hulp bij het tot stand komen van het drukwerk.

Hans van Oosterom dank voor het ontwerpen van het omslag.

Tenslotte dank aan Liesbeth voor haar enthousiasme voor alles wat met het proefschrift te maken had.

## VOORWOORD

Over de operatieve behandeling van zowel de acute haemorrhagische necrotiserende pancreatitis (A.H.N.P.) als de chronische pancreatitis bestaan nog verschillende opvattingen. Hoewel het twee duidelijk verschillende ziektebeelden van hetzelfde orgaan zijn, hebben ze gemeen, dat de conservatieve therapie veelal faalt en dat nog steeds gezocht wordt naar de juiste indicatie en soort operatie.

Op de chirurgische afdeling van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt in Rotterdam werd enige jaren geleden gekozen voor een vrij agressieve operatieve benadering van deze beide ziektebeelden. In dit proefschrift zal van de resultaten van deze benadering verslag gedaan worden.

De acute haemorrhagische necrotiserende pancreatitis (A.H.N.P.) en de chronische pancreatitis zijn zoals gezegd, ondanks mogelijke overeenkomsten in de oorzaken van het ontstaan, de pathofysiologie en de klinische symptomatologie, twee los van elkaar staande ziektebeelden. Met name is de problematiek die optreedt bij zowel de diagnostiek als de behandeling zo totaal verschillend, dat het omwille van de duidelijkheid verstandig leek om beide ziektebeelden in een afzonderlijk deel van dit proefschrift te bespreken.

Zo worden in hoofdstuk 1 t/m 5 de diagnostiek en de mogelijke behandelingen van A.H.N.P. aan de hand van eigen ervaringen en literatuurgegevens besproken. De bespreking spitst zich toe zowel op een vroegtijdige differentiatie tussen acute oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. als op het feit dat het niet bekend is of, en zo ja hoe, een oedemateuze pancreatitis kan overgaan in een A.H.N.P. Verder komen verschillen van inzicht ter sprake omtrent de keuze van de operatieve behandeling en het tijdstip waarop deze operatieve behandeling het beste kan plaats vinden.

In hoofdstuk 6 t/m 9 worden de diagnostiek en de mogelijke behandelingen van chronische pancreatitis aan de hand van eigen ervaringen en literatuurgegevens besproken. Bij chronische pancreatitispatiënten is, in tegenstelling tot bij de A.H.N.P., een veel uitgebreider diagnostiek noodzakelijk zowel naar de lokalisatie van de afwijkingen als naar de aanwezigheid van een exocriene of endocriene pancreasinsufficiëntie. De problemen bij de behandeling worden vooral veroorzaakt door persisterende pijn en gewichtsverlies.

Het feit dat persisterend alcoholisme het resultaat van welke operatie dan ook ongunstig beïnvloedt, en de postoperatief optredende exocriene en endocriene insufficiënties, maakt de indicatie stelling tot ablatieve chirurgie zeer moeilijk.

Tenslotte worden in een gezamenlijke samenvatting (hoofdstuk 10) de conclusies van zowel de A.H.N.P.-patiënten als de chronische pancreatitispatiënten, die door ons operatief werden behandeld, naar voren gebracht.





# INHOUD

## VERANTWOORDING

## VOORWOORD

<b>Deel 1.</b>	<b>DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN ACUTE HAEMORRHAGISCHE NECROTISERENDE PANCREATITIS</b>	
<b>1.</b>	<b>INLEIDING EN VRAAGSTELLING</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>LITERATUUROVERZICHT</b>	<b>5</b>
<b>2.1.</b>	<b>Etiologie van acute pancreatitis</b>	<b>5</b>
2.1.1	Galblaas- of galwegafwijkingen	6
2.1.2.	Alcohol	6
2.1.3.	Postoperatief	7
2.1.4.	Hyperlipidaemie	8
2.1.5.	Hyperparathyreoidie	8
2.1.6.	Medicamenten	8
2.1.7.	Endoscopische Retrograde Cholangio- pancreaticografie	8
2.1.8.	Infecties en toxinen	9
<b>2.2.</b>	<b>Pathofysiologie van acute pancreatitis</b>	<b>9</b>
<b>2.3.</b>	<b>Kliniek</b>	<b>11</b>
2.3.1.	Diagnose van acute pancreatitis	11
2.3.2.	Ernst van de pancreatitis	12
2.3.3.	Complicaties van acute pancreatitis	14
2.3.3.1.	Hypovolaemie	14
2.3.3.2.	Nierinsufficiëntie	15
2.3.3.3.	Respiratoire insufficiëntie	15
2.3.3.4.	Leverinsufficiëntie	15
2.3.3.5.	Stollingsstoornissen	16
2.3.3.6.	Gastro-intestinale bloedingen	16
2.3.3.7.	Sepsis	16
<b>2.4.</b>	<b>Therapie</b>	<b>16</b>
2.4.1.	Conservatieve behandeling	16
2.4.2.	Operatieve behandeling	18
2.4.2.1.	Peritoneale lavage	18
2.4.2.2.	Triple-ostomie en drainage	19
2.4.2.3.	Exerese van de pancreasnecrose	21
2.4.2.3.1.	De uitbreidheid van de pancreasnecrose	21

2.4.2.3.2.	De uitgebreidheid van de pancreasnecrose en de tijdsduur van de klachten	22
2.4.2.3.3.	De uitgebreidheid van de necrose en de mortaliteit	23
2.4.2.3.4.	Bepaling van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose tijdens laparotomie	23
2.4.2.4.	Pacreasresectie	24
2.4.2.4.1.	Pancreasresectie bij een totale pancreasnecrose	24
2.4.2.4.2.	Pancreasresectie bij een segmentale pancreasnecrose	24
2.4.2.4.3.	Het optimale tijdstip voor operatie	25
2.4.3.	Complicaties van pancreasnecrose	26
2.4.3.1.	Pancreasabces	26
2.4.3.2.	Pseudocyste van de pancreas	26
<b>3.</b>	<b>EIGEN ONDERZOEK</b>	28
<b>3.1.</b>	<b>Parameters voor de ernst van de pancreatitis</b>	28
<b>3.2.</b>	<b>Patiënten met een A.H.N.P.</b>	29
<b>3.3.</b>	<b>Etiologie</b>	29
<b>3.4.</b>	<b>Analyse van parameters</b>	30
3.4.1.	Parameters en mortaliteit	30
3.4.2.	Het tijdsverloop sinds het ontstaan van de klachten en klinische, haematologische en biochemische parameters	32
<b>3.5.</b>	<b>De chirurgische behandeling</b>	34
3.5.1.	Verschillende toegepaste operatieve behandelingen	34
3.5.1.1.	Geen therapie	34
3.5.1.2.	Triple-ostomie en drainage van het pancreasgebied	34
3.5.1.3.	Drainage en necrotomie	34
3.5.1.4.	Peritoneale spoeling	35
3.5.1.5.	Subtotale pancreatectomie	35
3.5.1.6.	Totale pancreatectomie	35
3.5.2.	De chirurgische techniek bij een subtotale pancreasresectie	35
3.5.3.	Operatiegegevens	36
3.5.3.1.	Operatieve behandeling en mortaliteit	36
3.5.3.2.	Peroperatieve bevindingen	37
3.5.3.2.1.	Uitgebreidheid van de necrose	37
3.5.3.2.2.	Galblaas(weg)afwijkingen	38
<b>3.6.</b>	<b>Pre- en postoperatieve gegevens en complicaties</b>	39
3.6.1.	Nierinsufficiëntie	39
3.6.1.1.	Vóórkomen van nierinsufficiëntie	39
3.6.1.2.	Oorzaken van nierinsufficiëntie	40
3.6.1.3.	Samenvatting en conclusie	44
3.6.2.	Sepsis en toxiciteit	44
3.6.3.	Pre- en postoperatieve respiratoire insufficiëntie	45
3.6.4.	Multiple Organ Failure	47

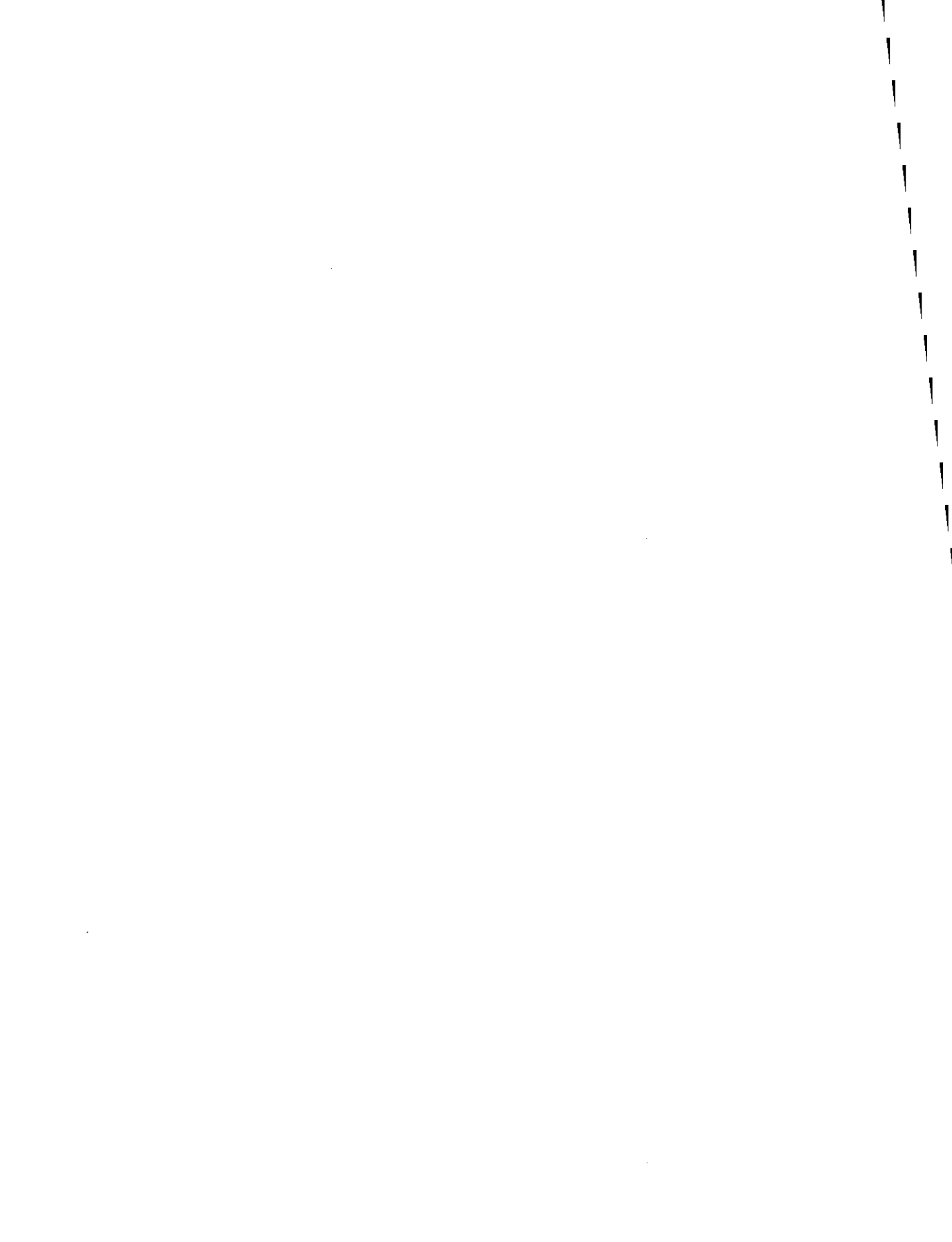
3.6.5.	Doodsoorzaken	48
3.6.6.	De patiënten die in leven bleven	48
4.	<b>BESPREKING</b>	50
5.	<b>CONCLUSIES</b>	55
	<b>LITERATUURLIJST</b>	57

**DEEL 2. DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN CHRONISCHE PANCREATITIS**

6.	<b>INLEIDING EN VRAAGSTELLING</b>	65
7.	<b>LITERATUUROVERZICHT</b>	67
7.1.	<b>Etiologie van chronische pancreatitis</b>	67
7.1.1.	Alcohol als oorzaak van chronische pancreatitis	67
7.1.2.	Idiopathische pancreatitis	68
7.1.3.	Galstenen	68
7.1.4.	Voedingsdeficiënties	68
7.1.5.	Zeldzame oorzaken	68
7.2.	<b>Histologische afwijkingen bij chronische pancreatitis</b>	68
7.3.	<b>Klinische verschijnselen bij chronische pancreatitis</b>	69
7.3.1.	Pijn	69
7.3.2.	Gewichtsverlies	69
7.3.3.	Steatorrhoe	70
7.3.4.	Creatorrhoe	70
7.3.5.	Diabetes mellitus	70
7.3.6.	Exacerbatie van chronische pancreatitis	70
7.4.	<b>Diagnostiek van chronische pancreatitis</b>	71
7.4.1.	Röntgenologische onderzoeken	71
7.4.1.1.	Buikoverzichtfoto's	71
7.4.1.2.	Röntgencontrastonderzoek	71
7.4.1.3.	Echografie	71
7.4.1.4.	Endoscopische Retrograde Cholangio-pancreaticografie (E.R.C.P.)	71
7.4.1.5.	Angiografie	73
7.4.2.	De exocriene pancreasfunctie	76
7.4.2.1.	Het faecesonderzoek bij chronische pancreatitis	76
7.4.2.2.	De secretine-C.C.K. test	76
7.5.	<b>De niet operatieve behandeling van chronische pancreatitis</b>	77

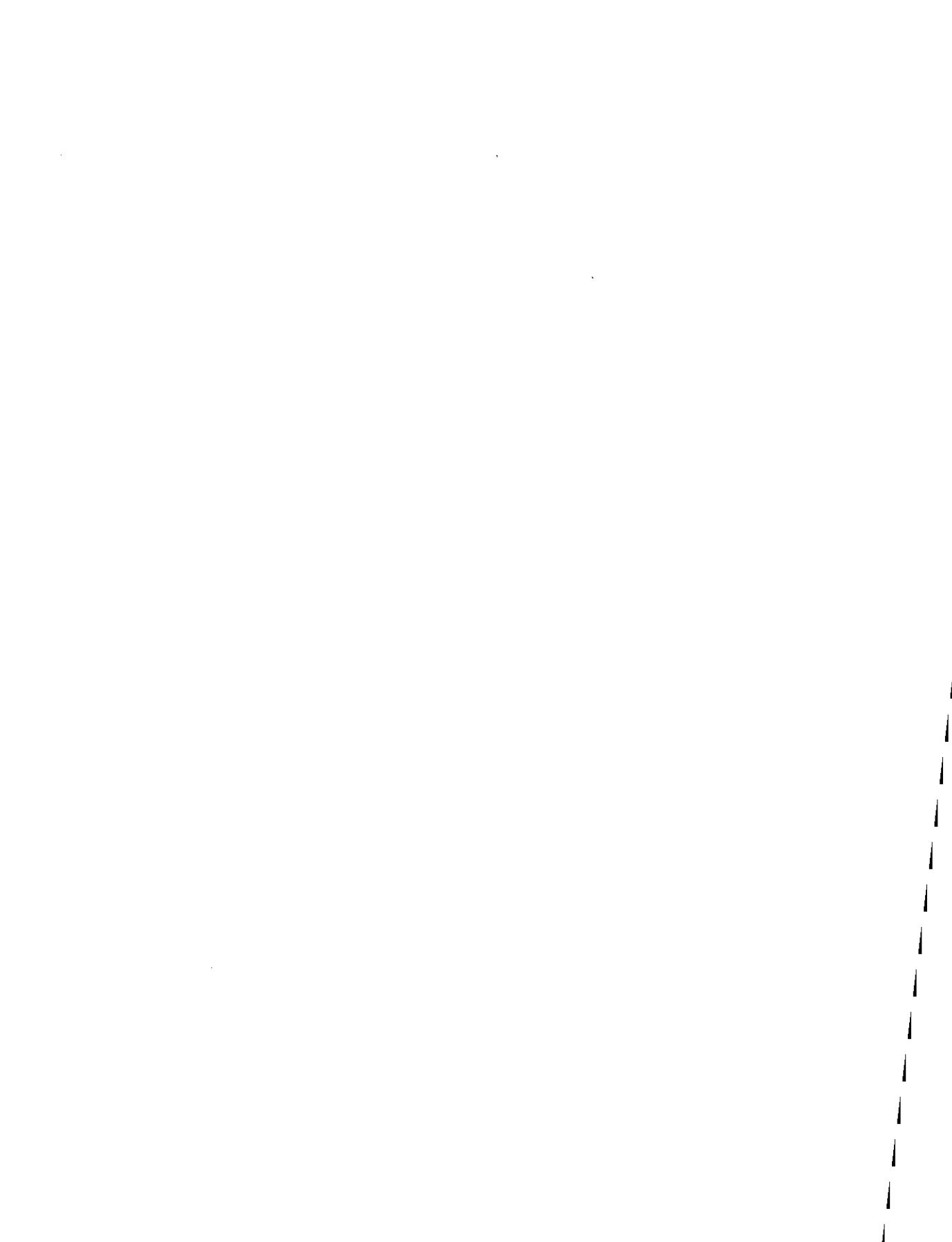
<b>7.6.</b>	<b>De operatieve behandeling van chronische pancreatitis</b>	77
7.6.1.	Algemeen	77
7.6.2.	Operatie-indicaties	78
7.6.3.	De pancreasresectie	79
7.6.3.1.	Pancreaticoduodenectomie of distale pancreatectomie?	79
7.6.3.2.	De chirurgische techniek bij pancreaticoduodenectomie	80
7.6.3.3.	De chirurgische techniek bij een 95% distale pancreatectomie	80
7.6.3.4.	Bespreking van het effect van de verschillende resecties op pijn, op de morbiditeit en de mortaliteit en op de exocriene en endocriene pancreasfunctie	82
7.6.4.	Drainagetherapie van chronische pancreatitis	85
7.6.4.1.	De caudale pancreaticojejunostomie	86
7.6.4.2.	De longitudinale (laterale) pancreaticojejunostomie	86
7.6.4.3.	Bespreking van het effect op pijn, de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit en postoperatieve pancreasinsufficiëntie van drainagetherapieën	87
<b>8.</b>	<b>EIGEN PATIËNTENMATERIAAL</b>	89
<b>8.1</b>	<b>Algemene gegevens en mogelijke etiologie</b>	89
8.1.1.	Leeftijd, geslacht en duur van de klachten	89
8.1.2.	Mogelijke etiologische momenten bij het ontstaan van chronische pancreatitis bij de 31 patiënten	89
8.1.3.	De duur van de klachten	89
8.1.4.	De preoperatieve klachten	90
8.1.5.	Het aantal ziekenhuisopnamen	91
8.1.6.	Het aantal operaties	91
<b>8.2.</b>	<b>Diagnose</b>	92
8.2.1.	Laboratoriumonderzoek	92
8.2.2.	Preoperatieve exocriene en endocriene stoornissen	92
8.2.3.	Preoperatief röntgenonderzoek	93
8.2.3.1.	Het röntgenologisch buikoverzicht	93
8.2.3.2.	De hypotone duodenografie en het I.V.C.	94
8.2.3.3.	De Endoscopische Retrograde Cholangio-pancreaticografie (E.R.C.P.)	94
8.2.3.4.	Angiografie van de truncus coeliacus en arteria mesenterica superior	96
<b>8.3.</b>	<b>Operatieve therapie</b>	96
8.3.1.	De uitgebreidheid van de pancreatectomie	96
8.3.2.	Preoperatieve endocriene en exocriene afwijkingen en de uitgebreidheid van de pancreatectomie	97

8.3.3.	De operatieve morbiditeit en mortaliteit	98
8.3.4.	Histologie van de resectiepreparaten	99
8.3.5.	De gemiddelde lengte van de opnameduur na pancreatectomie	100
<b>8.4.</b>	<b>Follow-up</b>	100
8.4.1.	Follow-up-periode: tot en met 2 maanden postoperatief	100
8.4.1.1.	Endocriene stoornissen in de periode tot en met 2 maanden postoperatief	101
8.4.1.2.	Exocriene stoornissen in de periode tot en met 2 maanden postoperatief	102
8.4.2.	Follow-up-periode: 2 maanden tot 1 jaar postoperatief	102
8.4.2.1.	Resultaten van de verschillende resecties	103
8.4.2.2.	Endocriene stoornissen bij een follow-up op langere termijn	104
8.4.2.3.	Exocriene stoornissen bij een follow-up op langere termijn	105
8.4.2.4.	Persisterend alcoholisme en het operatieresultaat	105
8.4.2.4.1.	Beïnvloeding van het effect op pijn	105
8.4.2.4.2.	De invloed op de reguleerbaarheid van diabetes mellitus	106
<b>9.</b>	<b>BESPREKING VAN HET EIGEN PATIËNTEN-ONDERZOEK TEN OPZICHTE VAN GEGEVENS UIT DE LITERATUUR</b>	107
	<b>LITERATUURLIJST CHRONISCHE PANCREATITIS</b>	113
<b>10.</b>	<b>Samenvatting</b>	
	Deel 1: Acute Haemorrhagische Necrotiserende Pancreatitis (A.H.N.P.)	116
	Deel 2: Chronische pancreatitis	118
	<b>SUMMARY</b>	
	Acute Haemorrhagic Necrotizing Pancreatitis	122
	Chronic Pancreatitis	125
	<b>CURRICULUM VITAE</b>	128



DEEL I

DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN ACUTE  
HAEMORRHAGISCHE NECROTISERENDE  
PANCREATITIS





## INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Onder acute pancreatitis verstaat men in ongeveer 90% van de gevallen een oedemateuze pancreatitis die meestal met een conservatieve therapie een goedaardig verloop heeft. In principe treedt bij een oedemateuze pancreatitis zowel klinisch als morfologisch een volledig herstel op. De mortaliteit bij een acute oedemateuze pancreatitis is 8–12% (Ranson e.a., 1974; Jacobs e.a., 1977). Bij ongeveer 10% van de patiënten met een acute pancreatitis is er echter sprake van een foudroyant en catastrofaal verlopende acute haemorrhagische necrotiserende pancreatitis (A.H.N.P.). De mortaliteit van een A.H.N.P. is bij conservatieve behandeling bijna 100% (Foster en Ziffren, 1962; Jordan en Spjut, 1972) en wordt veroorzaakt door lokale complicaties in en om de pancreas (abces, bloedingen) of systemische complicaties (respiratoire insufficiëntie, nierinsufficiëntie, sepsis). Deze complicaties zijn voor een deel het gevolg van secundaire infectie van het necrotische pancreasweefsel.

Door het verschil in prognose van oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. is een vroegtijdig onderscheid tussen deze twee vormen van belang. Een 100% betrouwbare diagnose 'acute pancreatitis' is vrijwel onmogelijk als gevolg van de variabiliteit in klinische verschijnselen en het ontbreken van specifiek laboratoriumonderzoek. Bovendien ontbreken klinische parameters ter differentiatie tussen een oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P. Zekerheid over het bestaan van A.H.N.P. wordt dan ook alleen verkregen bij een laparotomie. Wel zijn in retrospectieve studies (Ranson e.a., 1974; Ranson e.a., 1976; Jacobs e.a., 1977) parameters gevonden die correleren met de prognose van acute pancreatitis. Specifiek voor een A.H.N.P. zijn deze parameters echter niet.

Uit beschrijvingen van de histologische afwijkingen bij de A.H.N.P. blijkt dat de uitgebreidheid van de necrose, onafhankelijk van de aard, soort of vorm van chirurgische behandeling, bepalend is voor de mortaliteit (Edelmann en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974; Leger e.a., 1978).

In de periode 1960–1970 werd met name in Frankrijk gesuggereerd dat bij een A.H.N.P. alleen een vroegtijdige resectie van de pancreas een secundaire infectie van necrotisch pancreasweefsel (en dus de lokale en systemische complicaties) zou kunnen voorkomen. Deze opvatting werd echter niet algemeen aanvaard en de discussie over de juiste behandeling van A.H.N.P. bleef controversieel. Men vindt voorstanders van een conservatieve behandeling (Condon e.a., 1973; Hallberg en Theve, 1974; Levant e.a., 1974; Trapnell e.a., 1974; Svensson, 1975),

van peritoneale lavage (Rasmussen, 1967; Bolooki en Gliedman, 1968; Rosato e.a., 1973; Ranson e.a., 1974; Ranson e.a., 1976; Ranson en Spencer, 1978; Stone en Fabian, 1980), van triple-ostomie en drainage (Lawson e.a., 1970; Warshaw e.a., 1974; Jacobs e.a., 1977), van sequestrectomie en drainage (White en Heimbach, 1976) en van resectie van de pancreas. (Colin e.a., 1968; Bories-Azeau en Dayan, 1969; Hollender e.a., 1970; Boutelier en Edelman, 1972; Guivarc'h e.a., 1972; Edelman en Boutelier, 1974; White en Heimbach, 1976).

De diversiteit aan inzichten met betrekking tot de keuze van de chirurgische behandeling van A.H.N.P. als ook het beste tijdstip voor deze behandeling, werd veroorzaakt door verschil in de uitgebreidheid van de pancreasnecrose in de genoemde publikaties. Veelal wordt in de literatuur de acute pancreatitis niet nauwkeurig gespecificeerd. Daardoor is het niet duidelijk of het een A.H.N.P. betreft en zo ja, hoe uitgebreid de necrose dan wel is.

In een poging om een antwoord te vinden op de vraag welke therapie de beste is voor de A.H.N.P., werden door De Gruyl e.a. (1976) een aantal parameters genoemd die een prognostisch ongunstige waarde leken te hebben en die een differentiatie tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. mogelijk zouden kunnen maken.

Het doel van het huidige onderzoek is, bij 30 patiënten bij wie tijdens laparotomie een A.H.N.P. bewezen kon worden, deze parameters met betrekking tot een vroegtijdige differentiatie tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. kritisch te evalueren. Tevens werden bij deze 30 A.H.N.P.-patiënten gegevens betreffende diagnose, chirurgische therapie en complicaties geanalyseerd en met de literatuurgegevens vergeleken.

Tenslotte wordt een nieuw voorstel gedaan voor de behandeling van A.H.N.P.

## LITERATUUROVERZICHT

## 2.1. Etiologie van acute pancreatitis

Er bestaan verschillende opvattingen over de mogelijke oorzaken die leiden tot het ontstaan van een acute pancreatitis. Deze mogelijke oorzaken zijn galblaas(weg)afwijkingen, alcoholisme, voorafgaande operaties en idiopathische factoren. In Europa komen galblaas(weg)afwijkingen in het algemeen op de eerste en alcoholisme op de tweede plaats. In de Verenigde Staten is dit omgekeerd (zie tabel 1).

Tabel 1 is samengesteld uit gegevens van een aantal retrospectieve onderzoeken waarin de mogelijke oorzakelijke factoren worden aangegeven.

Tabel 1:  
Mogelijke oorzakelijke factoren bij het ontstaan van acute pancreatitis (*in procenten*)

	Verenigde Staten		Europa			
	Foster en Ziffren (1962)*	Jordan en Spjut (1972)*	Jacobs e.a. (1977)	Imrie (1974)	Kyösola en Fock (1976)	Madsen en Schmidt (1979)
Galblaas(weg)afwijking	50	15	38	50	40	14
Alcoholisme	12	44	23	12	20	40
Idiopathisch	13	12	34	34	36	—
Postoperatief	21	13	4	—	—	—
Restgroep	4	16	1	4	4	—
Totale mortaliteit	48,3	82	12,9	21,4	—	8
Totale aantal patiënten	60	51	519	140	215	122
Periode	'40-'60	'50-'70	'63-'69	'60-'77	'55-'70	'60-'70

\* De volledige patiëntengroep van Jordan en Spjut (1972) en 2/3 van de patiëntengroep van Foster en Ziffren (1962) bestond uit A.H.N.P.-patiënten. De andere genoemde auteurs beschreven acute pancreatitispatiënten zonder te specificeren in welke percentages het om een A.H.N.P. ging.

In de volgende paragrafen worden de factoren beschreven die waarschijnlijk een bijdrage leveren tot het ontstaan van oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. Zekerheid omtrent de precieze wijze van ontstaan van hetzij oedemateuze pancreatitis hetzij A.H.N.P. is er echter niet.

### 2.1.1. Galblaas- of galwegafwijkingen

Ongeveer de helft van de patiënten met een acute pancreatitis heeft eveneens galblaas- of galwegafwijkingen zoals chronische cholecystitis, cholelithiasis, cholesterosis of een steenloze cholecystitis (Foster en Ziffren, 1962; Imrie, 1974; White, 1975). Hoewel het onbekend is op welke wijze galblaas(weg)afwijkingen tot een pancreatitis aanleiding zouden kunnen geven ontbreekt het niet aan hypothesen. Een experimenteel onderzoek toonde aan dat er aanwijzingen zijn voor het feit dat een acute cholecystitis een pancreatitis kan veroorzaken door transmissie van infectieus materiaal via lymfebaanconnecties tussen de galblaas en de pancreas (Weiner e.a., 1970).

Opie lanceerde in 1901 als oorzaak de 'common chanel theorie' ('common chanel', hier gebruikt in de zin van samenkomst van ductus choledochus en ductus pancreaticus voor de papil van Vater). Een afsluitsteen in de papil van Vater zou een zodanige drukverhoging in de ductus pancreaticus kunnen veroorzaken dat er beschadiging van ductuli en acini in de pancreas optreedt met als gevolg een pancreatitis. Foster en Ziffren (1962) en Imrie (1974) zagen bij patiënten met acute pancreatitis in respectievelijk 16% en 20% stenen in de ductus choledochus. Acosta en Ledesma (1974) en Acosta e.a. (1977) vonden bij patiënten met een icterus, gepaard gaande met acute pancreatitis, onveranderlijk galstenen in de faeces. Bij patiënten die wel een icterus maar geen pancreatitis hadden werden zelden of nooit stenen in de faeces gevonden. Deze observaties van Acosta e.a. (1977) leidden tot een theorie dat galstenen bij hun migratie van de galblaas, via de ductus choledochus en de papil van Vater naar het duodenum, passagiere afsluitingen en galstuwingen zouden kunnen geven met reflux van gal in de ductus pancreaticus.

Uit experimenteel werk is gebleken (Banks, 1971; Konok en Thomson, 1969) dat geïnfecteerde gal het epitheel in de ductus pancreaticus kan beschadigen en een acute pancreatitis kan veroorzaken.

### 2.1.2. Alcohol

In de Verenigde Staten is de frequentie van alcoholisme bij acute pancreatitis tenminste 30%, in sommige series zelfs 60–90% (zie tabel 1) (Cameron e.a., 1975; Albo e.a., 1963). Aanvankelijk werd verondersteld dat een alcoholische pancreatitis op de volgende wijze ontstaat: alcohol zet de maagzuursecretie aan waardoor de Ph in het duodenum daalt; dit leidt dan tot een secretinesecretie. Door de toegenomen secretinesecretie wordt de pancreassecretie gestimuleerd. Alcohol geeft tevens een obstructie van de musculus sphincter Oddi. Er ontstaat op deze wijze een toename van de pancreassecretie tegen een obstructie van de flow in de ductus pancreaticus in.

Er zijn tegen deze theorie echter een aantal belangrijke bezwaren aan

te voeren. De maagzuursecretie als respons op alcohol kan gering zijn en daardoor zal de stimulatie van de pancreassecretie wisselend zijn. Zowel bij de mens als bij het proefdier blijkt voorts dat alcohol, intraveneus toegediend, eerder een remming dan een stimulatie van de pancreassecretie veroorzaakt (Sarles, 1974; Bayer e.a., 1972; Marin e.a., 1973). De laatste jaren wordt meer en meer de aandacht gericht op mogelijke metabole effecten van alcohol op de pancreas (Banks, 1971).

Sarles (Sarles, 1974; Sarles en Tiscornia, 1974) ontdekte bij mens en proefdier eiwitpluggen in de pancreasgangen na langdurig alcoholgebruik. Deze pluggen kwamen aanvankelijk focaal en later diffuus in de pancreas voor. Door verkalking van deze eiwitpluggen zouden stenen binnen de ducti kunnen ontstaan. Analyse van de pluggen toonde aan dat het neergeslagen pancreasenzymen betrof. Slechts als het pancreassecrēt zeer geconcentreerd is kunnen de pancreasenzymen in het secrēt neerslaan (Corlette e.a., 1976; Sarles, 1973). Bij experimenteel onderzoek werden eiwitpluggen in het pancreassap van de hond gevonden na 3 maanden voortdurend alcoholgebruik (Tiscornia e.a., 1977). Bij de mens zou een fors alcoholgebruik gedurende 5 tot 10 jaar nodig zijn, voordat de eerste klinische episode van acute pancreatitis optreedt (Strum en Spiro, 1971; Owens en Howard, 1958). De hoeveelheid alcohol die tijdens de 5-10 jaar dagelijks geconsumeerd zou moeten worden wordt geschat op 150 tot 180 gram (Sarles, 1971; Sarles, 1973; Bordalo e.a., 1974).

### *2.1.3. Postoperatief*

Tien procent van de acute pancreatitiden treedt postoperatief op. Deze vorm van acute pancreatitis gaat gepaard met een mortaliteit van 33-50% (Bardenheier e.a., 1968; Peterson e.a., 1968; White e.a., 1970; Imrie, 1974; Ranson e.a., 1976; Imrie e.a., 1978). De kans op het optreden van een postoperatieve acute pancreatitis is verhoogd na operaties aan de extrahepatische galwegen (Bardenheier e.a., 1968; White e.a., 1970) en ontstaat door het achterlaten van langbenige T-drains na choledochusexploratie (Cattell en Braasch, 1961; White e.a., 1970), door sterke dilatatie van de sfincter Oddi (Bardenheier e.a., 1968) en door tomie en plastiek van de sfincter Oddi (Cattell en Braasch, 1961; White e.a., 1970; Imrie e.a., 1978). Galwegexploraties bij patiënten die reeds eerder een acute pancreatitis doormaakten geven een verhoogde kans (21%) op hernieuwde postoperatieve pancreatitis (Bardenheier e.a., 1968). De mortaliteit is bij een postoperatief optredende pancreatitis waarschijnlijk zo hoog, omdat de symptomatologie behorende bij een pancreatitis als normaal postoperatief optredende verschijnselen worden geduid. Morissey e.a. (1974) zagen bij een groep patiënten die voor diverse oorzaken geopereerd werd, in 10% van de gevallen een stijging van het serumamylase optreden zonder

dat er klinische aanwijzingen waren voor het bestaan van een acute pancreatitis. Ook na niertransplantaties wordt acute pancreatitis beschreven. Het vóórkomen van acute pancreatitis bij patiënten na een niertransplantatie varieert van 2% tot 7%, met een mortaliteit wisselend van 20–50% (Corrodi e.a., 1975).

#### *2.1.4. Hyperlipidaemie*

Acute pancreatitis komt voor bij patiënten met een verhoogd triglyceridengehalte van het serum, zoals bij familiale hyperlipidaemie (Cameron e.a., 1974; Frederickson e.a., 1967), bij hyperlipidaemie tengevolge van alcohol (Chait e.a., 1972; Ginsberg e.a., 1974) en bij hyperlipidaemie tengevolge van oestrogenen (Bank en Marks, 1970; Davidoff e.a., 1973). Experimenteel werd aangetoond dat vrije vetzuren die toxisch zijn voor de pancreas kunnen ontstaan door omzetting van triglyceriden (Imrie e.a., 1978).

#### *2.1.5. Hyperparathyreoidie*

Zes en een half tot negentien procent van de patiënten met een hyperparathyreoidie krijgen tijdens het bestaan van deze hyperparathyreoidie een acute pancreatitis (Mixer e.a., 1962; Ludwig en Chaykin, 1966; Schmidt en Creutzfeldt, 1970). De wijze van ontstaan is niet duidelijk. Als mogelijkheid werd het bestaan van een obstructie van de pancreasgangen door stenen geopperd. Vijfentwintig tot vijfenveertig procent van de patiënten met een hyperparathyreoidie en pancreatitis heeft aantoonbare intraductale stenen (Schmidt en Creutzfeldt, 1970). Het is gebleken dat behandeling van de hyperparathyreoidie zelfs bij patiënten met intraductale stenen een recidief pancreatitis (Mixer e.a., 1962; Ludwig en Chaykin, 1966) kan voorkomen.

#### *2.1.6. Medicamenten*

Chlorothiaziden (Johnston en Cornish, 1959; Minkowitz e.a., 1964), chloorthalidon (Jones en Caldwell, 1962), lasix (Wilson e.a., 1967), corticosteroïden (Riemenschneider e.a., 1968), phenformine (Wilde, 1972) en azothioprine (Nogueira en Freedman, 1972) worden (overigens zonder enig substantieel bewijs) als mogelijke oorzaken genoemd bij het ontstaan van acute pancreatitis.

#### *2.1.7. Endoscopische Retrograde Cholangio-pancreaticografie (E.R.C.P.)*

Na een E.R.C.P. wordt bij 25–50% van de patiënten een verhoging van het serumamylase gevonden (Cotton e.a., 1972; Katon e.a., 1974). Een klinische pancreatitis komt slechts bij 1–3,5% van de patiënten na

een E.R.C.P. voor (Katon e.a., 1974; Zimmon e.a., 1975; Bilbao e.a., 1976). Na een eerder doorgemaakte pancreatitis bestaat er een verhoogde kans op een recidief pancreatitis na E.R.C.P. Andere risico verhogende factoren bij een E.R.C.P. zijn een groot volume, snelheid en te hoge druk bij het inspuiten van het contrastmateriaal (Bilbao e.a., 1976) en een endoscopische papillotomie (Safrany, 1977).

#### *2.1.8. Infecties en toxinen*

Een mogelijke virale oorzaak voor acute pancreatitis is ook beschreven. Zo worden het hepatitis virus (Achord, 1968), het bof virus (Imrie e.a., 1977), het Coxsackie virus (Imrie e.a., 1977), het echo virus (Arnesjö e.a., 1976) en het mononucleosis infectiosus virus genoemd (Wislocki, 1966). Als mogelijke parasitaire oorzaken worden ascariasis en hydatide cysten (Pellegrini e.a., 1977) genoemd.

Uit Trinidad is bekend dat de steek van een scorpioen een pancreatitis kan veroorzaken (Bartholomew, 1970).

### **2.2. Pathofysiologie van acute pancreatitis**

Er zijn geen gegevens bekend over de histologie van de pancreas bij de mens tijdens het ontstaan van een acute pancreatitis. Evenmin zijn er histologische gegevens bekend over het beeld dat optreedt bij een eventuele progressie van een acute oedemateuze pancreatitis naar een A.H.N.P., zo dit al het geval is. De reden hiervoor is dat uit vrees voor complicaties bij een acute pancreatitis er geen biopsieën van de pancreas genomen worden.

Voor gegevens betreffende de pathofysiologie van acute pancreatitis is men dan ook volledig aangewezen op experimenteel werk.

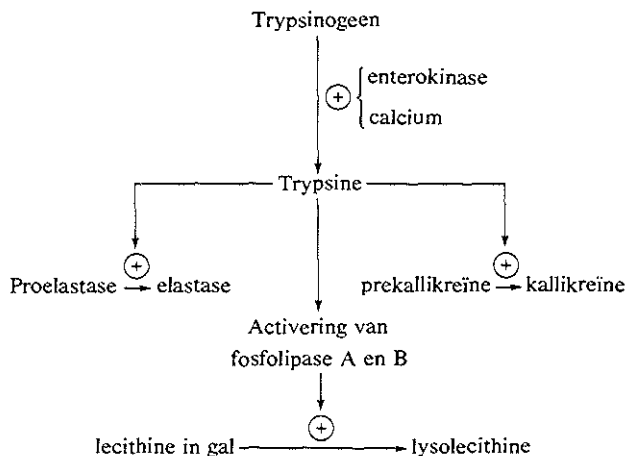
In 1896 suggereerde Chiari als eerste dat een acute pancreasnecrose zou kunnen worden veroorzaakt door autodigestie van de pancreas. Deze autodigestie zou veroorzaakt worden door uit de pancreas afkomstige proteolytische enzymen.

In de meest gebruikte experimentele opzet wordt acute pancreatitis verkregen door het injecteren van enzymen retrograad in de ductus pancreaticus. Wanneer reflux in de ductus pancreaticus onder hoge druk plaats vindt, treedt vrijwel altijd beschadiging van het ductusepithel op en dientengevolge een ontstekingsreactie met oedeem in de pancreas. Banks (1971) meent dat bij reflux van alle pancreasenzymen, behalve amylase en carboxypeptidasen, onder fysiologische druk een ontstekingsreactie in de pancreas ontstaat.

Bij de bestudering van de pathofysiologie van acute pancreatitis neemt het enzym trypsine van oudsher een belangrijke plaats in. Als natuurlijk beschermingsmechanisme tegen een auto-activatie van trypsine bevinden zich echter zowel in het pancreassecreet als in het plasma

trypsine inhibitoren. Trypsine zelf zou bovendien niet geactiveerd kunnen worden zonder in contact te komen met enterokinasen uit het duodenum. Reflux van de duodenuminhoud zou dan ook essentieel zijn voor het ontstaan van een acute pancreatitis (Mc Cutcheon, 1968). In het algemeen wordt aangenomen dat niet trypsine zelf de pancreas-destructie veroorzaakt, maar het door trypsine geactiveerde fosfolipase A en B (Creutzfeldt en Schmidt, 1970; Editorial N. Engl. J. Med., 1970).

Een door trypsine veroorzaakte activering van andere proteolytische enzymen zou kunnen verlopen volgens het hieronder gegeven schema:



Lysolecithine zou een destructie van fosfolipide-lagen in de membranen van cellen kunnen veroorzaken met als mogelijk gevolg de voor een A.H.N.P. karakteristieke 'coagulatie-necrose' (Creutzfeldt en Schmidt, 1970; Editorial N. Engl. J. Med., 1970). Elastase zou een aantasting van de vaatwand kunnen geven en dientengevolge mogelijke bloedingen (Creutzfeldt en Schmidt, 1970; Editorial N. Engl. J. Med., 1970). Kallikreïne en andere vasoactieve stoffen zouden hypotensie, toeneming van de permeabiliteit van de vaatwanden en pijn veroorzaken (Takada e.a., 1976).

Een hypothetische verklaring voor een eventuele progressie van een acute oedemateuze pancreatitis naar een A.H.N.P. is dat interstitieel oedeem in de pancreas een verslechtering van de microcirculatie veroorzaakt (Editorial Lancet, 1969; Takada e.a., 1976). Stagnatie van de lymfe- en veneuze afvoer door het ontstekingsproces zou een toeneming van oedeem in de pancreas in de hand kunnen werken (Anderson en Schiller, 1968). Spasmen van arteriolen in de pancreas, onder andere als uiting van een splanchnicus constrictie, zouden niet alleen een reductie van de bloedinflow naar ontstekingshaarden in de pancreas, maar ook een vermindering van de inflow van proteïnase inhibitoren geven (Pirola en Davis, 1970). Door een gelijktijdig optreden van bo-



venstaande factoren zou een acute oedemateuze pancreatitis dan over kunnen gaan in een A.H.N.P.

Er zijn echter ook aanwijzingen die pleiten tegen een belangrijke rol van proteolytische enzymen uit de pancreas zelf bij de pathogenese van acute pancreatitis. Keynes (1980) kon bij een experimenteel geïnduceerde A.H.N.P. in de hond een verhoogde serumspiegel van proteolytische enzymen aantonen die niet door de pancreas zelf, maar mogelijk door bacteriën geproduceerd waren. Bovendien zag Keynes alleen een progressie van een acute interstitiële (oedemateuze) pancreatitis naar een A.H.N.P. optreden, als er tevens een secundaire bacteriële infectie aanwezig was. Nance en Cain (1967) zagen echter een A.H.N.P. ontstaan in bacterievrije honden, hetgeen betekent dat door bacteriën gesecernerde cytotoxinen en proteolytische enzymen evenmin de enige oorzaak van celnecrose kunnen zijn.

Als conclusie kan worden gesteld dat de typische A.H.N.P. ontstaat door 'autodigestie' van de pancreas. Hoe en waar de proteolytische enzymen die deze necrose veroorzaken geproduceerd worden en wat hun rol precies is blijft ondanks talloze experimenten een onduidelijke zaak. Zo blijft het ook bij de mens onduidelijk of en zo ja hoe een oedemateuze pancreatitis over kan gaan in een A.H.N.P. en welke etiologische factoren een rol spelen bij zowel de A.H.N.P. als de oedemateuze pancreatitis.

## 2.3. Kliniek

### 2.3.1. Diagnose van acute pancreatitis

De symptomatologie bij acute pancreatitis is zeer variabel en zeker niet specifiek.

Een overzicht van de meest frequent voorkomende klinische verschijnselen van acute pancreatitis wordt in tabel 2 gegeven (Carey, 1973; Aldrete e.a., 1980).

Tabel 2:  
Klinische verschijnselen bij acute pancreatitis (in procenten)

	Aldrete e.a. (1980) (380 patiënten)	Carey (1973)
Buikpijn	100	93-97
Drukpijnlijke buik	80	
Braken	72	80-85
Tachycardie	68	
Koorts	45	55-80
Rugpijn	30	
Shock	5	17-30
Icterus	8	17-25

Buikpijn, braken, tachycardie en koorts zijn de meest voorkomende verschijnselen bij een acute pancreatitis. Wanneer deze verschijnselen met een verhoogd serum- en urine-amylase aanwezig zijn moet men aan een acute pancreatitis denken.

Op zichzelf is een verhoogd amylasegehalte in serum, pleuravocht of ascites geen bewijs voor een acute pancreatitis (Salt en Schenker, 1976). Andere oorzaken voor amylasestijgingen kunnen zijn: acute cholecystitis of galsteenkolië; oesophagusperforatie, perforatie van een ulcus duodeni of een ulcus ventriculi, obstructie van een afferente lis, ischaemie of infarctie van dunne en/of dikke darm, peritonitis, geruptureerde ectopische zwangerschap, salpingitis, aneurysma dissekans. Deze bovengenoemde ziektebeelden, die vaak gepaard gaan met een amylasestijging, kunnen ook qua klinische verschijnselen sterk lijken op een acute pancreatitis.

De ratio tussen amylaseklaring en creatinineklaring zou een specifiek onderzoek zijn voor acute pancreatitis (Warshaw en Fuller, 1975).

De renale klaring van amylase wordt uitgedrukt als percentage van de creatinineklaring, gemeten gedurende een zelfde tijdsperiode; dit om veranderingen tengevolge van nierfunctiestoornissen te corrigeren. Deze ratio neemt toe bij pancreatitis (Warshaw en Fuller, 1975; Murray en MacKay, 1977). Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een tubulaire resorptiestoornis van amylase (Johnson e.a., 1976).

De amylase-creatinine-clearance-ratio (A.C.C.R.) wordt als volgt berekend:

$$\text{A.C.C.R.} = \frac{(\text{urineamylase})}{(\text{serumamylase})} \times \frac{(\text{serumcreatinine})}{(\text{urinecreatinine})} \times 100\%$$

Voor het berekenen van de A.C.C.R. is het alleen noodzakelijk in een gelijktijdig genomen serum- en urinemonster het creatinine- en amylasegehalte te bepalen. Een A.C.C.R. groter dan 5,3% zou met vrij grote zekerheid wijzen op het bestaan van een acute pancreatitis (Warshaw en Fuller, 1975). De ernst van de pancreatitis kan met de A.C.C.R. echter niet bepaald worden. Evenmin kan met de A.C.C.R. een onderscheid gemaakt worden tussen een acute oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P.

### 2.3.2. Ernst van de pancreatitis

Het onderscheid tussen een oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P. is bepalend voor de prognose. Helaas worden in de literatuur geen parameters vermeld die dit onderscheid zonder laparotomie in een vroeg stadium zeker kunnen maken.

Een aantal retrospectieve onderzoeken, welke hieronder uitgebreider besproken worden, leveren klinische en laboratoriumparameters op met een zekere voorspellende waarde. Hoewel deze parameters

geen onderscheid kunnen maken tussen een oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P. kan men met behulp van deze gegevens wel de groep patiënten bepalen die waarschijnlijk met conservatieve therapie een slechte prognose zal hebben.

Ranson e.a. (1974) verrichtten in 1974 een retrospectief onderzoek bij 100 patiënten met een acute pancreatitis. Van 43 statistisch bewerkte objectieve klinische en laboratoriumbevindingen bleken er 11 een prognostische waarde te hebben (zie tabel 3).

Tabel 3:  
Parameters met een slechte prognostische waarde (Ranson e.a., 1974)

Bij opname	Gedurende eerste 48 uur
Leeftijd > 55 jaar	10% Ht afname
Leuco's > $16 \times 10^9/l$	Ureumstijging van 1,5 mmol/l
Bloedsuiker > 10 mmol/l	Serumcalcium < 2,0 mmol/l
S.L.D.H. > 350 IU/l	PaO <sub>2</sub> < 8 kPa
S.G.O.T. > 250 IU/l	BE < 4 mmol/l
	Vloeistofsequestratie > 6 l

Ranson e.a. (1974) vonden bij 79 van de 100 patiënten minder dan 3 positieve parameters (zie tabel 3), van deze 79 patiënten overleden er 2. Van de 21 patiënten met 3 of meer positieve parameters overleden er 13.

Jacobs e.a. (1977) uit het Massachusetts General Hospital in Boston analyseerden eveneens retrospectief bij 519 patiënten met acute pancreatitis parameters op hun prognostische waarde (zie tabel 4).

Tabel 4:  
Parameters met een slechte prognostische waarde (Jacobs e.a., 1977)

Eerste 24 uur na opname	Eerste 48 uur
Hypotensie, tachycardie	Alle parameters
Koorts, palpabele tumor in het abdomen, longafwijkingen	van de eerste 24 uur
Albumine < 30 gr/l	+ calcium < 2,0 mmol/l
P.T.T. > 14 seconden, bili > 36 mmol/l	
Leuco's > $20 \times 10^9/l$ , Ht < 0,30	
Creat. > 170 mmol/l, ureum > 9 mmol/l	

De in tabel 4 vermelde parameters toonden alle een duidelijk verband met een toeneming in de mortaliteit.

De slechtste prognose kwam tot uiting in de groep van Jacobs e.a. (1977) als de volgende 5 verschijnselen optraden: shock, massale transfusiebehoefte (plasmavervangende middelen), nierinsufficiëntie,

respiratoire insufficiëntie en hypocalcaemie. Waren 2 van deze 5 verschijnselen aanwezig, dan was de mortaliteit 49%; bij 3 verschijnselen steeg de mortaliteit tot 71%.

De artikelen van Ranson e.a. (1974) en Jacobs e.a. (1977) worden hier in extenso besproken, omdat in de literatuur voor criteria betreffende de ernst van een acute pancreatitis vrijwel altijd naar deze auteurs wordt verwezen. Op zowel het artikel van Ranson e.a. (1974) als dat van Jacobs e.a. (1977) is als kritiek mogelijk dat beide auteurs niet vermeldden of het in hun serie uitsluitend om patiënten ging met een acute oedemateuze pancreatitis, of dat de gegevens ook betrekking hadden op een A.H.N.P. Hoewel deze parameters een duidelijke relatie hebben met een slechte prognose, is niet bewezen dat ze bruikbaar zijn voor een vroegtijdig onderscheid tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P.

Een eveneens frequent gebruikte parameter voor de ernst en de prognose van een pancreatitis is een daling van het serumcalcium (Geokas e.a., 1974; Ranson e.a., 1976; Jacobs e.a., 1977; Stone en Fabian, 1980). Een daling van het serumcalcium is echter niet specifiek voor het bestaan van een A.H.N.P.

Ook een stijging van het methaemalbuminegehalte in het serum is waarschijnlijk niet specifiek voor een A.H.N.P. (Kelly e.a., 1972; Geokas e.a., 1974).

### *2.3.3. Complicaties van acute pancreatitis*

Voor een belangrijk deel zijn de in de vorige paragraaf genoemde parameters een gevolg van complicaties van acute pancreatitis welke in een vroeg stadium optreden, zoals respiratoire insufficiëntie, nierinsufficiëntie en hypovolaemie.

Deze complicaties kunnen zowel bij een acute oedemateuze pancreatitis als bij een A.H.N.P. voorkomen. Men neemt echter aan dat ze frequenter bij een A.H.N.P. optreden.

De prognose van een acute pancreatitis lijkt dan ook in hoofdzaak bepaald te worden door het optreden van deze complicaties.

#### *2.3.3.1. Hypovolaemie*

Zowel bij een oedemateuze pancreatitis als bij een A.H.N.P. kan lekkage van pancreasexudaat leiden tot een grote vermindering van het intravasculaire volume met als gevolg hypotensie. Mogelijk spelen door de pancreas gesecerneerde vasoactieve polypeptiden hierbij een rol (Takada e.a., 1976).

Bij hypotensie ontstaat een vasoconstrictie in het splanchnicusgebied. Door deze vasoconstrictie en door het retroperitoneale oedeem kan een verslechtering van de microcirculatie in de pancreas ontstaan. Dit kan een overgang van acute oedemateuze pancreatitis naar A.H.N.P. in de hand werken.

### 2.3.3.2. Nierinsufficiëntie

Bij voortdurende hypotensie kan een acute tubulus necrose van de nieren ontstaan. Er zijn bij acute pancreatitis echter ook acute nierinsufficiënties beschreven zonder dat er sprake was van hypotensie (Gjessing, 1972; Gordon en Calne, 1972). Voor het optreden van nierinsufficiëntie zonder hypotensie zijn een aantal verklaringen mogelijk.

Zo zou trypsine het stollingsmechanisme kunnen activeren, waardoor fibrineerslagen in de glomeruli gevormd kunnen worden (Simon en Giacobino, 1970). Een andere mogelijkheid is dat bij een acute pancreatitis vasopressoren in de circulatie komen die de vaatweerstand in de nier doen toenemen. Hierdoor ontstaat een afname in de renale plasmaflow en de glomerulaire filtratie (Werner e.a., 1974).

Gordon en Calne (1972) behandelden een acute nierinsufficiëntie bij acute pancreatitispatiënten met succes met zowel peritoneale- als hemodialyse.

### 2.3.3.3. Respiratoire insufficiëntie

Bij een acute pancreatitis worden vaak respiratoire complicaties tengevolge van pleuravocht, atelectase door diafragmahoogstand en longoedeem gezien (Interiano e.a., 1972; Ranson e.a., 1974).

Pancreasexudaat kan via de lymfebanen of direct transdiafragmaal in de thorax komen. Pleuravocht kan bilateraal of unilateraal (rechts- of linkszijdig) gelokaliseerd zijn (Mitchell, 1964).

Klinische en röntgenologische aanwijzingen voor het bestaan van longoedeem kunnen reeds korte tijd na het ontstaan van een acute pancreatitis optreden. Er zijn echter patiënten met een acute pancreatitis, waarbij een longoedeem niet ontstaat op basis van een verhoogde hydrostatische druk in de longvaten, maar door een alveolo-capillaire membraanbeschadiging (Interiano e.a., 1972; Warshaw e.a., 1975). Voordat klinische of röntgenologische aanwijzingen voor het bestaan van een respiratoire insufficiëntie aanwezig zijn, kan reeds een ernstige arteriële hypoxie worden vastgesteld (Ranson e.a., 1973; Imrie e.a., 1977). Door beschadiging van deze alveolo-capillaire membraan kan een respiratoir distress syndroom ontstaan (Petty en Ashbaugh, 1971).

Mogelijke oorzaken voor beschadiging van de alveolo-capillaire membraan zijn circulerende vrije vetzuren, geactiveerd fosfolipase A, vasoactieve stoffen uit de pancreas of endotoxinen (Morgan e.a., 1968).

### 2.3.3.4. Leverinsufficiëntie

Frey (1979) zag bij 33% van een groep A.H.N.P.-patiënten een leverinsufficiëntie, die voor een belangrijk deel ontstaan was tengevolge van biliaire stasis en alcoholische leverbeschadiging.

Levercirrhose komt bij 2-8% van de patiënten met alcoholische pancreatitis voor (Sarles, 1971; Strum en Spiro, 1971).

### 2.3.3.5. *Stollingsstoornissen*

Bij een acute pancreatitis kunnen stollingsstoornissen optreden, mogelijk doordat trypsine in het bloed tot een intravasale stolling aanleiding geeft. Door deze intravasale stolling kunnen microthrombi in verschillende organen optreden (Greipp e.a., 1972; Kwaan e.a., 1971) en zo met name in pancreas, long en nier mogelijk mede bijdragen tot ernstige complicerende verschijnselen.

### 2.3.3.6. *Gastro-intestinale bloedingen*

Als bij een acute pancreatitis een gastro-intestinale bloeding optreedt, kan deze het gevolg zijn van een alcoholische gastritis, het Mallory-Weis syndroom of een ulcus duodeni of ventriculi. Ook als een pseudocyste van de pancreas of een pancreasabces in de tractus digestivus perforereert treedt deze bloeding op. Bovendien kunnen varices in de oesophagus of cardia van de maag een oorzaak voor een gastro-intestinale bloeding zijn. Deze varices kunnen ontstaan als gevolg van een thrombose van de vena lienalis (Yale en Crummy, 1971).

### 2.3.3.7. *Sepsis*

Sepsis is een veel voorkomende complicatie van A.H.N.P. en wordt veelal veroorzaakt door hetzij secundaire infectie van necrotisch pancreasweefsel, hetzij door een secundaire infectie van een pseudocyste. Het klinische beeld is dat van een ernstig zieke patiënt met piekende temperaturen, leucocytosis en problemen van cardiovasculaire, pulmonale en/of renale aard (Miller e.a., 1974; Owens en Hamit, 1977). De 'Multiple Organ Failure' die bij een persisterende sepsis kan gaan optreden, is één van de hoofdoorzaken van de hoge mortaliteit bij een A.H.N.P.

## 2.4. **Therapie**

### 2.4.1. *Conservatieve behandeling*

Bij een oedemateuze pancreatitis is het klinische beloop onder conservatieve therapie in het algemeen benigne (Ranson e.a., 1974; Jacobs e.a., 1977). Een A.H.N.P. heeft daarentegen klinisch een zeer foudrayant en onder conservatieve therapie een veelal catastrofaal verloop. (Foster en Ziffren, 1962; Jordan en Spjut, 1972).

Men neemt aan dat een belangrijk principe bij de conservatieve behandeling van acute oedemateuze pancreatitis is dat de pancreas absolute functionele 'rust' krijgt. Hiertoe is zuigdrainage van de maag noodzakelijk om te voorkomen dat het maagzuur in het duodenum aanleiding geeft tot secretinesecretie en dus pancreasstimulatie.

Eventuele hypersecretie van maagzuur kan met behulp van antacida of cimetidine worden behandeld. Ranson en Spencer, (1978) menen dat deze zuigdrainage bij patiënten met een ernstige pancreatitis (> 3 positieve parameters, zie tabel 3), gedurende 15 dagen moet worden gecontinueerd om de pancreatitis tot 'rust' te laten komen. Het intravasculaire volume moet worden gehandhaafd om een goede nierperfusie te behouden.

De calorieën worden toegediend door totale parenterale voeding. Goodgame en Fischer (1977) konden acute pancreatitispatiënten maandenlang zonder technische of metabole complicaties parenteraal voeden. Het is niet bekend of totale parenterale voeding een gunstig effect heeft op het natuurlijk beloop van een acute pancreatitis. Een alternatief voor totale parenterale voeding is het gebruik van een elementair dieet. Intra-junaal geïnstalleerde elementaire diëten zijn bij ernstige vormen van pancreatitis toegepast zonder dat er bijwerkingen optraden (Voitk en Brown, 1973; White en Heimbach, 1976).

Met wisselend succes wordt gebruik gemaakt van anticholinergica (bijv. atropine) en glucagon om maag- en pancreassecretie te remmen. Anticholinergica kunnen zowel de basale maagzuursecretie als de pancreassecretie doen afnemen. Ze hebben echter veel bijwerkingen zoals urineretentie, tachycardie, ileus en droge mond. Het nut van het toedienen van anticholinergica is niet aangetoond. Van glucagon heeft men bij de behandeling van acute pancreatitis in klinische trials nog geen gunstige werking op de morbiditeit of overleving kunnen aantonen (MRC-trial, 1977; Dürr e.a., 1978; Gilsanz e.a., 1978). Het gebruik van aprotinine (Trasylol®) bij de behandeling van acute pancreatitis lijkt niet zinvol. In recente klinische trials (MRC-trials, 1977; Imrie e.a., 1978) bleek aprotinine (Trasylol®) geen enkele invloed te hebben op zowel de morbiditeit als de mortaliteit van een acute pancreatitis. De waarde van antibiotica bij de behandeling van acute pancreatitis is onduidelijk. Ampicilline deed het klinische beloop niet veranderen en kon evenmin het optreden van infectieuze complicaties doen afnemen (Kodesch en Dupont, 1973; Howes e.a., 1975; Craig e.a., 1975; Finch e.a., 1976). Ampicilline lijkt evenmin het juiste middel bij de profylaxe van een eventuele infectie van retroperitoneale necrose, aangezien deze meestal veroorzaakt wordt door gramnegatieve colon pathogenen. In dit geval lijkt een combinatie van bijvoorbeeld gentamycine en clindamycine de voorkeur te verdienen (Howes e.a., 1975).

Tijdens de conservatieve behandeling van acute pancreatitis kunnen zich een aantal indicaties voordoen waarbij secundair chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is, bijvoorbeeld:

- onzekerheid ten aanzien van de juiste diagnose, m.n. bij die ziektebeelden waarbij de symptomen lijken op die van een acute pancreatitis en welke met serumamylasestijging gepaard gaan (zie blz. 12);
- het optreden van een biliaire sepsis. Een gramnegatieve sepsis vanuit de galwegen is dodelijk als er geen adequate chirurgische draina-

ge plaats vindt. Een aantal auteurs zagen een gunstig postoperatief beloop bij acute pancreatitispatiënten als deze patiënten eveneens voor een gelijktijdig bestaande biliaire afwijking werden geopereerd (Cohen e.a., 1969; Acosta en Ledesma, 1974; Paloyan e.a., 1975).

Ranson (1979) zag bij tegelijkertijd bestaan van biliaire afwijkingen en pancreatitis echter een hoge mortaliteit (67%) als definitieve biliaire chirurgie werd verricht ten tijde van de acute pancreatitis. Hij adviseert dan ook om pas aan de galwegen te opereren als de klinische en biochemische symptomen van een acute pancreatitis verdwenen zijn;

- als ondanks maximale conservatieve therapie de klinische situatie van de patiënt, bij wie de diagnose acute pancreatitis zeker lijkt, achteruit gaat. Op grond van de bevindingen (pseudocyste, abces, A.H.N.P.) zal dan een bepaalde chirurgische behandeling noodzakelijk zijn (zie later).

## 2.4.2. Operatieve behandeling

### 2.4.2.1. Peritoneale lavage

De peritoneale lavage werd, als behandeling voor acute pancreatitis, voor het eerst beschreven door Wall in 1965. Ranson en Spencer (1978) zagen bij een kleine groep patiënten een vermindering van de morbiditeit tengevolge van acute pancreatitis optreden, na een behandeling met percutaan ingebrachte spoelcatheters. Zij zagen ondanks toevoeging van ampicilline in de spoelvoeistof frequent secundaire infecties en sepsis optreden.

Stone en Fabian (1980) beschrijven een onmiddellijke verbetering in de klinische toestand bij een groep patiënten met acute pancreatitis die initieel met peritoneale lavage behandeld werd. De catheters voor de peritoneale lavage werden door Stone en Fabian (1980) voor een deel peroperatief ingebracht. Hierbij vermeden zij de bursa omentalis te openen om zo de kans op secundaire infectie zo klein mogelijk te houden. Stone en Fabian (1980) hadden een lager percentage secundaire infecties dan Ranson en Spencer (1978) hetgeen mogelijk werd veroorzaakt door profylactisch cephalotinen te gebruiken.

Rosato e.a. (1973) zagen bij een experimenteel geïnduceerde A.H.N.P. in honden een verbetering in overleving als peritoneale lavage werd toegepast. Aangezien tijdens lavage het serumcalcium steeg en het serumamylase daalde menen zij, dat een mogelijke verklaring voor deze klinische verbetering zou kunnen zijn, dat de bij een acute pancreatitis ontstane 'toxische' producten effectief verdund c.q. verwijderd worden. In hetzelfde artikel beschrijven Rosato e.a. (1973) dat bij drie van de vijf patiënten met een peroperatief geconstateerde A.H.N.P. de behandeling met peritoneale lavage succesvol was.



Er zijn dus drie verschillende technieken voor peritoneale lavage: via percutaan ingebrachte catheters (Ranson en Spencer, 1978), via peroperatief ingebrachte catheters zonder de bursa te openen (Stone en Fabian, 1980) of via peroperatief juist in de bursa gelegde spoelcatheters (Rosato e.a., 1973).

Het percutaan aanleggen van spoelcatheters stuit op het theoretische bezwaar dat de pancreas een retroperitoneaal gelegen orgaan is en dat het daardoor moeilijk is voor te stellen dat de spoelvloeistof ook inderdaad de bursa omentalis bereikt. Bij het percutaan inbrengen van de spoelcatheters is het bovendien niet mogelijk een eventuele A.H.N.P. te diagnostiseren. Bij vroegtijdig percutaan ingebrachte catheters kan de bepaling van albumine, eiwit en S.G.O.T. in de eerste spoelvloeistof een maat zijn voor de ernst van de pancreatitis (Pickford e.a., 1977).

Wanneer peroperatief de spoeldrains in de peritoneaalholte worden gelegd zonder de bursa te openen is het niet uit te maken of er sprake is van een A.H.N.P. of oedemateuze pancreatitis. Gunstige resultaten (d.w.z. een lage mortaliteit) kunnen dan ook het gevolg zijn van een oedemateuze pancreatitis.

Het openen van de bursa omentalis (Rosato e.a., 1973) is de enige manier om er zeker van te zijn of er een A.H.N.P. aanwezig is. De vraag of openen van de bursa noodzakelijk is voor een goede spoeldrainage en of de kans op secundaire infectie in dat geval groter zou zijn, kan op basis van de literatuurgegevens niet beantwoord worden.

In het algemeen moeten de artikelen over peritoneale lavage met de nodige scepsis gezien worden aangezien de series klein en maar gedeeltelijk gerandomiseerd zijn. Bovendien worden de aanwezigheid van A.H.N.P. en de uitgebreidheid van de necrose vaak niet vermeld (Rasmussen, 1967; Bolooki en Gliedman, 1968; Ranson e.a., 1974; Ranson e.a., 1976; Ranson en Spencer, 1978; Stone en Fabian, 1980).

Eén ding vermelden alle auteurs echter wel en dat is een spectaculaire verbetering in de klinische toestand reeds kort na het begin van een peritoneale lavage.

#### *2.4.2.2. Triple-ostomie en drainage*

In het Massachusetts General Hospital in Boston worden patiënten met een acute pancreatitis, waarbij de klinische toestand ondanks maximale conservatieve therapie achteruit gaat, behandeld met 'triple-ostomie' (i.e. een drainage van galblaas en/of galwegen, een gastrostomie en een jejunostomie) en sumpdrainage van het pancreasgebied.

Lawson e.a. (1970) zagen met bovenstaande therapie bij 15 patiënten met een acute pancreatitis een mortaliteit van 26%. Slechts bij 7 patiënten was het zeker dat het hier om een A.H.N.P. ging. De auteurs vermeldden de uitgebreidheid van de necrose in de pancreas niet,

evenmin of er galblaas(weg)afwijkingen of cholangitisverschijnselen bestonden. Immers, zowel de aard van de galblaas(weg)afwijkingen als de manipulaties aan de galwegen kunnen een rol spelen bij het beloop van een A.H.N.P.

Warshaw e.a. (1974) behandelden 38 acute pancreatitispatiënten met bovenstaande therapie. Elf van deze 38 patiënten waren bij opname moribund en werden binnen 48 uur na opname geopereerd: 9 van deze 11 patiënten verbeterden direct postoperatief en uiteindelijk bleven 7 van de 11 patiënten in leven. Achttien patiënten werden 2 weken na opname geopereerd wegens persisterende of toegenomen pancreatitis-symptomen. Van deze 18 patiënten hadden 7 een onmiddellijke goede klinische respons die volgens de auteurs voornamelijk het gevolg was van drainage van abscessen en necrotisch pancreasweefsel. Twaalf van deze 18 patiënten bleven in leven. Zes van de 38 door Warshaw e.a. (1974) beschreven patiënten hadden een bacteriële cholangitis. Negentien van de 38 patiënten overleden. Warshaw e.a. (1974) vermeldden niet duidelijk hoeveel patiënten een A.H.N.P. hadden.

De triple-ostomie is in feite het samengaan van verschillende therapieën die alle worden toegepast in de hoop dat één ervan in individuele gevallen zal helpen.

De sumpdrains vormen volgens bovengenoemde auteurs in een vroege postoperatieve fase een uitweg voor toxische pancreasexudaten en dienen in een latere postoperatieve fase voor drainage van necrotisch debris.

Een cholecystostomie kan galwegen decomprimeren die door stenen of een gezwollen pancreaskop geobstrueerd zijn. In een andere serie uit het Massachusetts General Hospital (Jacobs e.a., 1977) kwam bij 39% van de patiënten met acute pancreatitis galstenen voor. Lawson e.a. (1970) vonden bij 47% van de A.H.N.P.-patiënten een met E. Coli bacteriën geïnfecteerde gal. Hoewel nog geenszins vaststaat dat geïnfecteerde gal verantwoordelijk is voor een secundaire infectie van een necrotische pancreas, lijkt een drainage (in welke vorm dan ook) van geïnfecteerde gal zinvol. Bij een cholecystitis en/of stenen in de galblaas of galwegen lijkt een cholecystectomy en zonnodig een T-drainage van de extrahepatische galwegen te verkiezen boven een cholecystostomie.

Door de maag met behulp van een gastrostomie te draineren wordt de secretie van onder andere gastrine en secretine en daardoor indirect de pancreassecretie verminderd. De auteurs menen dat een gastrostomie minder respiratoire en refluxproblemen geeft dan een conventionele maagsonde.

De jejunostomie kan aanvankelijk gebruikt worden voor decompressie van de dunne darm; later kan de jejunostomie worden gebruikt voor de voeding van de patiënt zonder dat de pancreassecretie gestimuleerd wordt. Omdat soms weken- tot maandenlang geen voeding per os gegeven kan worden prefereren Lawson e.a. (1970) en Warshaw e.a.

(1974) met name bij een septische patiënt de jejunostomie als methode voor het voeden boven parenterale voeding via een centrale lijn.

Warshaw e.a. (1974) vonden als hoofdoorzaak van postoperatief optredende morbiditeit en mortaliteit infectie van pancreasnecrose. In 42% van de gevallen kwamen abscessen voor. Ondanks toepassen van preoperatieve antibiotische therapie hadden 17 van de 38 patiënten bij Warshaw e.a. (1974) peroperatief geïnfecteerde gal, geïnfecteerde peritoneale vloeistof of geïnfecteerd necrotisch pancreasweefsel.

#### 2.4.2.3. Exerese van de pancreasnecrose

De pancreasresectie als behandeling van een A.H.N.P. wordt in de Franse literatuur het meest veelvuldig beschreven. Door een zorgvuldige beschrijving van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose kon een relatie worden aangetoond tussen de uitgebreidheid van die necrose en de mortaliteit. De mortaliteit voor de verschillende chirurgische behandelingen van de A.H.N.P. wordt wisselend opgegeven. Dit kan verklaard worden uit het verschil in uitgebreidheid van de pancreasnecrose in de verschillende patiëntengroepen.

Er bestaat in de literatuur nog steeds een controverse over de keuze van en het meest gunstige tijdstip voor een chirurgische behandeling van een A.H.N.P.

In een poging om inzicht te krijgen in de chirurgische methoden bij de behandeling van een A.H.N.P. wordt hieronder uit de grote verscheidenheid aan literatuur een overzicht gegeven van de belangrijkste (veelal Franse) artikelen. Als leidraad bij dit overzicht werd een artikel van Edelmann en Boutelier (1974) gebruikt, waarin 187 A.H.N.P.-patiënten uit 6 verschillende centra in Frankrijk werden geanalyseerd (Colin e.a., 1968; Bories-Azeau en Dayan, 1969; Hollender e.a., 1970; Boutelier en Edelmann, 1972; Guivarc'h e.a., 1972).

##### 2.4.2.3.1. De uitgebreidheid van de pancreasnecrose

Edelmann en Boutelier (1974) vonden dat bij 187 A.H.N.P.-patiënten een segmentale necrose vaker voorkwam dan een totale necrose: in

Tabel 5:

Uitgebreidheid van de pancreasnecrose bij 293 patiënten met een bewezen A.H.N.P.

	Aantal patiënten	In procenten
Totale necrose	70	24
Kopnecrose	64	22
Isthmusnecrose		
Corpus/caudalnecrose	159	54
Totaal	293	100

15% een totale pancreasnecrose, in 17% een kopnecrose, in 42% een isthmus- en corpusnecrose en in 26% een corpus- en caudanecrose.

Rettori e.a. (1974) vonden een iets andere verdeling.

Tabel 5 is samengesteld uit de gegevens van beide publikaties van Edelman en Boutelier (1974) en Rettori e.a. (1974).

*Het blijkt dus dat een segmentale pancreasnecrose vaker voorkomt dan totale pancreasnecrose.*

#### 2.4.2.3.2. De uitgebreidheid van de pancreasnecrose en de tijdsduur van de klachten

Edelman en Boutelier (1974) onderzochten of de uitgebreidheid van de pancreasnecrose een relatie vertoonde met de duur van het bestaan van de pancreatitisklachten (zie tabel 6).

Tabel 6:

Uitgebreidheid van de pancreasnecrose gerelateerd aan de tijdsduur van de klachten (aantal patiënten)

Duur sinds ontstaan van de klachten tot aan operatie	Totale pancreasnecrose	Segmentale pancreasnecrose
48 uur	9	35
2-8 dagen	3	44
> 8 dagen	16	71

*Op grond van deze getallen, die verhoudingsgewijs ongeveer gelijkblijven, lijkt het of een initiële segmentale necrose ook in een latere fase segmentaal blijft en zich niet uitbreidt naar een totale pancreasnecrose.*

#### 2.4.2.3.3. De uitgebreidheid van de necrose en de mortaliteit

Gegevens betreffende de vraag of er een duidelijke correlatie tussen de uitgebreidheid van de pancreasnecrose en de mortaliteit bestaat worden in tabel 7 vermeld (Edelman en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974).

Concluderend kan worden gezegd dat zowel uit de artikelen van Edelman en Boutelier (1974) als uit die van Rettori e.a. (1974) blijkt dat *een totale pancreasnecrose de grootste mortaliteit heeft*. Dit wordt door Hollender e.a. (1970) en Leger e.a. (1978) bevestigd. Men dient zich hierbij echter te bedenken dat deze patiënten verschillende vormen van operatieve behandeling ondergingen.

Tabel 7:  
Uitgebreidheid van de pancreasnecrose en de mortaliteit

	Totale necrose	Kop- necrose	Isthmus- necrose	Corpus- en cauda- necrose
Edelmann en Boutelier (1974)				
Aantal patiënten	28	32	76	43
Mortaliteit in %	96	54	34	34
Rettori e.a. (1974)				
Aantal patiënten	34	32	5	15
Mortaliteit in %	91	47	0	35

#### 2.4.2.3.4. Bepaling van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose tijdens laparotomie

Het is dus zeer waarschijnlijk dat de uitgebreidheid van de pancreasnecrose de prognose van de patiënt bepaalt. Bepaling van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose is echter niet alleen voor de prognose van de patiënt doch mogelijk ook voor de therapiekeuze van belang.

Op theoretische gronden moet een totale pancreasnecrose met een totale pancreatectomie en een segmentale pancreasnecrose met een partiële pancreatectomie behandeld worden.

De uitbreiding van parenchymnecrose in de pancreas is echter tijdens laparotomie zeer moeilijk te beoordelen. White en Heimbach (1976) vergeleken de betrouwbaarheid van een à vue beoordeling van de uitgebreidheid van pancreasnecrose met die van het onderscheid à vue tussen 2e- en 3e-graads brandwonden. Slechts een zo uitgebreid mogelijke inspectie van de pancreas kan een indruk geven over de uitbreiding van de necrose (Edelmann en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974; Leger e.a., 1978). Edelmann en Boutelier (1974) menen dat het openen van de pancreaskapsel obligaats is bij deze inspectie. Macroscopische afwijkingen die de chirurg bedacht moeten maken op een eventuele aanwezigheid van A.H.N.P. zijn een grijs-zwarte kleur van de pancreas, serosanguinolent vocht in de buikholte en veel kalkspetten om de pancreas heen, in het mesenterium van de dunne darm of in het mesocolon (Boutelier, 1972).

Er kan verwarring ontstaan als een periglandulaire necrose de pancreas een zwart aspect geeft. Zo beschreven Leger e.a. (1978) bij 50 patiënten die wegens een A.H.N.P. een exeresse van pancreasnecrose ondergingen, dat bij de helft van deze patiënten bij histologisch onderzoek van het gereceerde pancreasweefsel inderdaad een parenchymnecrose aanwezig was (uiteindelijke mortaliteit 80%); de andere helft had histologisch alleen een periglandulaire necrose, (mortaliteit 42%). Leger e.a. (1978) en ook Hollender e.a. (1970) adviseren vriescoupe

onderzoek durante operatione om te bepalen of er parenchymnecrose is.

#### 2.4.2.4. *Pancreasresectie*

Edelmann en Boutelier (1974) geven een overzicht van de mortaliteit waarmee de verschillende pancreasresecties als behandeling van A.H.N.P. gepaard gingen (zie tabel 8).

Tabel 8:

Resultaten van de verschillende operatieve behandelingen voor A.H.N.P. (Edelmann en Boutelier, 1974)

	Primaire pancreasresectie		Secundaire pancreasresectie na initiële drainage		Totaal	
	Aantal patiënten	Mortaliteit in %	Aantal patiënten	Mortaliteit in %	Aantal patiënten	Mortaliteit in %
Totale pancreat.	6	66	2	100	8	75
Whipple operatie	7	43	2	100	9	55
60% dist. pancr.	34	50	2	50	36	50
80-95% dist. pancr.	17	41	4	100	21	43
Sequestrectomie	65	29	9	66	74	34
Totaal	129	39	19	68	148	43

De resultaten van de verschillende operatieve behandelingen in tabel 8 zijn onderling niet vergelijkbaar omdat de uitgebreidheid van de pancreasnecrose in de verschillende groepen niet hetzelfde was.

##### 2.4.2.4.1. *Pancreasresectie bij een totale pancreasnecrose*

Bij ongeveer 20% van de A.H.N.P.-patiënten zou er sprake zijn van een totale pancreasnecrose (zie tabel 5). Deze patiënten zouden een totale pancreatectomie moeten ondergaan. Vrijwel unaniem echter vindt men een totale pancreatectomie niet de goede therapie, omdat daarbij anastomosen in een potentieel geïnfecteerd gebied gelegd moeten worden. Daardoor is de kans op naadlekkage groot. (Edelmann en Boutelier, 1974; Colin e.a., 1968; Guivarc'h e.a., 1972; Rettori e.a., 1974). Bovenstaande auteurs verrichtten bij een totale pancreasnecrose meestal een subtotaal (95%) distale pancreatectomie.

##### 2.4.2.4.2. *Pancreasresectie bij een segmentale pancreasnecrose*

Bij ongeveer 80% van de A.H.N.P.-patiënten echter is de necrose niet totaal (zie tabel 5) en de prognose gunstiger. Voor een segmentale pan-

creasnecrose komen in principe 2 chirurgische therapieën in aanmerking, namelijk de sequestrectomie en de partiële distale pancreatectomie.

*Onder sequestrectomie wordt verstaan:* een electief extirperen van alle aanwezige pancreasnecrose; het niet necrotische pancreasweefsel blijft in situ. De mortaliteit bij een segmentale pancreasnecrose is wisselend (zie tabel 7).

Deze wisselende mortaliteit kan verklaard worden uit de verschillen in uitgebreidheid van de pancreasnecrose. Als complicaties na sequestrectomie treden pancreasfistels, bloedingen en abscessen op.

*Een distale pancreatectomie* wordt tesamen met een splenectomie verricht. Colin e.a. (1968) en Hollender e.a. (1970) beschrijven een methode waarbij de pancreasnecrose manueel verwijderd wordt. Door thrombose van peripancreatische vaten kan een linkszijdige pancreatectomie veelal stomp met de hand worden uitgevoerd zonder al te veel bloedverlies. De mortaliteit van patiënten die een distale pancreatectomie ondergaan varieert van 40–80% (zie tabel 8). Dit is ook afhankelijk van de uitgebreidheid van de necrose (Edelmann en Boutelier, 1974; Hollender e.a., 1970; Rettori e.a., 1974; Leger e.a., 1978). In de literatuur wordt de morbiditeit na de verschillende operaties niet vermeld en evenmin de doodsoorzaak. Rettori e.a. (1974) noemen als morbiditeit pancreasfistels en bloedingen, Edelmann en Boutelier (1974) pancreasfistels. Guivarc'h e.a. (1972) beschrijven bij sequestrectomieën en distale pancreatectomieën complicerende factoren die voor 75% bestaan uit abscessen, fistels en bloedingen.

Het lijkt daarom zinvol in een apart hoofdstuk de meest voorkomende complicaties van pancreasnecrose (nl. het pancreasabces en de pseudocysten) te beschrijven (zie 2.4.3.).

#### *2.4.2.4.3. Het optimale tijdstip voor operatie*

Reeds in de periode 1960–1970 was men in de Franse literatuur van mening dat alleen een operatieve exeresis van pancreasnecrose een secundaire infectie (met alle complicaties vanden) van deze necrose zou kunnen voorkomen.

Het optimale tijdstip voor een operatie is dat moment waarop nog geen grote uitbreiding van de necrose met aantasting van omliggende organen (bijv. colon) bestaat en wanneer er een duidelijke demarcatie van het necrotische gebied is. Dit optimale moment is uiteraard per patiënt verschillend en ligt volgens sommigen waarschijnlijk tussen de 2e en de 8e dag sinds het ontstaan van de klachten (Edelmann en Boutelier, 1974; Hollender e.a., 1970; Rettori e.a., 1974).

In het algemeen vormt een sterke achteruitgang van de klinische toestand, ondanks maximale conservatieve therapie, een duidelijke indicatie tot opereren. Dit is ook noodzakelijk om een andere intra-abdominale catastrofe uit te sluiten. Bij een sterke achteruitgang van de

klinische toestand bestaat meestal een uitgebreide pancreasnecrose die gepaard gaat met zeer hoge mortaliteit.

### *2.4.3. Complicaties van pancreasnecrose*

#### *2.4.3.1. Pancreasabces*

Een pancreasabces treedt op door secundaire infectie van het necrotische pancreasparenchym en het retroperitoneale weefsel. Na 3 à 4% van alle acute pancreatitisgevallen treedt een pancreasabces op (Bolooki e.a., 1968; Evans, 1969). Gewoonlijk is er eerder sprake van multiple foci van geïnfecteerd debris dan van een goed afgegrensde abcesholte. De wijze van ontstaan van de secundaire infectie is niet bekend. Er zijn theorieën over een hematogene of lymfogene uitzaaiing en een rechtstreekse migratie van de bacteriën uit het colon. Meestal worden darmbacteriën in een pancreasabces gevonden (Bolooki e.a., 1968; Evans, 1969; Miller e.a., 1974; Holden e.a., 1976).

De klinische verschijnselen van een pancreasabces openbaren zich gewoonlijk zo'n 2 tot 4 weken na het ontstaan van een acute pancreatitis. Deze bestaan voor een groot deel uit koorts, buikpijn en leucocytosis (Miller e.a., 1974; Owens en Hamit, 1975). Op een röntgenologische overzichtsfoto van de buik zijn multipele luchtbellens in het gebied achter de maag suggestief voor een pancreasabces. Waarschijnlijk is een echo-onderzoek nog het meest zekere diagnostische middel voor een pancreasabces (Warshaw, 1972).

Een essentiële behandeling bij een pancreasabces is drainage (Miller e.a., 1974). Na een chirurgische drainage bedraagt de mortaliteit van een pancreasabces 40 tot 60%. De meeste auteurs (Bolooki e.a., 1968; Evans, 1969; Miller e.a., 1974) geven bij drainage van een pancreasabces de voorkeur aan de transperitoneale benadering, waardoor grondige inspectie van de peritoneaalholte mogelijk is. Een goede drainage van het pancreasgebied is echter zeer moeilijk doordat veelal één afgekapselde holte ontbreekt en bovendien niet al het necrotische pancreasweefsel vervloeit is.

Als complicaties van een pancreasabces zijn fistels naar maag, duodenum, jejunum, colon transversum, pleura, bronchus, ductus choledochus en huid beschreven. Bij een geprotraheerd beloop van een sepsis, wanneer een abdominale tumor plotseling verdwijnt of wanneer er een gastro-intestinale bloeding optreedt moet men aan intestinale fistelvorming denken (Mason e.a., 1975).

#### *2.4.3.2. Pseudocyste van de pancreas*

Als complicatie van een acute pancreatitis kan een pseudocyste van de pancreas ontstaan. De juiste mate waarin pseudocysten voorkomen is onbekend (Bradley e.a., 1976).



Een pseudocyste van de pancreas bevat enzymrijk pancreassecrēt met weefseldebris en bloed. De wand bestaat uit fibrine en granulatieweefsel, dat zich meestal in het verloop van een aantal weken ontwikkelt tot een stevig kapsel. Er bestaat geen duidelijke predilectieplaats voor een pseudocyste van de pancreas. Er kunnen verschillende pseudocysten tegelijkertijd bestaan (Anderson, 1972; Winship, 1977).

Bij het groter worden van de pseudocyste (door partiële of totale obstructie van de ductus pancreaticus) kunnen klachten ontstaan door druk op omliggende organen. Uitbreidingen van pseudocysten tot in het mediastinum superior (Sybers e.a., 1968) en liezen en scrotum (Elliott, 1975) zijn beschreven. De meeste pseudocysten zouden spontaan verdwijnen (Bradley e.a., 1976).

Ter diagnostiek is percutane punctie van de pseudocyste op geleide van een Echografie beschreven (Hastings e.a., 1975).

Onmiddellijke indicaties voor het opereren van een pseudocyste van de pancreas zijn een bloeding en perforatie in de vrije buikholte en secundaire infectie. Electieve operatieve therapie dient te worden overwogen bij druk op de tractus digestivus en galwegen met obstructieverschijnselen en bij een grote cyste ( $\varnothing > 4$  cm) die bij echocontrole niet kleiner wordt. Electieve operaties van pseudocysten worden meestal uitgesteld tot 6 weken na het ontstaan van een pseudocyste omdat wordt aangenomen dat de cystewand dan stevig genoeg is voor een drainageprocedure. De voorkeursbehandeling lijkt interne drainage, hetzij door marsupialisatie op de maag of het duodenum hetzij met een Roux-Y anastomose op het jejunum (Hastings e.a., 1975; Grace en Jordan, 1976).

De mortaliteit bij chirurgische behandeling van een pseudocyste van de pancreas is ongeveer 11% (Christensen e.a., 1975).

Complicaties van een pseudocyste (perforatie in de vrije buikholte of bloedingen) kunnen de mortaliteit tot meer dan 50% doen stijgen (Christensen e.a., 1975).

## EIGEN ONDERZOEK

## 3.1. Parameters voor de ernst van de pancreatitis

In 1976 beschreven De Gruyl e.a., naar aanleiding van een retrospectief onderzoek bij 96 acute pancreatitispatiënten die in het Dijkzigt ziekenhuis werden behandeld, vijf biochemische parameters met een prognostisch ongunstige betekenis. Met behulp van deze parameters zou mogelijk een onderscheid gemaakt kunnen worden tussen acute oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P.

Deze vijf prognostische serumparameters waren:

- a. hemoglobine > normaalwaarde (normaalwaarde  $\hat{\sigma}$  8,7–10,5 mmol/l,  $\hat{\sigma}$  7,6–9,7 mmol/l Methode Hi C N);
- b. creatinine > 120 mmol/l (normaalwaarde 60–110 mmol/l bepaald met de DuPont Automatic Clinical Analyzer);
- c. calcium < 2,00 mmol/l (normaalwaarde 2,20–2,65 mmol/l met de DuPont Automatic Clinical Analyzer);
- d. glucose > 10,0 mmol/l (normaalwaarde 3,3–6,0 mmol/l Kalium Ferri Cyanide methode, Autoanalyzer II);
- e. methaemalbumine > 100 ug/l (normaalwaarde –60 ug/l, methode Shinowara).

Andere klinische en biochemische bevindingen, met name het amylasegehalte in urine en serum, bleken geen steun in de differentiatie tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P., en evenmin van prognostische betekenis bij het bestaan van een A.H.N.P. Op grond van het onderzoek van De Gruyl werd vervolgens een beleid uitgestippeld voor behandeling van patiënten met een acute pancreatitis.

Bij patiënten die bij opname 3 of meer positieve parameters hadden werd de waarschijnlijkheidsdiagnose A.H.N.P. gesteld. Zij ondergingen zo snel mogelijk een proeflaparotomie met de bedoeling in principe een subtotaal (= 80–95%) distale pancreatectomie te verrichten indien er inderdaad een A.H.N.P. zou bestaan.

Bij patiënten met 2 of minder dan 2 positieve parameters werd de diagnose mogelijke A.H.N.P. gesteld en volgde niet onmiddellijk operatie. Frequent werden bovenstaande parameters opnieuw bepaald om een eventuele progressie van de ziekte vast te stellen. Deze patiënten werden initieel conservatief behandeld zonder enige voeding, maar met parenteraal vocht en afhangende maagsonde. Aprotinine (Trasylol®) 4 dd 200.000 E. i.v. en atropine 4 dd  $\frac{1}{4}$  mg i.v. werden eveneens toegediend. Indien bij deze initieel conservatief behandelde patiënten meer

parameters positief werden of als de klinische toestand dat noodzakelijk maakte, ondergingen ook deze patiënten een proeflaparotomie.

### 3.2. Patiënten met een A.H.N.P.

Dertig patiënten, waarbij in de periode 1973–1979 tijdens een laparotomie de diagnose A.H.N.P. werd gesteld, werden retrospectief geanalyseerd:

- aan de hand van klinische en laboratoriumbevindingen, die een vroegtijdige differentiatie tussen acute oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. zouden mogelijk maken. Met opzet werd, om verwarring te voorkomen, een analyse van (niet geopereerde) oedemateuze pancreatitispatiënten achterwege gelaten;
- aan de hand van bevindingen tijdens de proeflaparotomie en de chirurgische therapie;
- aan de hand van postoperatieve complicaties.

De 30 A.H.N.P.-patiënten bestonden uit 17 mannen en 13 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 50,3 jaar en 55,5 jaar.

### 3.3. Etiologie

Bij alle patiënten werden de mogelijk oorzakelijke factoren van A.H.N.P. onderzocht (zie tabel 9).

In onze patiëntengroep traden als mogelijk oorzakelijke factoren bij een A.H.N.P. in 20% alcoholisme en in 33% galstenen of cholecystitis op en werd 37% als idiopathisch geïdentificeerd.

Tabel 9:  
Mogelijke oorzakelijke factoren

Etiologie	Aantal patiënten	Mortaliteit	
		Aantal	%
Idiopathisch	11	4	36
Galstenen, itis	10	10	100
Alcoholisme	6	6	100
Postoperatief	2	2	100
E.R.C.P.	1	1	100

Alle niet duidelijke of onzekere 'oorzaken' van A.H.N.P. werden idiopathisch genoemd. Onder alcoholisme werd een verslaving aan alcohol verstaan. Galblaas(weg)afwijkingen werden peroperatief macroscopisch of later na cholecystectomie bij histologisch onderzoek vastgesteld. E.R.C.P. betekent dat een A.H.N.P. optrad na een endoscopische retrograde cholangiopancreatografie.

Slechts 2/3 deel van de patiënten met een idiopathische A.H.N.P. bleef leven. Alle patiënten met een A.H.N.P. waarbij galsteen(weg)afwijkingen werden gevonden of die aan alcohol verslaafd waren overleden.

### 3.4. Analyse van parameters

#### 3.4.1. Parameters en mortaliteit

In tabel 10 worden de parameters zoals beschreven door De Gruyl e.a. (1976) bij 28 patiënten met een bij proeflaparotomie bewezen A.H.N.P. in verband gebracht met de mortaliteit.

Bij 2 van de 30 A.H.N.P.-patiënten waren preoperatief geen parameters bekend, deze werden echter op grond van andere gegevens acuut geopereerd.

Tabel 10:  
Parameters en mortaliteit

	Aantal parameters	Aantal patiënten	Aantal mortaliteit
	0	5	3
	1	3	3
	2	4	3
	3	8	5
	4	7	6
	5	1	1

Zestien van de 28 patiënten hadden preoperatief 3 of meer dan 3 positieve parameters en bleken bij operatie ook een A.H.N.P. te hebben. Slechts 4 van deze 16 patiënten bleven in leven.

Twaalf van de 28 patiënten hadden preoperatief minder dan 3 positieve parameters en ondergingen op grond van een verslechtering in het klinische beeld een proeflaparotomie zonder dat het aantal positieve parameters wijzigde. Zij hadden alle 12 toch een A.H.N.P., 3 van deze 12 patiënten bleven in leven. De mortaliteit bij patiënten met een A.H.N.P. en minder dan 3 positieve parameters verschilt dus niet van de mortaliteit bij patiënten met een A.H.N.P. en 3 of meer dan 3 positieve parameters. De parameters lijken bij deze 28 patiënten niet te correleren met de prognose van de A.H.N.P.

*Met behulp van deze parameters kon in dit onderzoek geen vroegtijdige differentiatie tussen een acute oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P. gemaakt worden.*

Voorts werd nagegaan of bij een A.H.N.P. één van de parameters vaker positief was (zie tabel 11).

Tabel 11:  
Parameters bij een A.H.N.P.

Parameters	Aantal patiënten	HB ↑	Creat ↑	Glucose ↑	Calcium ↓	Methaem. alb. ↑
0	5	—	—	—	—	—
1	3	1	2	0	0	0
2	4	1	3	1	2	1
3	8	5	5	3	6	5
4	7	5	7	6	7	3
5	1	1	1	1	1	1
Totaal	28	13	18	11	16	10

Drie patiënten hadden elk 1 positieve parameter van wie 1 patiënt een hemoglobinstijging had en 2 patiënten een serumcreatinestijging hadden.

Vier patiënten hadden elk 2 positieve parameters van wie 1 patiënt een hemoglobinstijging had, 3 patiënten een serumcreatinestijging hadden, 1 patiënt een serumglucosestijging had, 2 patiënten een serumcalciumstijging hadden en 1 patiënt een serummethaemalbuminestijging had.

Uit tabel 11 blijkt dat *een stijging van het serumcreatinine en een daling van het serumcalcium het meest frequent voorkwamen.*

Bij 8 patiënten met een A.H.N.P. (respectievelijk 5 patiënten 0 positieve parameters en 3 patiënten 1 positieve parameter) werd geen verhoging van het serummethaemalbumine gevonden.

Verder werd nagegaan of de duur van de pancreatitisklachten tot aan de operatie van invloed was op de mortaliteit (zie tabel 12).

Tabel 12:

Het tijdsverloop sinds het begin van de pancreatitisklachten tot aan de operatie en het aantal positieve parameters

Parameters	Duur van de klachten tot aan de operatie in dagen					Totale aantal patiënten
	< 1 dag	2 dagen	4 dagen	6 dagen	> 1 week	
0	4 (2)	—	—	—	1	5
1	3	—	—	—	—	3
2	2	—	1 (1)	1	—	4
3	6 (2)	—	1 (1)	1	—	8
4	6 (1)	—	1	—	—	7
5	1	—	—	—	—	1
Totaal	22 (5)	—	3 (2)	2	1	28

Achtentwintig patiënten met preoperatief bekende parameters konden worden geëvalueerd; de getallen tussen haakjes geven het aantal patiënten aan dat in leven bleef.

Van de 28 patiënten werden er 22 binnen 1 dag na het ontstaan van de pancreatitis geopereerd; 13 van hen met 3 of meer positieve parameters (= volgens protocol) en 9 patiënten met minder dan 3 positieve parameters (wegens een verslechterend klinisch beeld). Slechts 5 van deze 22 patiënten bleven in leven.

Drie patiënten werden 4 dagen na het ontstaan van de klachten geopereerd, 2 patiënten bleven in leven. De drie patiënten, die op of na de 6e dag sinds het bestaan van de klachten geopereerd werden, overleden allen.

### 3.4.2. Het tijdsverloop sinds het ontstaan van de klachten en klinische, haematologische en biochemische parameters

Met behulp van een analyse van anamnestiche gegevens en klinische verschijnselen bij opname en tijdens de eerste 48 uur na opname, werd getracht naast de parameters zoals door De Gruyl e.a. (1976) genoemd, nog andere parameters te vinden, die een onderscheid tussen acute oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P. mogelijk maken.

In tabel 13 worden deze anamnestiche gegevens en klinische ver-

Tabel 13:

Anamnestiche gegevens, klinische verschijnselen, haematologische en biochemische parameters in de totale groep van 30 A.H.N.P.-patiënten (met gemiddelde waarden en spreiding)

	Geslacht/leeftijd	Duur klachten		Etiologische momenten	Aantal+ parameters		Hb/Ht		Calcium	
		In dagen tot opname	Tot operatie		0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	0-24 uur	24-48 uur	
in leven	4 m.	48 (33-71)	1,6	2,3	7 idiop.	1,5	2,4	10,0/0,48	2,2	1,9
	3 vr.	52 (37-68)	(<1-3)	(<1-6)		(0-4)	(2-4)	(8,3-11,4)	(1,58-2,75)	(1,66-2,24)
	tot. 7 pt.	30 (33-71)								
overleden	13 m.	50,7 (23-73)	2,1	2,0	4 idiop.	2,5	2,5	10,8/0,52	2,0	1,8
	10 vr.	56,6 (35-68)	(<1-8)	(<1-10)	10 galstenen	(0-4)	(0-4)	(9,1-13,7)	(1,52-2,34)	(1,52-2,20)
	23 pt.	53,2 (23-73)			6 alcohol 2 postop. 1 E.R.C.P.					

	Bloedsuiker		Methaemalbumine		Creatinine		Leucocyten		Amylase	Bili.
	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	0-24 uur	0-24 uur	
in leven	9,2 (7,1-12,3)	15,3 (9,3-23,4)	49 (20-96)	89 (55-124)	97 (70-166)	84 (60-100)	9,3 (5,3-12,0)	82 (5-250)	18,1 (10-23)	
overleden	12,5 (8,5-16,2)	15,1 (8,8-20,3)	69 (17-130)	90 (24-140)	192 (80-465)	249 (72-850)	9,8 (5,7-13,4)	68 (5-150)	11,1 (8,5-18,4)	

Tabel 14:

Anamnestiche gegevens, klinische verschijnselen, haematologische en biochemische parameters bij 19 A.H.N.P.-patiënten die een *subtotale resectie* van de pancreas ondergingen (met gemiddelde waarden en spreiding)

Geslacht/leeftijd	Duur klachten		Etiologische momenten	Aantal+ parameters		Hb/Ht		Calcium		
	In dagen tot opname	Tot operatie		0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	0-24 uur	24-48 uur		
in leven	4 m. 48 (33-71)	1,6	1,8	6 idiop.	2,3	2,3	9,9/0,48		2,2	1,9
	2 vr. 40 (43-73)	(1-3)	(1-4)		(0-4)	(0-4)	(8,3-11,4)		(1,58-2,56) (1,66-2,24)	
	tot. 45 (33-71)									
6 pt.										
overleden	7 m. 51 (31-68)	2,5	2,2	5 idiop. 4 galstenen 3 alcohol 1 postop.	2,2	2,2	10,6/0,51		2,0	1,8
	6 vr. 58 (35-68)	(1-10)	(1-11)		(0-4)	(0-4)	(9,1-13,7)		(1,52-2,34) (1,52-2,20)	
	tot. 54 (31-68)									
13 pt.										

Bloedsuiker	Methaemalbumine		Creatinine		Leucocyten		Amylase	Bili.	
	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	24-48 uur	0-24 uur	0-24 uur	
in leven	9,2 (7,1-12,3)	15,3 (9,3-23,4)	49 (20-96)	89 (55-124)	97 (70-166)	84 (60-100)	9,3 (5,3-12,0)	82 (5-250)	18,1 (10-23)
overleden	12,5 (8,5-16,2)	15,1 (8,8-20,3)	69 (17-130)	90 (24-140)	192 (80-465)	249 (72-850)	9,8 (5,7-13,4)	68 (5-150)	11,1 (85-184)

schijnselen gegeven voor de totale groep van 30 A.H.N.P.-patiënten met een onderverdeling in overleden en in leven gebleven patiënten. In tabel 14 worden dezelfde gegevens met dezelfde onderverdeling vermeld van 19 patiënten die een subtotale pancreasresectie ondergingen.

Er blijkt geen significant verschil te bestaan tussen de groep in leven gebleven en de groep overleden patiënten in:

*de duur van de klachten tot aan opname en tot aan operatie, het bij opname bepaalde serumhemoglobinegehalte en de hematocriet, het serumamylase, het serumbilirubine en het leucocytenaantal in het bloed, het gedurende 0-24 uur en 24-48 uur na opname frequent bepaalde serumcalcium, het bloedsuikergehalte, het serummethaemalbumine en het serumcreatininegehalte.*

Concluderend kan worden gezegd dat er (naast de reeds genoemde parameters van De Gruyl e.a. (1976) geen parameters bestonden die verband hielden met de prognose van de A.H.N.P.

Ook bij de 19 A.H.N.P.-patiënten die een subtotale resectie ondergingen bestonden geen statistisch significante verschillen tussen de overlevende en de overleden patiënten voor wat betreft:

*de duur van de klachten tot aan opname en tot aan operatie, het bij*

*opname bepaalde serumhemoglobinegehalte en de hematocriet, het leucocytenaantal, het amylasegehalte en bilirubinegehalte in het bloed, het gedurende 0–24 uur en 24–48 uur na opname frequent bepaalde serumcalcium, het bloedsuikergehalte, het serummethaemalbumine en het serumcreatinine.*

Wel worden gemiddeld hogere serumcreatinine waarden bij opname en na 24 uur gevonden bij de patiënten die uiteindelijk overleden. Hierop wordt later ingegaan.

### **3.5. De chirurgische behandeling**

#### *3.5.1. Verschillende toegepaste operatieve behandelingen*

##### *3.5.1.1. Geen therapie*

Bij 2 patiënten werd tijdens operatie geabstineerd. Bij beiden was de necrose zo uitgebreid dat het mesocolon en het mesenterium van de dunne darm aangetast waren. Beide patiënten hadden reeds preoperatief een respiratoire insufficiëntie en een nierinsufficiëntie. Beide patiënten overleden.

Eén patiënt kreeg 1 dag postoperatief na een hemicolectomie een A.H.N.P. Bij relaparotomie bleek dat de necrose zo uitgebreid was dat het mesocolon en het mesenterium van de dunne darm aangetast waren; er werd geabstineerd en de patiënt overleed. Ook deze patiënt had een nierinsufficiëntie en een respiratoire insufficiëntie ontwikkeld voordat relaparotomie plaats vond.

Bij 1 patiënt werd geabstineerd wegens een totaal zwarte necrotische pancreas. De leeftijd van patiënte (72 jaar) en de bijkomende pre-existente cardiale en renale pathologie waren mede een reden te absteren. Deze patiënte bleef echter zonder enige vorm van therapie in leven en er zijn bij haar 2 jaar na de proeflaparotomie geen aanwijzingen voor het bestaan van een exocriene of endocriene pancreasinsufficiëntie.

##### *3.5.1.2. Triple-ostomie en drainage van het pancreasgebied*

Bij één patiënt werd een triple-ostomie uitgevoerd bestaande uit een cholecystostomie, een gastrostomie en een jejunostomie. Tevens werd een sumpdrainage van het pancreasgebied uitgevoerd. Deze patiënt overleed.

##### *3.5.1.3. Drainage en necrotomie*

Bij één patiënt met 4 positieve parameters werd een drainage met necrotomie (sequestrectomie) verricht. Deze drainage therapie was voor het 'tijdperk' van de eerste subtotaal resectie. De patiënt overleed.



Bij 3 andere patiënten werd initieel alleen een drainage van het pancreasgebied verricht wegens aanwezige haemorrhagieën zonder dat er sprake was van necrose van de pancreas en necrose in het weefsel rondom de pancreas. Bij een relaparotomie, die wegens een verslechterende klinische toestand werd uitgevoerd, werd echter toch een necrotisering van de pancreas geconstateerd en werd een sequestrectomie van het necrotisch pancreasweefsel verricht. Deze 3 patiënten overleden.

#### *3.5.1.4. Peritoneale spoeling*

Bij 2 patiënten werd peroperatief nadat de diagnose A.H.N.P. geconstateerd was, een peritoneaal spoelsysteem ingebracht. Beide patiënten overleden.

#### *3.5.1.5. Subtotale pancreatectomie*

Werd bij 17 patiënten verricht, 5 patiënten bleven in leven, 12 patiënten (71%) overleden. Bij de eerste 6 subtotale pancreatectomieën werd routinematig tevens een triple-ostomie aangelegd als additionele therapie. Vier van de 6 patiënten die een additionele triple-ostomie kregen bleven in leven, slechts 1 van deze 4 in leven gebleven patiënten had galstenen. In 1976 werd een triple-ostomie als additionele therapie bij een subtotale pancreatectomie om onbekende redenen verlaten.

#### *3.5.1.6. Totale pancreatectomie*

Bij 2 patiënten werd een totale pancreatectomie verricht, 1 patiënt overleed.

### *3.5.2. De chirurgische techniek bij een subtotale pancreasresectie*

De pancreas is een retroperitoneaal gelegen orgaan dat door de mesenteriaalvaten in 4 gebieden wordt verdeeld. De achter de pancreas liggende arteria en vena mesenterica superior verdelen de pancreas in een caput (rechts van de mesenteriaalvaten), een corpus en een cauda (links van de mesenteriaalvaten) en de processus uncinatus (achter de vena mesenterica superior).

De belangrijkste arteriële bloedvoorziening van de pancreas gaat via de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior. De bloedvoorziening van het caput gaat hoofdzakelijk via takken van de arteria gastroduodenalis en de arteria mesenterica superior. Corpus en cauda worden voornamelijk via takken van de arteria lienalis gevasculariseerd.

Het percentage van de pancreasresectie wordt bepaald door het verloop van de arteria en de vena mesenterica superior en de vena porta.

Bij een distale resectie tot juist boven de arteria en vena mesenterica superior wordt ongeveer 60% van de pancreas verwijderd. Een distale resectie tot net rechts van de vena porta is ongeveer een pancreasresectie van 85%.

Bij onze patiënten vindt exploratie van de pancreas plaats via een mediane laparotomie. Na een uitgebreide inspectie van de buikholte (m.n. galblaas, mesocolon en mesenterium van de dunne darm) wordt vervolgens steeds de bursa omentalis geopend door het omentum tussen maag en colon te klieven. Hierdoor kunnen corpus en cauda van de pancreas beoordeeld worden. Het caput van de pancreas kan na mobiliseren van het duodenum beoordeeld worden.

Als er sprake is van een A.H.N.P. wordt in principe tot een distale pancreatectomie besloten, de grootte van de resectie is afhankelijk van de uitbreiding van de necrose. De gehele grote curvatuur van de maag wordt geskeletteerd totdat de maag geheel los ligt van de milt. Nu wordt de milt gemobiliseerd door losmaken van de verbinding van de flexura lienalis van het colon en inknippen van het peritoneum aan de achterzijde van de milt. Vervolgens kan veelal stomp met de hand de milt en pancreasstaart geluxeerd worden. Dit digitaal prepareren gaat meestal zonder enige moeite tot aan de wervelkolom. Bij een sterke pancreasnecrose kan het pancreasweefsel soms met de hand uit de bursa 'geschept' worden.

Na identificeren en onderbinden van de arteria en de vena lienalis volgt vrijprepareren van de vena porta en de mesentericavaten. Na klieven van de pancreas rechts van de vena porta (= 85% resectie) wordt de ductus pancreaticus meestal gesloten en worden een aantal hemostatische kapselhechtingen gelegd.

Bij een aantal patiënten werd tevens een gastrostomie en een jejunostomie volgens Witzel aangelegd. Beide fistels werden tegen de voorste buikwand aangelegd. Eventuele drainage van de galblaas vond plaats met een Pezzer catheter onder een tabakszaknaad.

In het pancreasgebied en in het foramen van Winslow worden Penrose-drains achtergelaten. In de miltloge wordt een stevige sumpdrain gelegd. Na controle op hemostase en gazen worden peritoneum en fascia in één laag met vicryl geknoopt gesloten.

### *3.5.3. Operatiegegevens*

#### *3.5.3.1. Operatieve behandeling en mortaliteit*

In tabel 15 worden de toegepaste operatieve behandelingsmethoden per jaar uitgezet. In tabel 16 wordt de mortaliteit bij de verschillende chirurgische behandelingen gegeven.

*De totale mortaliteit in de groep van 30 A.H.N.P.-patiënten was 76%. De mortaliteit van de 17 patiënten die een subtotale pancreatectomie*

Tabel 15:  
Verschillende operatieve behandelingen

Therapie	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	Totaal
Geen	-	1	-	1	-	-	-	2	4
Necrotomie+drainage	-	-	1	-	-	-	1	2	4
Triple-ostom.+drainage	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Perit. spoeling	-	-	-	-	-	1	1	-	2
Subtot. resectie	-	-	-	1	3	2	3	2	11
Subtot. res.+triple-ostomie	-	-	1	5	-	-	-	-	6
Totale resectie	1	-	-	-	-	-	1	-	2
Totaal	1	2	2	7	3	3	6	6	30

Tabel 16:  
Operatieve behandelingen en mortaliteit

Therapie	Aantal	Overleden	Mortaliteit in %
Geen	4	3	
Necrotomie+drainage	4	4	
Triple-ostom.+drainage	1	1	
Periton. spoeling	2	2	
Subtot. resectie	11	10	91
Subtot. resectie+triple-ostomie	6	2	33
Totale resectie	2	1	
Totaal	30	23	76

*ondergingen was 71%. De mortaliteit van de 11 patiënten die alleen een subtotale pancreatectomie ondergingen was 91%. De mortaliteit van 6 patiënten die een triple-ostomie als additionele therapie naast een subtotale pancreatectomie kregen, was 33%.*

### 3.5.3.2. Peroperatieve bevindingen

#### 3.5.3.2.1. Uitgebreidheid van de necrose

In tabel 17 worden peroperatieve bevindingen zoals ze voorkwamen bij overleden en in leven gebleven patiënten vergeleken wat betreft de uitgebreidheid van de pancreasnecrose, vrij vocht in de buik, kalkspetten en uitbreiding van de retroperitoneale necrose.

*Van de 30 A.H.N.P.-patiënten had 56% bij een à vue beoordeling een totale A.H.N.P. en 44% een segmentale A.H.N.P. Een totale A.H.N.P. kwam procentueel even vaak voor bij in leven gebleven als overleden patiënten (56%).*

Tabel 17:  
Uitgebreidheid van de pancreasnecrose en andere bevindingen durante operatione

	Totale aantal patiënten	A.N.H.P. totaal	A.N.H.P. kop gaaf verdere pancreas- necrotisch	Necrose retro- perit.	Buik- vocht	Kalk- spetten	Necrose mesenterium of mesocolon
overleden in leven	7	4	3	7	3	6	3
	23	13	10	11	15	13	4

Achttien van de 30 patiënten (60%) hadden bij inspectie een uitgebreide retroperitoneale necrose. Deze kwam voor bij alle in leven gebleven patiënten en bij 11 van de 23 (48%) overleden patiënten.

Bij 23% van de A.H.N.P.-patiënten kwam een necrose in het mesenterium van de dunne darm of het mesocolon voor. Bij de in leven gebleven patiënten was de necrose echter niet zo uitgebreid dat de vaatsteel was aangedaan. Bij 3 van de 4 overleden patiënten met een uitbreiding van de necrose in het mesenterium van de dunne darm of in het mesocolon, was de necrose zo uitgebreid dat delen van de darm eveneens necrotisch waren.

Vier van de 7 in leven gebleven A.H.N.P.-patiënten bleken bij de beoordeling tijdens laparotomie een totale pancreasnecrose te hebben. Twee van deze 4 patiënten ondergingen een subtotale (85%) distale pancreatectomie, 1 patiënt onderging een totale pancreatectomie en bij 1 patiënt werd geabstineerd.

Dertien van de 23 overleden A.H.N.P.-patiënten hadden bij de beoordeling tijdens laparotomie een totale pancreasnecrose. Acht van deze 13 patiënten ondergingen een subtotale (85%) distale pancreatectomie, 1 patiënt een totale pancreatectomie, 1 patiënt een peritoneale spoeling en bij 3 patiënten werd tijdens de operatie geabstineerd.

Pathologisch anatomisch onderzoek bevestigde bij alle pancreasresectiepreparaten de diagnose A.H.N.P. Omdat voor histologisch onderzoek steeds een aantal coupes uit het resectiepreparaat werd genomen, kon de uitbreiding van de pancreasnecrose in het resectiepreparaat niet meer nagegaan worden.

#### 3.5.3.2.2. Galblaas(weg)afwijkingen

Tien van de 30 patiënten (33%) hadden galblaas(weg)afwijkingen in de vorm van galstenen, galstenen én cholecystitis of alleen cholecystitis (zie tabel 18).

Bij 8 van de 10 patiënten met galblaas(weg)afwijkingen waren zowel

macroscopisch als microscopisch cholecystitisverschijnselen te zien. Slechts bij 2 van deze 8 patiënten waren de peroperatief afgenomen galkweken positief. Alle 10 patiënten met galblaas(weg)afwijkingen ondergingen een cholecystectomie naast een eventuele andere behandeling. Bij 4 van de 10 patiënten werd een choledochusexploratie verricht en vond drainage door middel van een T-drain van de extrahepatische galwegen plaats.

Tabel 18:  
Coëxistente galblaas(weg)afwijkingen bij A.H.N.P.

	In leven gebleven A.H.N.P.-patiënten	Overleden A.H.N.P.-patiënten
Galstenen	0	2
Stenen+itis	0	5
-itis	0	3
Choledoch. exploratie	0	4
Totale aantal patiënten	7	23

### 3.6. Pre- en postoperatieve gegevens en complicaties

In de postoperatieve fase hadden alle patiënten langdurig koorts (tot boven de 39 °C). De koorts ging gepaard met een leucocytosis en links verschuiving in de differentiatie. Deze verschijnselen werden zeker niet altijd door een abces veroorzaakt; zo had slechts 1 van de 7 in leven gebleven patiënten met deze verschijnselen een abces.

Tussen in leven gebleven en overleden patiënten bestonden postoperatief geen verschillen voor wat betreft het serumamylase (bij alle patiënten < 5 mmol/l), de daling van het Hb-gehalte (para-infectieus verschijnsel?), het serumcalcium, het totaal eiwitgehalte en het verhoogde bloedsuikergehalte. Bij de overleden patiënten traden complicaties van pancreatitis op zoals nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie en sepsis. Bij geen van de in leven gebleven patiënten kwamen deze complicaties voor.

Antibiotica werden niet routinematig als profylaxe gegeven. In de postoperatieve fase werden antibiotica alleen gegeven op geleide van positieve bloedkweken.

#### 3.6.1. Nierinsufficiëntie

##### 3.6.1.1. Voórkomen van nierinsufficiëntie

Twee van de 7 in leven gebleven patiënten hadden bij opname een serumcreatinineverhoging. Beiden hadden echter een pre-existent nierlijden op basis van een hypertensie.

Twee van de 23 overleden patiënten hadden een pre-existent nierlijden en 1 overleden patiënt kreeg een A.H.N.P. na een niertransplantatie. Van de resterende 20 overleden A.H.N.P.-patiënten hadden 14 patiënten bij opname een serumcreatinine van groter dan 100 mmol/l. Zeven patiënten hadden bij opname een serumcreatinine groter dan 150 mmol/l en 7 patiënten tussen de 100 en 150 mmol/l.

### *3.6.1.2. Oorzaken van nierinsufficiëntie*

De overleden patiënten werden voor wat de nierfunctie betreft verder geanalyseerd en arbitrair in 3 groepen verdeeld (zie tabel 19):

Tabel 19A = patiënten met een serumcreatinine bij opname > 150 mmol/l (7 patiënten).

Tabel 19B = patiënten met een serumcreatinine bij opname tussen 100 en 150 mmol/l (7 patiënten).

Tabel 19C = patiënten met een normaal serumcreatinine bij opname (6 patiënten).

#### *Patiëntengroep met een serumcreatinine > 150 mmol/l (7 patiënten)*

Bespreking van tabel 19A1 en A2:

bij de 7 patiënten die bij opname een serumcreatinine van meer dan 150 mmol/l hadden, bestonden de klachten gemiddeld 1,6 dagen. Vijf van deze 7 patiënten waren bij opname in shock, 3 van de 5 patiënten in shock waren anurisch. Bij 2 van de 3 anurische patiënten bleek tijdens proeflaparotomie een uitgebreide necrose van de pancreas met aantasting van het mesocolon en het mesenterium van de dunne darm te bestaan waardoor tot abstinentie besloten moest worden. De 3e anurische patiënt onderging een subtotale pancreatectomie. Postoperatief verbeterde de nierfunctie ondanks dialyse niet. Bij 3 patiënten (patiënten 2, 3 en 6 in tabel A1 en A2) werd de nierfunctie postoperatief in eerste instantie volledig normaal in respectievelijk 1, 5 en 7 dagen (zie tabel A2). Eén van deze 3 patiënten (patiënt 3) bij wie de nierfunctie in de eerste 7 dagen na operatie normaal werd, was preoperatief in shock. Bij 1 patiënt, die bij opname in shock maar niet anurisch was (patiënt 7) ging de nierfunctie na subtotale pancreasresectie echter wel geleidelijkaan achteruit.

Uit tabel 19A2 blijkt verder:

dat de 3 patiënten bij wie de nierfunctie postoperatief aanvankelijk normaal werd (patiënten 2, 3 en 6) in een latere postoperatieve fase toch weer een verslechtering van de nierfunctie kregen. Dit ondanks positieve vochtbalansen en een normale diurese. Bij deze 3 patiënten trad de nierfunctieverslechtering op in een klinische fase van hoge temperatuur en sterke leucocytosis. Twee van deze 3 patiënten (patiënten 3 en 6) hadden een sepsis op basis van een intra-abdomi-

Tabel 19A1:  
Gegevens bij opname en verrichte therapie

Patiënt	Opname				Therapie
	Duur klachten in dagen	Creatinine (mmol/l)	Shock	Anurie	
1	2	465	+	+	A
2	1	160	-	-	S
3	2	230	+	-	R
4	1	361	+	+	R
5	2	465	+	+	A
6	2	258	-	-	D
7	1	169	+	-	R
Gemiddeld of totaal	x: 1.6	x: 301	Totaal 5 pt.	Totaal 3 pt.	

Onder therapie: A = Abstinentie  
S = Spoeldrainage  
R = Resectie  
D = Drainage

Tabel 19A2:  
Het beloop van de nierfunctiestoornissen met mogelijke invloeden op het beloop

Patiënt	Nier-functie p.o.	Beloop van de nierfunctie		Anurie dialyse	Creat. bij overlijden	Sepsis	Toxisch	Abces	Positieve vochtbalans
	↓ ~↓ nl	↓ ~↓ nl	nl						
1									
2		+	+		188		+	- R	+
3		+	+		135	+		+ R	+
4	+		+	+	1100	+		- O	
5									
6		+	+		292	+		+ R	+
7	+		+	+	970	+		- R	

Onder nierfunctie p.o.:

- ↓ = nierfunctie direct postoperatief geleidelijk aan slechter;
- ~↓ = nierfunctie postoperatief stationair slecht;
- nl = nierfunctie normaliseert direct postoperatief.

Onder beloop van de nierfunctie:

- ↓ = nierfunctie blijft geleidelijk aan achteruitgaan;
- ~↓ = nierfunctie blijft stationair slecht;
- nl = nierfunctie normaliseert.

Sepsis = klinisch beeld met positieve bloedkweken;

Toxisch = zelfde klinisch beeld als bij sepsis met negatieve bloedkweken;

Abces: R - bij relaparotomie geen abces gevonden;

R + bij relaparotomie een abces gevonden;

O - bij obductie geen abces gevonden;

O + bij obductie een abces gevonden.

Bij patiënt 1 en 5 werd durante operatione geabstineerd, zij overleden snel postoperatief.

naal abces, de derde patiënt had hetzelfde klinische beeld met negatieve bloedkweken op basis van een uitgebreide retroperitoneale necrose zonder abcesvorming;  
 dat de patiënt bij wie de nierfunctie direct postoperatief reeds verslechterde, uiteindelijk anurisch werd. De anurie trad op in een fase met positieve bloedkweken. Bij relaparotomie was echter geen abces aanwezig, wel een uitgebreide retroperitoneale necrose;  
 dat bij de patiënt die preoperatief reeds anurisch was, postoperatief de nierfunctie ondanks dialyse niet meer op gang kwam.

Tabel 19B1:  
 Gegevens bij opname en verrichte therapie

Patiënt	Opname				Therapie
	Duur klachten in dagen	Creatinine (mmol/l)	Shock	Anurie	
1	1	116	-	-	D
2	2	110	-	-	R
3	10	130	-	-	R
4	4	110	-	-	R
5	4	135	-	-	R
6	1	110	-	-	R
7	1	130	-	-	D

Voor een verklaring van de gebruikte tekens zie tabel 19A1.

Tabel 19B2:  
 Het beloop van de nierfunctiestoornissen met mogelijke invloeden op het beloop

Nierfunctie p.o.	Beloop van de nierfunctie			Creat. bij overlijden	Hypo- vol.	Sepsis	Toxisch	Abces	Positieve vochtbalans
	↓ ~↓	nl	Anurie						
1	+	+	+	n.v.	885	+	+	?	
2	+	+	+		390	+	+	- O	
3		+	+		223			+ R	+
4		+	+		191		+	+ R <sup>3x</sup>	+
5		+	+				+	- R	+
6		+	+		210		+	+ R	+
7		+	+		150		+	+ R	+

Voor een verklaring van de gebruikte tekens zie tabel 19A2.

### *Serumcreatinine bij opname tussen 100 en 150 mmol/l (7 patiënten)*

Bespreking van tabel 19B1 en B2:

bij 5 van de 7 patiënten die bij opname een serumcreatinine tussen de 100 en 150 mmol/l hadden, werd het serumcreatinine gemiddeld binnen 4 dagen postoperatief normaal.



bij 6 van de 7 patiënten verslechterde de nierfunctie uiteindelijk weer ondanks positieve vochtbalansen en een normale diurese. Bij 5 patiënten gebeurde dat in een septische fase en bij 1 patiënt in een toxische fase. Sepsis bestond bij 3 van de 5 patiënten op grond van een bij relaparotomie aangetoond abces. Bij 2 septische patiënten werd bij relaparotomie en obductie geen abces gevonden.

*Serumcreatinine bij opname normaal (6 patiënten)*

Bespreking van tabel 19C1 en C2:

Bij alle 6 patiënten die bij opname een normale nierfunctie hadden, verslechterde de nierfunctie in de postoperatieve fase.

Bij 2 patiënten trad de nierfunctiever slechtering op tengevolge van een hypovolaemische shock op basis van een gastro-intestinale bloeding. Eén patiënt met aanvankelijk een goede diurese en positieve vochtbalansen, werd anurisch tijdens een septische periode. Eén patiënt had

Tabel 19C1:

Gegevens bij opname en verrichte therapie

Patiënt	Opname				Therapie
	Duur klachten in dagen	Creatinine (mmol/l)	Shock	Anurie	
1	1	80	—	—	R
2	1	70	—	—	D + R
3	1	100	—	oligur.	R + S
4	1	90	—	—	S
5	6	87	—	—	D
6	2	90	—	—	A

Voor een verklaring van de gebruikte tekens zie tabel 19A1.

Tabel 19C2:

Het beloop van de nierfunctiestoornissen met mogelijke invloeden op het beloop

	Nier- functie dir p.o.	Beloop van de nierfunctie		Creat. bij over- lijden	Hypo- vol.	Sepsis	Toxisch	Abces	Pos. vocht- balans
		↓	~↓						
1	+	+		570	+		+	+ O	+
2	+	+	+	330	+		+	- O	
3		+	+	230		+		+ R	+
4	+			130	+ tijdens intubatie overleden				
5	+	+	+	410		+		+ R	+
6	+			338	p.o. abstinentie				

Voor een verklaring van de gebruikte tekens zie tabel 19A2.

een verslechterende nierfunctie ondanks een goede diurese en positieve vochtbalansen. Eén patiënt overleed kort na de operatie aan een hartstilstand tijdens intubatie (noodzakelijk wegens respiratoire insufficiëntie). Eén patiënt kreeg een A.H.N.P. na een hemicolecotomie. Tijdens de operatie bleek een zo uitgebreide necrose te bestaan dat geabstineerd moest worden.

### *3.6.1.3. Samenvatting en conclusie*

1. Een nierinsufficiëntie kan in een korte tijd ontstaan bij een A.H.N.P.
2. 70% van de patiënten die bij opname een serumcreatinine groter dan 150 mmol/l hadden, was in shock en 43% was anurisch. De shock was waarschijnlijk een hypovolaemische shock. Of deze hypovolaemische shock veroorzaakt werd door vloeistofsequestratie retroperitoneaal, dan wel op basis van door de pancreas in de bloedbaan gesecerneerde vasoactieve stoffen, is onbekend. Bij 42% van de patiënten met bij opname een serumcreatinine dat groter was dan 150 mmol/l, werd de nierfunctie in de postoperatieve fase weer normaal met een adequate vochttoevoer op geleide van drukmetingen in de arteria pulmonalis. Uiteindelijk verslechterde bij al deze patiënten de nierfunctie weer in een septische fase.
3. Geen van de patiënten met bij opname een serumcreatinine tussen de 100 en 150 mmol/l was op dat moment in shock of had een oligurie of anurie. Bij 72% van deze patiënten werd de nierfunctie aanvankelijk postoperatief normaal met een goede vochttoevoer, om in een latere toxische of septische fase weer te verslechteren.
4. Geen van de patiënten met bij opname een normaal serumcreatinine was in shock of had een oligurie of anurie. Bij al deze patiënten verslechterde de nierfunctie weer of door een hypovolaemische shock of in een septische fase.
5. Van de 3 patiënten bij wie tijdens proeflaparotomie geabstineerd werd wegens inoperabiliteit op basis van de uitgebreidheid van de necrose, hadden 2 patiënten bij opname een serumcreatinine dat groter was dan 150 mmol/l. Deze 2 patiënten waren tevens in shock en anurisch.

### *3.6.2. Sepsis en toxiciteit*

Onder sepsis wordt verstaan die ziekte-toestand, waarbij micro-organismen uit een primaire infectiehaard voortdurend in de bloedbaan komen en zich daarin kunnen handhaven of zelfs vermenigvuldigen.

De patiënt reageert op bacteriën in de bloedbaan met toxisch infectieuze verschijnselen (koorts, bloeddrukdaling, links verschuiving van de granulocyten met toxische korreling).

Onder toxiciteit wordt hetzelfde klinische ziektebeeld verstaan als on-

der sepsis, alleen zijn de bloedkweken negatief. In tabel 20 wordt een overzicht gegeven van het postoperatief voorkomen van sepsis, toxiciteit en abscessen bij de overleden A.H.N.P.-patiënten.

Tabel 20:  
Sepsis en toxiciteit postoperatief

	Totaal	Sepsis	Toxiciteit	Abces	Necrose
Resectie	10	6	4	5	6
Drainage of Perit. spoeling	5	5		4	2

De analyse in tabel 20 gebeurde bij 15 patiënten die na een geprotraheerd beloop overleden. Van de in totaal 23 overleden patiënten vielen af: 2 patiënten bij wie peroperatief geabstineerd werd, 1 patiënt die 2 dagen postoperatief acuut overleed tijdens een intubatie wegens respiratoire insufficiëntie, 5 patiënten die kort van de operatie overleden.

De groep van 15 overleden patiënten bestond uit 10 patiënten die een resectie ondergingen, 4 patiënten die met een drainage en sequestrectomie behandeld werden en 1 patiënt die een peritoneale spoeling onderging.

De conclusies van deze analyse zijn:

Alle 15 patiënten hadden postoperatief hoge koorts ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) en leucocytosis, 9 van de 15 patiënten (60%) hadden een intra-abdominaal abces dat bij relaparotomie werd vastgesteld.

Elf van de 15 patiënten (73%) hadden een sepsis, respectievelijk 6 van de 10 resectiepatiënten en alle patiënten die met een drainage en sequestrectomie of peritoneale spoeling behandeld werden.

De resterende 4 resectiepatiënten waren toxisch. Eén van deze 4 patiënten had ondanks negatieve bloedkweken toch een intra-abdominaal abces. De andere 3 resectiepatiënten hadden alleen een uitgebreide retroperitoneale necrose. Vijf van de 10 resectiepatiënten ontwikkelden in de postoperatieve fase een intra-abdominaal abces.

De 10 overleden resectiepatiënten waren postoperatief septisch (60%) of toxisch (40%) op basis van hetzij een intra-abdominaal abces (50%) hetzij waarschijnlijk geïnfecteerde retroperitoneale necrose (50%).

Conclusie:

*Een vroege subtotale resectie voorkomt dus geen abscesvorming.*

### 3.6.3. Pre- en postoperatieve respiratoire insufficiëntie

Onder respiratoire insufficiëntie wordt een inadequate gaswisseling verstaan met als gevolg abnormale bloedgassen. In het algemeen wordt als vuistregel voor het bestaan van een respiratoire insufficiëntie een arteriële zuurstofspanning van  $\leq 8$  kPa en een arteriële koolzuurspanning van  $\geq 6,6$  kPa aangehouden. De behandeling van een respiratoire insufficiëntie gebeurt door middel van intermitterende positieve druk

beademing (I.P.P.V.). Onder Respiratoir Distress Syndroom (R.D.S.) wordt in het algemeen een snel progressieve respiratoire insufficiëntie verstaan die zich uit in een hypoxaemie die niet reageert op zuurstof-toediening. De behandeling van een R.D.S. gebeurt door middel van beademing met positieve eind expiratoire druk (P.E.E.P.).

Preoperatief hadden 3 patiënten reeds bij opname een respiratoire insufficiëntie. Twee van deze 3 patiënten bij wie de respiratoire insufficiëntie met behulp van I.P.P.V. behandeld kon worden, waren bij opname tevens anurisch en in shock. Bij beide patiënten bestonden de pancreatitisklachten sinds 2 dagen en bij beiden moest gedurende de operatie geabstineerd worden wegens inoperabiliteit op basis van een te uitgebreide necrose. Beide patiënten overleden. De derde patiënt kreeg een respiratoire insufficiëntie toen een A.H.N.P. ontstond 2 dagen na een hemicolectomie operatie. De respiratoire insufficiëntie bij deze patiënt kon eveneens met I.P.P.V. behandeld worden. Ook deze patiënt overleed.

De analyse van postoperatief optredende respiratoire insufficiëntie vond bij 16 van de 23 overleden patiënten plaats, respectievelijk bij 11 resectiepatiënten, bij 4 patiënten die met een drainage en sequestrectomie behandeld werden en bij 1 patiënt die met peritoneale spoeling behandeld werd.

Zeven van de 23 overleden patiënten konden niet geëvalueerd worden voor wat betreft het ontstaan of persisteren van een respiratoire insufficiëntie. Bij 2 van deze 7 patiënten werd tijdens de operatie geabstineerd wegens inoperabiliteit op basis van een te uitgebreide necrose. Bij beide patiënten bestond reeds preoperatief een respiratoire insufficiëntie. Vijf van deze 7 patiënten overleden kort na de operatie. Eén van deze 5 patiënten had reeds preoperatief een respiratoire insufficiëntie, de andere 4 patiënten hadden bij overlijden geen respiratoire insufficiëntie.

Dertien van de 16 geanalyseerde patiënten (81%) ontwikkelden in de postoperatieve fase een respiratoire insufficiëntie, 53% kon met conventionele beademing (I.P.P.V.) behandeld worden, terwijl 27% een R.D.S. ontwikkelde dat met P.E.E.P.-beademing behandeld moest worden. Eén resectiepatiënt overleed 2 dagen na de operatie tijdens een intubatieprocedure.

Van de 10 geanalyseerde overleden resectiepatiënten ontwikkelden 8 in de postoperatieve fase een respiratoire insufficiëntie. Zes van deze 8 resectiepatiënten hadden een respiratoire insufficiëntie die met conventionele beademing (I.P.P.V.) behandeld werd, terwijl 2 resectiepatiënten een R.D.S. hadden dat met P.E.E.P.-beademing behandeld moest worden.

Bij evaluatie van de overige 5 overleden patiënten (die respectievelijk 4× met drainage en sequestrectomie en 1× met peritoneale spoeling behandeld werden) bleken er 4 eveneens een respiratoire insufficiëntie te hebben. Twee van deze 4 patiënten hadden een R.D.S. dat met

P.E.E.P.-beademing behandeld moest worden, 2 patiënten konden met conventionele beademing (I.P.P.V.) behandeld worden.

Een mogelijke relatie tussen postoperatief optredende respiratoire insufficiëntie en abcesvorming werd bestudeerd (zie tabel 21).

Tabel 21:  
Postoperatieve respiratoire insufficiëntie en abcesvorming

	Resp. insuff.	Abces +	Abces -
Resectie	I.P.P.V.	4	2
	P.E.E.P.	1	1
Drainage	I.P.P.V.	1	1
	P.E.E.P.	2	

Van de 8 patiënten die met I.P.P.V. behandeld werden, hadden 5 patiënten (62,5%) een abces.

Drie van de 4 patiënten die een R.D.S. ontwikkelden, hadden een intra-abdominaal abces.

Conclusie:

*Acht van de 12 patiënten die postoperatief een respiratoire insufficiëntie ontwikkelden, hadden een intra-abdominaal abces. De 4 patiënten die geen abces hadden, bleken wel geïnfecteerde retroperitoneale necrose te hebben.*

#### 3.6.4. Multiple Organ Failure

Onder 'Multiple Organ Failure' wordt in dit geval verstaan het gelijktijdig vóórkomen van nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie en eventueel leverinsufficiëntie.

Acht van de 23 patiënten overleden kort na de operatie. Vijf van deze 8 patiënten hadden ten tijde van het overlijden een Multiple Organ Failure (nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie) zonder dat er een sepsis aanwezig was.

Vijftien van de 23 overleden patiënten konden geëvalueerd worden voor wat betreft het ontstaan van 'Multiple Organ Failure' en een eventuele relatie tussen Multiple Organ Failure en sepsis.

Postoperatief verslechterde de nierfunctie bij alle 15 overleden patiënten die werden geanalyseerd. Twaalf van de 15 patiënten ontwikkelden een respiratoire insufficiëntie, elf van de 15 patiënten waren septisch en 4 van de 15 patiënten maakten een toxische periode door.

Bij deze 15 patiënten traden de volgende combinaties op:

*Nierfunctiestoornis + sepsis* 3×  
*Nierfunctiestoornis + sepsis + respiratoire insufficiëntie (I.P.P.V.)* 5×

<i>Nierfunctiestoornis + toxiciteit + respiratoire insufficiëntie (I.P.P.V.)</i>	3×
<i>Nierfunctiestoornis + sepsis + respiratoire insufficiëntie (P.E.E.P.)</i>	3×
<i>Nierfunctiestoornis + toxiciteit + respiratoire insufficiëntie (P.E.E.P.)</i>	1×

Drie patiënten met een postoperatief optredende nierfunctieverslechtering, sepsis en respiratoire insufficiëntie kregen tevens een leverinsufficiëntie.

Concluderend:

*Multiple Organ Failure kwam in onze patiëntengroep frequent voor en vormde de belangrijkste doodsoorzaak.* Multiple Organ Failure ontstond bij een kleine groep patiënten preoperatief en direct postoperatief zonder dat er aanwijzingen voor sepsis waren.

Bij het merendeel der patiënten ontstond Multiple Organ Failure echter in een latere postoperatieve fase van sepsis of toxiciteit.

### 3.6.5. Doodsoorzaken

De doodsoorzaken bij de 23 overleden A.H.N.P.-patiënten waren:

- 15× respiratoire insufficiëntie en sepsis of toxiciteit, na een geprotraheerd klinisch beloop, met een combinatie van nierinsufficiëntie. Bij 2 patiënten trad tevens een late verbloeding op door aantasting van een peripancreatisch vat;
- 5× kort na de operatie een nierinsufficiëntie en respiratoire insufficiëntie zonder aanwijzingen voor sepsis of toxiciteit. Bij 3 patiënten werd tijdens laparotomie geabstineerd van verdere therapie wegens de uitgebreidheid van de necrose met aantasting van het mesenterium van de dunne darm en het mesocolon;
- 1× aspiratie (met als gevolg een hartademstilstand) zonder tekenen van Multiple Organ Failure;
- 2× late verbloeding (door aantasting van een peripancreatisch vat) zonder tekenen van Multiple Organ Failure.

### 3.6.6. De patiënten die in leven bleven

Bij de 7 in leven gebleven patiënten bestond preoperatief geen nierinsufficiëntie of respiratoire insufficiëntie.

Vijf van de 7 patiënten ondergingen een subtotaal ( $\pm$  85%) distale pancreatectomie, bij 4 van deze 5 patiënten werd de subtotaal pancreatectomie gecombineerd met een triple-ostomie. Eén patiënt onderging een totale pancreatectomie, één patiënt onderging geen therapie.

In de postoperatieve fase moest bij 3 patiënten een relaparotomie verricht worden; bij 1 patiënt moest 3× een abces gedraineerd worden, bij 1 patiënt binnen 3 dagen na de primaire operatie wegens een intra-

abdominale bloeding, bij 1 patiënt meer dan 2 weken na de primaire operatie wegens een intra-abdominale bloeding. De ene patiënt, bij wie 3× een abces gedraineerd moest worden, was septisch. Geen van de andere in leven gebleven patiënten was in de postoperatieve fase septisch of toxisch, geen van de in leven gebleven patiënten had een Multiple Organ Failure.

Zes van de 7 patiënten konden worden nagecontroleerd. Vijf van deze 6 patiënten hadden reeds bij ontslag uit het ziekenhuis een diabetes mellitus die met insuline gereguleerd moest worden. Bij geen van de insuline afhankelijke diabeten bestonden problemen met de regulering van de diabetes mellitus. Deze 5 patiënten kregen eveneens een substitutie voor de exocriene pancreasfunctie in de vorm van Combizym of pancreasgranulaat. Ook hierbij traden geen problemen op.

## BESPREKING

Onder acute pancreatitis verstaat men in 90% van de gevallen een oedemateuze pancreatitis, die meestal met een conservatieve therapie een goedaardig verloop heeft. De mortaliteit bij oedemateuze pancreatitis is 8–12% (Ranson e.a., 1974; Jacobs e.a., 1977). Morfologisch treedt een volledig herstel op. In 10% van de gevallen van acute pancreatitis echter is er sprake van een foudrayant en catastrofaal verlopende acute haemorrhagische necrotiserende pancreatitis (A.H.N.P.).

Als mogelijke etiologische momenten worden bij ongeveer 60% van de acute pancreatitispatiënten galstenen en alcoholisme genoemd. De ontstaanswijze van acute pancreatitis is echter nog onbekend.

Het is vrijwel zeker dat de voor een A.H.N.P. karakteristieke necrose ontstaat door een autodigestie van de pancreas. Onduidelijk is echter hoe deze autodigestie in gang wordt gezet en hoe de in plasma en pancreassecreet als beschermend mechanisme voorkomende natuurlijke trypsine inhibitoren worden overwonnen (Editorial N. Engl. J. Med., 1970).

Evenmin is bekend, ondanks talloze dierexperimentele onderzoeken, of en zo ja hoe bij de mens een oedemateuze pancreatitis in een A.H.N.P. kan overgaan (Editorial Lancet, 1969; Anderson en Schiller, 1968; Pirola en Davis, 1970; Takada e.a., 1976).

Als een chirurgische therapie enige kans van slagen wil hebben, moet de diagnose A.H.N.P. zo snel en zo zeker mogelijk gesteld worden omdat het beloop van een A.H.N.P. in korte tijd fataal kan zijn. Hierbij treden echter problemen op. Zowel het klinische beeld als een amylasestijging in serum, pleuravocht of urine zijn niet specifiek voor een acute pancreatitis en kunnen passen bij een aantal voor spoedlaparotomie in aanmerking komende ziektebeelden (Salt en Schenker, 1976). Mogelijke hulpmiddelen voor een zekerder diagnose acute pancreatitis zijn de amylase-creatinine-clearance-Ratio (Warshaw en Fuller, 1975; Murray en MacKay, 1977) of een bepaling van het gehalte aan albumine, eiwit en S.G.O.T. in de spoelvoeistof van ingebrachte spoelcatheters (Pickford e.a., 1977).

De ernst van een acute pancreatitis wordt bepaald door de optredende complicaties zoals respiratoire insufficiëntie (Interiano e.a., 1972; Warshaw e.a., 1975; Imrie e.a., 1977), nierinsufficiëntie (Simon en Giacobino, 1970), leverinsufficiëntie (Frey, 1979) en stollingsstoornissen (Greipp e.a., 1972). Vooral het tegelijkertijd vóórkomen van deze complicaties (Multiple Organ Failure) geeft een sterke stijging van de mortaliteit. Deze complicaties treden echter niet alleen op bij een A.H.N.P. Ze komen ook voor, zij het waarschijnlijk minder frequent, bij een acute oedemateuze pancreatitis.



In de literatuur wordt voor parameters betreffende de ernst van een acute pancreatitis veelal verwezen naar Ranson e.a. (1974) en Jacobs e.a. (1977) (zie tabel 3 en 4). De door deze auteurs gebruikte parameters zijn voor een belangrijk deel afgestemd op bovenstaande complicaties. Ze hebben dan ook zonder twijfel een prognostische waarde in die zin dat multipel voorkomen van deze parameters een duidelijke stijging van de mortaliteit bij acute pancreatitis te zien geeft. Specifiek voor een A.H.N.P. zijn deze parameters echter niet en ze zijn dan ook onbruikbaar voor een vroegtijdig onderscheid tussen een acute oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P.

De Gruyl e.a. beschreven in 1976 parameters met een prognostische waarde die eveneens voor een deel op bovenstaande complicaties gebaseerd waren. In het huidige patiëntenonderzoek bleken de door De Gruyl e.a. (1976) beschreven parameters echter evenmin specifiek voor een A.H.N.P. en dus eveneens onbruikbaar voor een vroegtijdig onderscheid tussen acute oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P.

Bij onze patiënten bleek het klinisch beloop, ongeacht de chirurgische therapie die had plaatsgevonden, of snel fataal of geprotraheerd.

Bij een vroegtijdig fataal verloop werd eigenlijk altijd een vroegtijdig optredende Multiple Organ Failure gezien, waarvan de precieze oorzaak onbekend was.

Opvallend was dat bij opname 70% van de overleden patiënten reeds een nierinsufficiëntie had en dat deze nierinsufficiëntie in zeer korte tijd kon ontstaan. Geen van de patiënten die in leven bleven had bij opname een nierinsufficiëntie.

Uit dierexperimenteel onderzoek komen aanwijzingen naar voren waaruit blijkt dat een nierinsufficiëntie (Simon en Giacobino, 1970; Werner e.a., 1974) en respiratoire insufficiëntie (Interiano e.a., 1972; Warshaw e.a., 1975) ontstaan kunnen doordat 'toxische pancreasprodukten' in de circulatie komen. Een manier om te voorkómen dat (teveel?) 'toxische pancreasprodukten' in de circulatie komen, zou een percutaan of peroperatief ingebrachte peritoneale spoeling zijn. Bij de mens ontbreekt enig bewijs voor het bestaan van deze theorie van 'toxische pancreasprodukten'.

Desalniettemin zijn er diverse auteurs (Rosato e.a., 1973; Ranson en Spencer, 1978; Stone en Fabian, 1980) die in de klinische situatie bij ernstige acute pancreatitispatiënten (ernstig gemeten aan met Ranson e.a., (1974) en Jacobs e.a. (1977) vergelijkbare parameters) een spectaculair succes van deze peritoneale spoeldrainage hebben beschreven. Er is echter geen serie bekend waarin een peritoneale spoeldrainage speciaal bij A.H.N.P.-patiënten gebruikt werd.

Bij een geprotraheerd verlopende A.H.N.P. ontstonden de complicaties als Multiple Organ Failure wanneer de patiënt in een septische periode was. Bij opname had 70% van de overleden patiënten een nierfunctiestoornis, die echter niet altijd irreversibel was. Bij de helft van

de patiënten die bij opname een gestoorde nierfunctie had, normaliseerde het serumcreatinine binnen 4 dagen met een therapie bestaande uit vochttoediening op geleide van de drukken in de arteria pulmonalis. Alle genormaliseerde nierfuncties verslechterden echter weer met sepsis of toxiciteit als mogelijke verergerende factoren. Zesennegentig procent van de overleden patiënten had ten tijde van het overlijden een gestoorde nierfunctie. Geen van de in leven blijvende patiënten ontwikkelde een nierfunctiestoornis.

De sepsis ontstond vrijwel zeker op basis van een secundaire infectie van pancreasnecrose en retroperitoneale necrose. Een manier om deze secundaire infectie te voorkomen is een vroegtijdige necrotomie. Laparotomie is ook belangrijk om de diagnose A.H.N.P. te stellen. Het beste tijdstip voor een proeflaparotomie en een eventuele resectie van de pancreasnecrose ligt volgens een aantal Franse auteurs (Hollender e.a., 1970; Edelmann en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974), tussen de 2e en 8e dag na het ontstaan van de klachten. De redenen hiervoor zijn overigens onduidelijk.

Het lijkt welhaast zeker dat de uitgebreidheid van de pancreasnecrose (ongeacht wat voor chirurgische therapie zal plaats vinden) bepalend is voor de mortaliteit (Edelmann en Boutelier, 1974; Hollender e.a., 1970; Rettori e.a., 1974; Leger e.a., 1978).

Een probleem is echter dat zowel het à vue als het palpatoir beoordelen van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose zeer moeilijk is en daardoor gemakkelijk tot misinterpretaties aanleiding kan geven (White en Heimbach, 1976; Leger e.a., 1978). Ook bij onze patiënten werden bij de beoordeling van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose wellicht fouten gemaakt. Zo bleek één van onze patiënten bij proeflaparotomie een totaal zwarte necrotische pancreas te hebben. Op grond van deze bevinding, de pre-existente pathologie en de 72-jarige leeftijd werd durante operatione tot abstinentie van verdere chirurgische therapie besloten. Deze patiënt bleef echter zonder enige vorm van therapie in leven en heeft nu 2 jaar na de proeflaparotomie nog steeds geen endocriene of exocriene pancreasinsufficiëntie.

Een grondige inspectie van de galblaas en extrahepatische galwegen is eveneens van belang. Galstenen komen als begeleidend verschijnsel frequent voor bij een acute pancreatitis en werden in 39% in de galblaas (Jacobs e.a., 1977) en in 16–20% in de ductus choledochus (Foster en Ziffren, 1962; Imrie, 1974) aangetroffen. Ook een bacteriële cholangitis werd tot in 47% van de gevallen bij een acute pancreatitis gezien (Lawson e.a., 1970; Warshaw e.a., 1974). Bij onze patiënten kwam in 33% galblaas(weg)afwijkingen voor in de vorm van galstenen, galstenen én cholecystitis of alleen cholecystitis.

De literatuur over de chirurgische behandeling van A.H.N.P. is chaotisch door de grote verschillen aan inzichten die er zijn. Deze ver-

schillende inzichten zijn ontstaan door de uiteenlopende mortaliteitscijfers die voor de diverse behandelingsmogelijkheden gegeven worden. De enige verklaring voor het uiteenlopen van deze cijfers is dat er patiëntengroepen vergeleken worden, die qua uitgebreidheid van de pancreasnecrose en qua resultaat van de therapie onvergelijkbaar zijn. De waarde van antibiotica is onduidelijk (Kodesch en Dupont, 1973; Craig e.a., 1975; Finch e.a., 1975; Howes e.a., 1975).

Ook het geven van middelen als anticholinergica, glucagon en trasyolol lijkt niet zinvol (MRC Trial, 1977; Dürr e.a., 1978; Imrie e.a., 1978).

Onze overweging in 1974 om te kiezen voor een zo vroeg mogelijk te verrichten subtotale pancreatectomie als therapie voor A.H.N.P., was de verwachting dat alleen dan de mortaliteit tengevolge van secundaire infectie van pancreasnecrose zou kunnen verminderen.

De mortaliteit in onze subtotale pancreatectomiegroep was 71%. Gezien de uitgebreidheid van de pancreasnecrose in deze groep is de 71% mortaliteit volledig conform de literatuur. (Edelmann en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974). De patiënten die een subtotale resectie ondergingen en die na een geprotraheerd klinisch beloop overleden waren allen septisch (60%) of toxisch (40%) op basis van of een intra-abdominaal abces of geïnfecteerde retroperitoneale necrose. De mortaliteit werd bij een geprotraheerd klinisch beloop veroorzaakt doordat vaak multipale complicaties tegelijkertijd optraden in de zin van nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie, leverinsufficiëntie en sepsis.

Een vroege subtotale pancreatectomie bleek dus noch abcesvorming noch alle complicaties van sepsis te kunnen voorkomen. De 71% mortaliteit na subtotale pancreatectomie is echter een verbetering ten opzichte van de 100% mortaliteit die na conservatieve therapie verwacht kan worden (Foster en Ziffren, 1962; Jordan en Spjut, 1972). De vraag of de 71% mortaliteit het maximaal haalbare resultaat bij een zo uitgebreide pancreasnecrose is, valt niet te beantwoorden.

Op grond van de literatuur en onze eigen ervaring kunnen de volgende mogelijkheden van therapie worden overwogen indien bij patiënten, die verdacht worden van een acute pancreatitis, een laparotomie wordt verricht wanneer zij klinisch achteruitgaan.

#### 1. *Er bestaat een oedemateuze pancreatitis*

Als er bij inspectie galstenen of verschijnselen van cholecystitis aanwezig zijn lijkt de eerste keuze een triple-ostomie te zijn. De triple-ostomie bestaat uit een cholecystectomie met drainage van de extrahepatische galwegen of een cholecystostomie, een gastrostomie en een jejunostomie.

In het Massachusetts General Hospital in Boston is de triple-ostomie de voorkeurstherapie bij acute pancreatitis. Lawson e.a., 1970, Warshaw e.a., 1975 en White en Heimbach, 1976, beschreven goede resultaten. Zij menen dat drainage van de maag beter door middel van

een gastrostomie dan met een maagsonde kan gebeuren, omdat er dan minder reflux en respiratoire problemen optreden.

De jejunumfistel wordt aanvankelijk ter decompressie van de dunne darm gebruikt en kan in een latere fase zonder problemen soms maandenlang als voedingsfistel gebruikt worden.

Een andere mogelijke chirurgische therapie voor een acute oedemateuze pancreatitis is de reeds genoemde peritoneale spoeldrainage of een combinatie van triple-ostomie en peritoneale spoeldrainage.

## *2. De pancreas toont hemorrhagische plekken maar er is nog geen necrose*

In de literatuur is het onbekend of en zo ja hoe een acute oedemateuze pancreatitis kan overgaan in een A.H.N.P. Er bestaan geen laboratoriumparameters waarmee men een eventuele progressie op het spoor kan komen. In dit geval lijken een triple-ostomie of een peritoneale spoeldrainage of eventueel een combinatie van beide gerechtvaardigd.

Als desondanks de klinische toestand van de patiënt blijft achteruitgaan is de enige zekere manier om een progressie naar een A.H.N.P. te kunnen aantonen een relaparotomie.

## *3. Er bestaat een A.H.N.P.*

Als alleen drainage van pancreasnecrose en retroperitoneale necrose wordt verricht gaat dit gepaard met een hoge mortaliteit (Edelmann en Boutelier, 1974; Rettori e.a., 1974). Ook uit eigen ervaring weten we dat drainage van het pancreasgebied zeer moeilijk is. Het necrotische debris heeft de neiging de drains of drainopeningen te verstopen. Wanneer de pancreasnecrose segmentaal in het corpus of in de cauda van de pancreas gelokaliseerd is, lijkt een sequestrectomie en uitvoerige drainage van het pancreasgebied de aangewezen therapie.

Wanneer de necrose in het corpus en de cauda van de pancreas te uitgebreid is voor een sequestrectomie dan moet een distale pancreatectomie overwogen worden. Bij een sterke necrose kan de pancreatectomie door thrombose van de peripancreatische vaten voor een deel stomp met de hand gebeuren (Colin e.a., 1968; Hollender e.a., 1970). Problemen voor wat betreft het beleid treden op bij een kopnecrose en bij een totale pancreasnecrose. Hierbij zouden theoretisch respectievelijk een Whipple operatie en een subtotale distale pancreatectomie of een totale pancreaticoduodenectomie moeten gebeuren. Deze operaties worden door de hoge mortaliteit die ermee gepaard gaat echter nauwelijks toegepast. De hoge mortaliteit wordt veroorzaakt door de veelvuldige naadlekkage omdat de naden in een gebied dat uiteraard der zaak geïnfecteerd is gelegd moeten worden.

Een alternatief voor zowel een pancreaskopnecrose als een totale pancreasnecrose is een totale pancreaticoduodenectomie met afleiden van de gal, de maag en het jejunum via stomata, om zodoende naden in een geïnfecteerd gebied te voorkomen. Deze ingreep is voor zover bekend, nog nooit uitgevoerd.

CONCLUSIES

1. Galblaas(weg)afwijkingen, alcoholisme en chirurgische ingrepen vormen tesamen meer dan 80% van de mogelijke oorzaken bij acute pancreatitis.
2. De door De Gruyl e.a. (1976) geformuleerde parameters als Hb-stijging, serumcreatinestijging, bloedsuikerstijging, methaemalbuminestijging en calciumdaling zijn niet specifiek voor een A.H.N.P. en zijn onbruikbaar voor het onderscheid tussen een acute oedemateuze pancreatitis en een A.H.N.P.
3. De mortaliteit na een resectie van  $\pm$  85% van de pancreas was 71%. Gezien de uitgebreidheid van de necrose bij onze patiënten is deze mortaliteit conform de literatuur.
4. De mortaliteit na necrotomie en drainage was 100%, na triple-ostomie en drainage 100%, na peritoneale lavage 100%, na totale pancreatectomie 50%.
5. Een vroege subtotale pancreasresectie kon abcesvorming en de complicaties van de abcesvorming niet voorkomen.
6. Nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie en leverinsufficiëntie (Multiple Organ Failure) waren vaak tegelijkertijd optredende postoperatieve complicaties. Sepsis was mogelijk een verergerende factor.
7. Bij opname had 70% van de overleden patiënten een nierfunctiestoornis. Bij overlijden had 96% van de patiënten een nierfunctiestoornis. Geen van de patiënten die in leven bleven had een nierinsufficiëntie.
8. De nierfunctiestoornis bij opname was voor een deel met vochttoediening op geleide van drukken in de arteria pulmonalis reversibel.
9. De nierinsufficiëntie is niet te verklaren op grond van een hypovolaemie. Mogelijk spelen toxische pancreasproducten een rol.
10. Bij 81% van de overleden patiënten trad een respiratoire insufficiëntie of respiratoir distress syndroom op; bij patiënten die in leven bleven trad geen respiratoire insufficiëntie op.

11. Sepsis trad op bij 73% van de patiënten die na een geprotraheerd beloop overleden; bij 1 patiënt die in leven bleef trad sepsis op.
12. 60% van de na een geprotraheerd beloop overleden patiënten had een abces. 50% van de na een geprotraheerd beloop overleden resectiepatiënten had een abces.

## ACUTE HAEMORRHAGISCHE NECROTISERENDE PANCREATITIS

- ACHORD, J. L., (1968): 'Acute pancreatitis with infectious hepatitis'. *JAMA* 205: 129-132.
- ACOSTA, J. M., LEDESMA, C. L., (1974): 'Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis'. *N. Engl. J. Med.* 290: 484-487.
- ACOSTA, J. M., ROSSI, R., LEDESMA, C. L., (1977): 'The usefulness of stool screening for diagnosing cholelithiasis in acute pancreatitis'. *Dig. Dis.* 22: 168-172.
- ALBO, R., SILEN, W., GOLDMAN, L., (1963): 'A critical clinical analysis of acute pancreatitis'. *Arch. Surg.* 86: 1032-1038.
- ALDRETE, J. S., GIMENEZ, H., HALPERN, N. B., (1980): 'Evaluation and treatment of acute and chronic pancreatitis A review of 380 cases'. *Ann. Surg.* 191: 664-671.
- ANDERSON, M. C., SCHILLER, W. R., (1968): 'Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas'. *Am. J. Surg.* 115: 118-127.
- ANDERSON, M. C., (1972): 'Management of pancreatic pseudocysts'. *Am. J. Surg.* 123: 209-221.
- ARNESJÖ, B., EDEN, T., IHSE, I., e.a. (1976): 'Enterovirus infections in acute pancreatitis'. *Scand. J. Gastroenterology* 11: 645-649.
- BANK, S., MARKS, I. N., (1970): 'Hyperlipaemic pancreatitis and the pill'. *Postgrad. Med. J.* 46: 576-578.
- BANKS, P. A., (1971): 'Acute pancreatitis'. *Gastroenterology* 61: 382-397.
- BARDENHEIER, J. A. III, KAMINSKI, D. L., WILLMAN, V. L. (1968): 'Pancreatitis after biliary tract surgery'. *Am. J. Surg.* 116: 773-776.
- BARTHOLOMEW, C., (1970): 'Acute scorpion pancreatitis in Trinidad'. *Br. Med. J.* 1: 666-668.
- BAYER, M., RUDICK, J., LIEBER, C. S., e.a. (1972): 'Inhibitory effect of ethanol on canine exocrine pancreatic secretion'. *Gastroenterology* 63: 619-626.
- BILBAO, K., DOTTER, C. T., LEE II, e.a. (1976): 'Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography'. *Gastroenterology* 70: 314-320.
- BOLOOKI, H., GLIEDMAN, M. L. (1968): 'Peritoneal dialysis in treatment of acute pancreatitis'. *Surgery* 64: 466-471.
- BOLOOKI, H., JAFFE, B., GLIEDMAN, M. L., (1968): 'Pancreatic abscesses and lesser omental sac collections'. *Surg. Gynec. Obstet.* 126: 1301-1308.
- BORDALO, O., BATISTA, A., NORONHA, M., e.a. (1974): 'Effects of ethanol on liver morphology and pancreatic function in chronic alcoholism'. *M. Sinai. J. Med.* 41: 722-731.
- BORIES-AZEAU, A., DAYAN, L., (1969): 'La stéato nécrose extensive facteur de gravité dans les pancréatites aiguës'. *Montpellier Chirurgical* 15: 607-617.
- BOUTELIER, PH., EDELMANN, G., (1972): 'Tactique chirurgicale dans les pancréatites aiguës nécrosantes plaidoyer en faveur des séquestrectomies'. *Ann. Chir.* 26: 249-259.
- BOUTELIER, PH., (1972): 'Les lésions macroscopiques dans les pancréatites aiguës nécrosantes modalités et difficultés d'exploration chirurgicale essai de classification'. *Ann. Chir.* 26: 243-248.
- BRADLEY, E. L., GONZALEZ, A. C. CLEMENTS, J. L., JR. (1976): 'Acute pancreatic pseudocysts: Incidence and implications'. *Ann. Surg.* 184: 734-737.
- CAMERON, J. L., CAPUZZI, D. M., ZUIDEMA, G. D., e.a. (1974): 'Acute pancreatitis with hyperlipemia'. *Am. J. Med.* 56: 482-487.
- CAMERON, J. L., ZUIDEMA, G. D., MARGOLIS, S., (1975): 'A pathogenesis for alcoholic pancreatitis'. *Surgery* 77: 754-763.
- CAREY, L. C., editor (1973): 'The pancreas'. C.V. Mosby Company Saint Louis.
- CATTELL, R. B., BRAASCH, J. W., (1961): 'An evaluation on the long T-tube'. *Ann. Surg.* 154: 252-254.
- CHAIT, A., MANCINI, M., FEBRUARY, A. W., e.a. (1972): 'Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia'. *Lancet* 2: 62-64.

- CHRISTENSEN, N. M., DEMLING, R., MATHEWSON, C., (1975): 'Unusual manifestations of pancreatic pseudocysts and their surgical management'. *Am. J. Surg.* 130: 199-205.
- COHEN, R., PRIESTLEY, J. T., GROSS, J. B., (1969): 'Abdominal surgery in the presence of acute pancreatitis'. *Mayo Clin. Proc.* 44: 309-317.
- COLIN, R., LAPEYRIE, H., DOSSA, J., (1968): 'La pancréatectomie précoce dans les pancréatites aiguës nécrotiques'. *Mem. Acad. Chir.* 94: 437-443.
- CONDON, J. R., KNIGHT, M., DAY, J. L. (1973): 'Glucagon therapy in acute pancreatitis'. *Brit. J. Surg.* 60: 509-511.
- CONDON, J. R., IVES, D., KNIGHT, M. J., e.a. (1975): 'The aetiology of hypocalcaemia in acute pancreatitis'. *Brit. J. Surg.* 62: 115-118.
- CORLETTE, M. B., MENDES-MONTEIRO, A. C., BISMUTH, H., e.a. (1976): 'Transient bile duct obstruction'. *Arch. Surg.* 111: 1017-1020.
- CORRODI, P., KNOBLAUCH, M., BINSWANGER, U., e.a. (1975): 'Pancreatitis after renal transplantation'. *Gut* 16: 285-289.
- COTTON, P. B., BLUMGART, L. H., DAVIES, G. T. e.a. (1972): 'Cannulation of papilla of vater via fiberduodenoscope'. *Lancet* 1: 53-58.
- CRAIG, R. M., DORDAL, E., MYLES, L., (1975): 'The use of ampicillin in acute pancreatitis'. *Ann. Int. Med.* 83: 831-832.
- CREUTZFELDT, W., SCHMIDT, H. (1970): 'Aetiology and pathogenesis of pancreatitis'. *Scand. J. Gastroent.* 5: 47-62.
- DAVIDOFF, F., TISHLER, S., ROSOFF, C., (1973): 'Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy'. *N. Engl. J. Med.* 289: 552-555.
- DURR, H. K., MAROSKE, D., ZELDER, O., e.a., (1978): 'Glucagon therapy in acute pancreatitis: Report of a double-blind trial'. *Gut* 19: 175-179.
- EDELMANN, G., BOUTELIER, PH., (1974): 'Le traitement des pancréatites aiguës nécrosantes par l'ablation chirurgicale précoce des portions nécrosées'. *Chirurgie* 100: 155-167.
- EDITORIAL LANCET (1969): 'Vascular factors in acute pancreatitis'. *Lancet* II: 830-831.
- EDITORIAL (1970): 'Mechanism of pancreatic autodigestion'. *N. Engl. J. Med.* 283: 487-488.
- ELLIOT, D. W., (1975): 'Pancreatic pseudocyst symposium on surgery of the liver, spleen and pancreas'. *Surg. Clin. North. Am.* 55: 339-362.
- EVANS, F. C., (1969): 'Pancreatic abscess'. *Am. J. Surg.* 117: 537-540.
- FINCH, W. T., SAWYERS, J. L., SCHENKER, S., (1976): 'A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 183: 667-671.
- FOSTER, P. D., ZIFFREN, S. E. (1962): 'Severe acute pancreatitis'. *Arch. Surg.* 85: 252-259.
- FREDRICKSON, D. S., LEVY, R. I., LEES, R. S. (1967): 'Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders'. *N. Engl. J. Med.* 276: 34-44.
- FREY, C. F., (1979): 'Hemorrhagic Pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 137: 616-623.
- GEOKAS, M. C., RINDERKNECHT, H., WALBERG, C. B., e.a. (1974): 'Methemalbumin in the diagnosis of acute hemorrhagic pancreatitis'. *Ann. Intern. Med.* 81: 483-486.
- GILSANZ, V., OTEYZA, C. P., REBOLLAR, J. L., (1978): 'Glucagon vs. anticholinergics in the treatment of acute pancreatitis. A double-blind controlled trial'. *Arch. Int. Med.* 138: 535-538.
- GINSBERG, H., OLEFSKY, J., FARQUHAR, J. W., e.a. (1974): 'Moderate ethanol ingestion and plasma triglyceride levels'. *Ann. Intern. Med.* 80: 143-149.
- GIJSSING, J. (1972): 'Renal failure in acute pancreatitis'. *Br. Med. J.* 4: 359-360.
- GOODGAME, J. T., FISCHER, J. E., (1977): 'Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 186: 651-658.
- GORDON, D., CALNE, R. Y., (1972): 'Renal failure in acute pancreatitis'. *Brit. Med. J.* 3: 801-802.
- GRACE, R. R., JORDAN, P. H., (1976): 'Unresolved problems of pancreatic pseudocysts'. *Ann. Surg.* 184: 16-21.
- GREIPP, P. R., BROWN, J. A., GRALNICK, H. R., (1972): 'Defibrination in acute pancreatitis'. *Ann. Intern. Med.* 76: 73-76.
- DE GRUYL, J., VAN DER VEN, W. J., MULLER, H., (1976): 'Subtotale pancréatectomie bij acute pancreatitis'. *Ned. T. v. Geneesk.* 120: 1314-1315.
- GUIVARCH, M., BEAUFILS, F., NEURY, N., e.a., (1972): 'Chirurgie d'exérèse dans les pancréatites nécrosantes'. *J. Chir. Paris* 103: 479-492.



- HALLBERG, D., THEVE, N. O., (1974): 'Observations during treatment of acute pancreatitis with insulin and glucose infusion'. *Acta Chir. Scand.* 140: 138-142.
- HASTINGS, P. R., NANCE, F. C., BECKER, W. F., (1975): 'Changing patterns in the management of pancreatic pseudocysts'. *Ann. Surg.* 181: 546-551.
- HOLDEN, J. L., BERNE, T. V., ROSOFF, L. SR., (1976): 'Pancreatic abscess following acute pancreatitis'. *Arch. Surg.* 111: 858-861.
- HOLLENDER, L. F., GILLET, M., SAVA, G., (1970): 'La pancréatectomie d'urgence dans les pancréatites aiguës'. *Ann. Chir.* 24: 647-660.
- HOWES, R., ZUIDEMA, G. D., CAMERON, J. L., (1975): 'Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis'. *J. Surg. Res.* 18: 197-200.
- IMRIE, C. W., (1974): 'Observations on acute pancreatitis'. *Br. J. Surg.* 61: 539-544.
- IMRIE, C. W., FERGUSON, J. C., SOMMERVILLE, R. G., (1977): 'Coxsackie and mumpsvirus infection in a prospective study of acute pancreatitis'. *Gut.* 18: 53-56.
- IMRIE, C. W., FERGUSON, J. C., MURPHY, D., e.a., (1977): 'Arterial hypoxia in acute pancreatitis'. *Br. J. Surg.* 64: 185-188.
- IMRIE, C. W., MCKAY, A. J., BENJAMIN, I. S., e.a., (1978): 'Secondary acute pancreatitis: aetiology, prevention, diagnosis and management'. *Br. J. Surg.* 65: 399-402.
- IMRIE, C. W., BENJAMIN, I. S., FERGUSON, J. C., e.a., (1978): 'A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis'. *Br. J. Surg.* 65: 337-341.
- INTERANIO, B., STUARD, I. D., HYDE, R. W., (1972): 'Acute Respiratory Distress Syndrome in pancreatitis'. *Ann. Int. Med.* 77: 923-926.
- JACOBS, M. L., DAGGETT, W. M., CIVETTA, J. M., e.a. (1977): 'Acute pancreatitis: Analysis of factors influencing survival'. *Ann. Surg.* 185: 43-51.
- JOHNSON, S. G., ELLIS, C. J., LEVITT, M. D., (1976): 'Mechanism of increased renal clearance of amylase/creatinine in acute pancreatitis'. *N. Engl. J. Med.* 295: 1214-1217.
- JOHNSTON, D. H., CORNISH, A. L., (1959): 'Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide'. *JAMA* 170: 2054-2056.
- JONES, M. F., CALDWELL, J. R., (1962): 'Acute hemorrhagic pancreatitis associated with administration of chlorthalidone'. *N. Engl. J. Med.* 267: 1029-1031.
- JORDAN, G. L., SPIUT, H. J., (1972): 'Hemorrhagic pancreatitis'. *Arch. Surg.* 104: 489-493.
- KATON, R. M., LEE, T. G., PARENT, J. A., e.a. (1974): 'Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (E.R.C.P.)'. *Am. J. Dig. Dis.* 19: 295-306.
- KELLY, T. R., KLEIN, R. L., POGUIN, J. M., e.a. (1972): 'Methemalbumin in acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 175: 15-18.
- KEYNES, W. M., (1980): 'A nonpancreatic source of the proteolytic enzyme amidase and bacteriology in experimental acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 191: 187-199.
- KODESCH, R., DUPONT, H. L., (1973): 'Infectious complications of acute pancreatitis'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 136: 763-768.
- KONOK, G. P., THOMPSON, A. G., (1969): 'Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 117: 18-23.
- KWAAN, H. C., ANDERSON, M. C., GRAMATICA, L., (1971): 'A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis'. *Surg.* 69: 663-672.
- KYÖSOLA, K., FOCK, G., (1976): 'The aetiology of acute pancreatitis'. *Ann. Chir. et. Gynaecol.* 65: 3-6.
- LAGACHE, G., VANKEMMEL, M., (1974): 'Discussion en cours. Modalités du traitement lésionnel des pancréatites aiguës nécrosantes'. *Chirurgie* 100: 394-397.
- LAWSON, D. W., DAGGETT, W. M., CIVETTA, J. M., e.a., (1970): 'Surgical treatment of Acute Necrotizing Pancreatitis'. *Ann. Surg.* 172: 605-617.
- LEGER, L., CHICHE, B., GHOUTI, A., e.a., (1978): 'Pancréatites aiguës, nécrose capsulaire superficielle et atteinte parenchymateuse'. *J. Chir. Paris* 115: 65-70.
- LEVANT, J. A., SECRIST, D. M., RESIN, H., e.a. (1974): 'Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis. A controlled study'. *JAMA* 229: 51-52.
- LUDWIG, G. D., CHAYKIN, L. B., (1966): 'Pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism'. *Med. Clin. North. Am.* 50: 1403-1418.

- McCUTCHEON, A. D., (1968): 'A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis'. *Gut*, 9: 296-310.
- MADSEN, O. G., SCHMIDT, A., (1979): 'Acute pancreatitis. A study of 122 patients with acute pancreatitis observed for 5-15 years'. *World J. Surg.* 3: 345-352.
- MARIN, G. A., WARD, N. L., FISCHER, R., (1973): 'Effect of ethanol on pancreatic and biliary secretions in humans'. *Dig. Dis.* 18: 825-833.
- MASON, H. D. W., FORGASH, A., BALCH, H. H., (1975): 'Intestinal fistula complicating pancreatic abscess'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 39-43.
- MILLER, T. A., LINDENAUER, S. M., FREY, C. F., (1974): 'Pancreatic Abscess'. *Arch. Surg.* 108: 545-551.
- MINKOWITZ, S., SOLOWAY, H. B., HALL, J. E., e.a. (1964): 'Fatal hemorrhagic pancreatitis following chlorothiazide administration in pregnancy'. *Obstet. Gynecol.* 24: 337-342.
- MITCHELL, C. E., (1964): 'Relapsing pancreatitis with recurrent pericardial and pleural effusions. A case report and review of the literature'. *Ann. Intern. Med.* 60: 1047-1052.
- MIXTER, C. G., KEYNES, W. M., COPE, O., (1962): 'Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism'. *N. Engl. J. Med.* 266: 265-272.
- MORRISSEY, R., BERK, J. E., FRIDHANDLER, L., e.a., (1974): 'The nature and significance of hyperamylasemia following operation'. *Ann. Surg.* 180: 67-71.
- MORGAN, A. P., JENNING, M. E., HAESSIER, H., (1968): 'Phospholipids acute pancreatitis and the lungs'. *Ann. Surg.* 167: 329-335.
- M, R. C. TRIAL (1977): 'Death from acute pancreatitis. Multicentre trial of glucagon and aprotinin'. *Lancet* 632-635.
- MURRAY, W. R., MACKAY, C., (1977): 'The amylase-creatinine clearance ratio in acute pancreatitis'. *Br. J. Surg.* 64: 189-191.
- NANCE, F. C., CAIN, J. L., (1967): 'Hemorrhagic pancreatitis in germ free dogs'. *Surg. Forum* 18: 365-367.
- NOGUEIRA, J. R., FREEDMAN, M. A., (1972): 'Acute pancreatitis as a complication of imuran therapy in regional enteritis'. *Gastroenterology* 62: 1040-1041.
- NORTON, L., EISEMAN, B., (1974): 'Near total Pancreatectomy for hemorrhagic Pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 127: 191-195.
- OPIE, E. L., (1901): 'The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis'. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 12: 182-188.
- OWENS, J. L. JR., HOWARD, J. M., (1958): 'Pancreatic calcification: a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis'. *Ann. Surg.* 147: 326-338.
- OWENS, B. J., HAMIT, H. F., (1977): 'Pancreatic Abscess and Pseudocyst'. *Arch. Surg.* 112: 42-45.
- PALOYAN, D., SIMONOWITZ, D., SKINNER, D. B., (1975): 'The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones'. *Surg. Gynec. Obstet.* 141: 737-739.
- PELLEGRINI, C. A., PALOYAN, D., ACOSTA, J. M., e.a. (1977): 'Acute pancreatitis of rare causation'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144: 899-902.
- PETERSON, L. M., COLLINS, J. J., WILSON, R. E., (1968): 'Acute pancreatitis occurring after operation'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127: 23-28.
- PETTY, T. L., ASHBAUGH, D. G., (1971): 'The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principle of management'. *Chest*, 60: 233-239.
- PICKFORD, I. R., BLACKETT, R. L., MCMAHON, M. J. (1977): 'Early assessment of severity of acute pancreatitis using peritoneal lavage. *Br. Med. J.* 2: 1377-1379.
- PIROLA, R. C., DAVIS, A. E., (1970): 'Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas'. *Gut*, 11: 69-73.
- RANSON, J. H. C., ROSES, D. F., FINK, S. D., (1973): 'Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 178: 75-79.
- RANSON, J. H. C., TURNER, J. W., ROSES, D. F., e.a. (1974): 'Respiratory Complications in Acute Pancreatitis'. *Ann. Surg.* 179: 557-566.
- RANSON, J. H. C., RIFKIND, K. M., ROSES, D. F., e.a., (1974): 'Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 139: 69-81.
- RANSON, J. H. C., RIFKIND, K. M., TURNER, J. W., (1976): 'Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 143: 209-219.

- RANSON, J. H. C., SPENCER, F. C., (1978): 'The role of Peritoneal lavage in Severe Acute Pancreatitis'. *Ann. Surg.* 187 (5): 565-575.
- RANSON, J. H. C., (1979): 'The timing of biliary surgery in acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 189: 654-663.
- RASMUSSEN, B. L., (1967): 'Hypothermic Peritoneal Dialysis in the treatment of Acute Experimental Hemorrhagic Pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 114: 716-721.
- RETTORI, R., PLOT, J. C., TORDEANU, N., e.a., (1974): 'Résultat du traitement chirurgical et éléments du pronostic dans les pancréatites aiguës avec nécrose'. *Chirurgie* 100: 168-179.
- RIEMENSCHNEIDER, T. A., WILSON, J. F., VERNIER, R. L., (1968): 'Glucocorticoid-induced pancreatitis in children'. *Pediatrics* 41: 428-437.
- ROSATO, E. F., MULLIS, W. F., ROSATO, F. E., (1973): 'Peritoneal lavage therapy in hemorrhagic pancreatitis'. *Surgery* 74: 106-115.
- SAFRANY, L., (1977): 'Duodenoscopic sphincterotomy and gallstone removal'. *Gastroenterology* 72: 338-343.
- SARLES, H., (1971): 'Alcoholism and pancreatitis'. *Scand. J. Gastroent.* 6: 193-198.
- SARLES, H., (1973): 'An international survey on nutrition and pancreatitis'. *Digestion* 9: 389-403.
- SARLES, H., (1974): 'Chronic calcifying pancreatitis - chronic alcoholic pancreatitis'. *Gastroenterology* 66: 604-616.
- SARLES, H., TISCORNIA, O., (1974): 'Ethanol and chronic calcifying pancreatitis'. *Med. Clin. North. Am.* 58: 1333-1346.
- SCHMIDT, H., CREUTZFELDT, W., (1970): 'Calciphylactic pancreatitis and pancreatitis in hyperparathyroidism'. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 69: 135-145.
- SIMON, G. T., GIACOBINO, J. P., (1970): 'Pathogenesis of the glomerular lesions in acute pancreatitis'. *Lancet* 2: 669-670.
- STONE, H. H., FABIAN, T. C., (1980): 'Peritoneal dialysis in the treatment of acute alcoholic pancreatitis'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 150: 878-882.
- STRUM, W. B., SPIRO, H. M., (1971): 'Chronic Pancreatitis'. *Ann. Intern. Med.* 74: 264-277.
- SVENSSON, J. O., (1975): 'Role of intravenously infused insulin in treatment of acute pancreatitis. A double-blind study'. *Scand. J. Gastroenterol.* 10: 487-490.
- SYBERS, H. D., SHELPE, W. D., MORRISSEY, J. F., (1968): 'Pseudocyst of the pancreas with fistulous extension into the neck'. *N. Engl. J. Med.* 278: 1058-1059.
- TAKADA, Y., APPERT, H. E., HOWARD, J. M., (1976): 'Vascular permeability induced by pancreatic exudate formed during acute pancreatitis in dogs'. *Surg. Gynecol. Obstet.* 143: 779-783.
- TRAPNELL, J. E., RIGBY, C. C., TALBOT, C. H., e.a. (1974): 'A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis'. *Br. J. Surg.* 61: 177-182.
- VOITK, A., BROWN, R. A., ECHARE, V., e.a., (1973): 'Use of an elemental diet in the treatment of complicated pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 125: 223-227.
- WALL, A. J. (1965): 'Peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis'. *Med. J. Austr.* 2: 281-283.
- WARSHAW, A. L., (1972): 'Current concepts. Pancreatic Abscesses'. *N. Engl. J. Med.* 287: 1234-1236.
- WARSHAW, A. L., IMBEMBO, A. L., CIVETTA, J. M., e.a., (1974): 'Surgical intervention in acute necrotizing pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 127: 484-491.
- WARSHAW, A. L., FULLER, A. F. JR., (1975): 'Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis'. *N. Engl. J. Med.* 292: 325-328.
- WARSHAW, A. L., LESSER, P. B., RIE, M., e.a. (1975): 'The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis'. *Ann. Surg.* 182: 505-510.
- WEINER, S., GRAMATICA, L., VOEGLE, L. D., e.a. (1970): 'Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas'. *Am. J. Surg.* 119: 55-61.
- WERNER, M. H., HAYES, D. F., LUCAS, C. E., e.a. (1974): 'Renal vasoconstriction in association with acute pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 127: 185-190.
- WHITE, T. T., MORGAN, A., HOPTON, D., (1970): 'Postoperative Pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 120: 132-137.

- WHITE, T. T., HEIMBACH, D. M., (1976): 'Sequestrectomy and Hyperalimentation in the Treatment of hemorrhagic pancreatitis'. *Am. J. Surg.* 132: 270-275.
- WHITE, T. T., (1975): 'Inflammatory Diseases of the Pancreas'. *Adv. in Surg.* vol. 9: 247-304.
- WILDE, H., (1972): 'Pancreatitis and Phenformin'. *Ann. Int. Med.* 77: 324.
- WILSON, A. E., MEHRA, S. K., GOMERSALL, C. R., e.a., (1967): 'Acute pancreatitis associated with frusemide therapy'. *Lancet* 1: 105.
- WINSHIP, D., (1977): 'Pancreatitis: Pancreatic pseudocysts and their complications'. *Gastroenterology*. 73: 593-603.
- WISLOCKI, L. C., (1966): 'Acute pancreatitis in infectious mononucleosis'. *N. Engl. J. Med.* 275: 322-323.
- YALE, C. E., CRUMMY, A. B., (1971): 'Splenic vein thrombosis and bleeding esophageal varices'. *JAMA* 217: 317-320.
- ZIMMON, D. S., FALKENSTEIN, D. B., RICCOBONO, C. e.a., (1975): 'Complications of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography'. *Gastroenterology* 69: 303-309.

DEEL 2

DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN  
CHRONISCHE PANCREATITIS



## INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In 1963 werd chronische pancreatitis op een symposium in Marseille gedefinieerd als een pancreatitis, waarbij histologische veranderingen in de pancreas persisteren nadat het etiologisch moment is verdwenen (Perrier, 1964). Dit in tegenstelling tot de acute pancreatitis waarbij altijd zowel klinisch als histologisch een restitutio ad integrum zou moeten bestaan.

Bij recidiverende aanvallen van alcoholische pancreatitis wordt er gesproken van een chronisch recidiverende pancreatitis. De klinische verschijnselen van een exacerbatie van chronische pancreatitis zijn vrijwel volledig identiek aan die van een acute pancreatitis. Alleen de anamnese (recidiverende aanvallen van buikpijn, alcoholisme) of een aanwezige exocriene of endocriene insufficiëntie van de pancreas kan in zo'n geval een aanwijzing zijn voor het bestaan van een chronisch recidiverende pancreatitis.

De moeilijk behandelbare en soms tot morfineverslaving leidende pijn is de belangrijkste aanleiding om een operatieve behandeling te overwegen. Doordat de pijn na maaltijden verergert, verliest de patiënt met een chronische pancreatitis aan gewicht en raakt hij in een slechte voedingstoestand. Vaak worden deze zowel geestelijk als lichamelijk in een slechte toestand verkerende patiënten pas ten einde raad, en na een jarenlange weinig succesvolle conservatieve behandeling, voorgesteld voor een operatieve behandeling. Minder bekende indicaties voor een operatieve behandeling van chronische pancreatitis zijn de exacerbaties die met ontstekingen, koorts en peritoneale prikkelingsverschijnselen gepaard gaan.

In de loop van de laatste 40 jaar ontstond een grote verwarring omtrent de beste operatieve behandeling van chronische pancreatitis. Dit werd ten dele veroorzaakt doordat prospectieve klinische trials, waarin operatieve behandelingen onderling vergeleken werden, ontbraken. Een andere reden was dat de evaluatie van patiënten met een chronische pancreatitis moeilijk is, omdat met name de aan alcohol verslaafde patiënten na de operatieve behandeling doorgaan met drinken en zich aan follow-up proberen te onttrekken.

Omdat de in de literatuur beschreven resultaten van een pancreatectomie (Fry en Child, 1965; Guillemin e.a., 1971; Warren en Mountain, 1971; Warren, 1969) als behandeling van chronische pancreatitis het meest betrouwbaar werden geacht, werden in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam in de periode 1972-1979 31 patiënten met een chronische pancreatitis met een pancreatectomie behandeld.

Om de waarde van de pancreasresecties bij de behandeling van chro-

nische pancreatitis te bestuderen, worden in dit retrospectieve onderzoek van deze 31 patiënten gegevens betreffende de etiologie, de klinische symptomatologie, de diagnose, de chirurgische therapie, de complicaties en de follow-up vergeleken met gegevens uit de literatuur.



## LITERATUURVERZICHT

## 7.1. Etiologie van chronische pancreatitis

De juiste etiologie van chronische pancreatitis is onbekend. Een aantal mogelijke etiologische momenten worden echter steeds genoemd en zijn samengevat in tabel 22.

Tabel 22:  
Oorzaken van chronische pancreatitis (in procenten)

	Warren (1969)	Traverso e.a. (1979)	Leger e.a. (1974)	Frey (1973)
Alcoholisme	41	73	61	71
Galstenen	28	5	–	7,5
Traumata	3	–	–	–
Galstenen + alcohol	10	–	–	4,5
Idiopathisch	37	22	–	1,5
Aantal patiënten	530	217	148	67

## 7.1.1. Alcohol als oorzaak van chronische pancreatitis

Alcoholisme is zonder twijfel de belangrijkste en meest frequente mogelijke oorzaak van chronische pancreatitis. Alcoholisme komt in de Verenigde Staten bij ongeveer 75% van de chronische pancreatitispatiënten voor (Strum en Spiro, 1971).

Patiënten met een alcoholische pancreatitis hebben vrijwel altijd een anamnese van jarenlang bestaand fors alcoholgebruik (Sarles, 1973; Bordalo e.a., 1974). Bij de meeste patiënten wordt dit alcoholgebruik geschat op 150 tot 180 gram alcohol per dag gedurende 5–10 jaar (hetgeen overeenkomt met per dag 1,5–2 liter wijn,  $\pm$  600 cc jenever en 4 liter bier).

Een chronische pancreatitis tengevolge van drankmisbruik is dan ook zeldzaam bij jonge volwassenen. Als de klinische verschijnselen van pancreatitis beginnen, zouden morfologische veranderingen in de pancreas reeds diffuus aanwezig zijn (Sarles en Sahel, 1976).

Een totale abstinentie van alcohol na een klinische pancreatitis voorkomt gewoonlijk de exacerbaties van een chronische pancreatitis en de potentiële fatale gevolgen daarvan. Lang niet altijd echter kan door deze abstinentie een voortgaan van de destructie van de pancreas voorkomen worden (Strum en Spiro, 1971; Louw e.a., 1963).

### *7.1.2. Idiopathische pancreatitis*

In ongeveer 10–25% van de patiënten met een chronisch recidiverende pancreatitis is het niet mogelijk een oorzaak aan te tonen. De klinische verschijnselen zijn echter gelijk aan die van een alcoholische pancreatitis (Strum en Spiro, 1971).

### *7.1.3. Galstenen*

Galstenen zijn bij een chronisch recidiverende pancreatitis, in tegenstelling tot bij de acute pancreatitis, slechts in een klein percentage een mogelijk oorzakelijk moment (Strum en Spiro, 1971).

### *7.1.4. Voedingsdeficiënties*

In gebieden waar een eiwit-ondervoeding endemisch is, zijn bij kinderen en jonge volwassenen morfologische afwijkingen in de pancreas beschreven, die identiek zijn aan de histologische afwijkingen bij een chronische pancreatitis (Shaper, 1960).

In een vroeg stadium zouden de morfologische afwijkingen in de pancreas met een eiwitrijk dieet reversibel zijn.

### *7.1.5. Zeldzame oorzaken*

Enkele zeldzame mogelijke etiologische momenten zijn hyperparathyreoïdie (zie deel 1, hoofdstuk 2.1.5.), hyperlipaemie (zie deel 1, hoofdstuk 2.1.4.) en genesmiddelen (zie deel 1, hoofdstuk 2.1.6.).

## **7.2. Histologische afwijkingen bij chronische pancreatitis**

De variabiliteit in de histologische bevindingen bij een chronische pancreatitis is groot (Warren, e.a., 1971) en wisselt van oedeem van de pancreas tot fibrose, atrofie, necrose, abscessen en steenvorming (Sarles en Sahel, 1976). Deze pathologische veranderingen kunnen in de gehele pancreas voorkomen, soms zijn ze echter slechts tot een bepaald gebied beperkt.

Stenen worden gevormd in de ductus pancreaticus door een secundaire calcificatie van eiwitpluggen, gedesquameerd epitheel en ander debris (Sarles, 1974).

De calcificaties bij chronische pancreatitis bestaan uit calciumcarbonaatneerslagen die pas laat in het ziektebeloop optreden (Sarles, 1974; Stobbe e.a., 1970). Als er eenmaal een substantiële intraductale obstructie bestaat dan wordt een pancreasontsteking, met als gevolg een pancreasfibrosing en pancreasatrofie, een zichzelf in stand houdende en progressieve ziekte. Dat is dan ook de reden dat de afwijkingen bij

een alcoholische chronische pancreatitis zelfs bij een totale abstinentie van alcohol kunnen doorgaan en tot destructie van de pancreas aanleiding kunnen geven.

### 7.3. Klinische verschijnselen bij chronische pancreatitis

In onderstaande tabel 23 worden uit een aantal artikelen de meest frequente klinische verschijnselen bij chronische pancreatitis samengevat.

Tabel 23:  
Klinische verschijnselen en andere gegevens van chronische pancreatitispatiënten  
(in procenten)

	Leger e.a. (1974)	Guillemin e.a. (1971)	Frey e.a. (1976)	Warren (1969)
Pijn	97	100	100	99
Gewichtsverlies	93	100	94	79
Steatorrhoe	33	32	7	—
Diab. mellitus	49	25	28	18
Pseudocysten	20	—	45	27
Icterus	31	35	—	—
Eerdere operaties	—	37	26	70

Pijn en gewichtsverlies zijn de meest frequente klachten. Exocriene en endocriene insufficiënties, zich uitend in steatorrhoe en diabetes mellitus, zijn in ongeveer 1/3 van de gevallen aanwezig. De klachten worden in ongeveer 30% door pseudocysten veroorzaakt.

#### 7.3.1. Pijn

De pijn bij chronische pancreatitis is veelal in epigastrio gelokaliseerd, borend en heftig van karakter en naar de zij of rug uitstralend. Vaak gaat de pijn gepaard met misselijkheid en braken.

De oorzaak van de pijn bij chronische pancreatitis is onbekend. De pijn zou kunnen ontstaan door uitzetting van de ductus pancreaticus tengevolge van intraductale calculi of -stricturen. Een andere verklaring voor de pijn is dat deze ontstaat door een peri-pancreatische ontsteking of door ontsteking en fibrosering rond zenuwuiteinden binnen de pancreas (Frey, 1973).

De pijn wordt vaak verergerd door eten met als gevolg een verminderde voedselinname met gewichtsverlies en ondervoeding. De pijn kan soms spontaan verdwijnen (Levrat e.a., 1970).

#### 7.3.2. Gewichtsverlies

Gewichtsverlies komt in 80–100% van de gevallen voor (zie tabel 23). De belangrijkste oorzaak is het vermijden van eten (Banks, 1979).

### 7.3.3. *Steatorrhoe*

Hieronder wordt verstaan een vetmalabsorptie met een uitscheiding van meer dan 5% van het dieetvet per dag in de faeces. Steatorrhoe treedt niet op tenzij de secretie van pancreaslipase gereduceerd is tot ongeveer 10% van de normaalwaarde.

Dit treedt pas op bij een zeer uitgebreide pancreasdestructie of in een zeer bijzondere omstandigheid zoals bij complete afsluiting van de ductus pancreaticus (Di Magno e.a., 1973).

Bij een steatorrhoe is de defaecatiefrequentie meestal minder dan 3× per dag. Het aspect van de faeces is vla-achtig of olieachtig (Regan e.a., 1977). Tekorten aan vetoplosbare vitaminen treden zelden op, omdat het resorptieve oppervlak in de dunne darm intact is en de gal normaal aanwezig is (Taubin en Spiro, 1973).

### 7.3.4. *Creatorrhoe*

Het verlies van stikstof in de ontlasting correleert met de trypsinesecretie van de pancreas. Een creatorrhoe treedt alleen op als de trypsinesecretie kleiner dan 10% van normaal is geworden (Di Magno e.a., 1973), dus in het algemeen eveneens laat in de ziekte.

### 7.3.5. *Diabetes mellitus*

Het voorkomen van een diabetes mellitus wijst op een ernstige chronische pancreatitis. Yasugi e.a. (1976) menen op grond van experimenteel onderzoek, dat pas bij verlies van meer dan 70% van de pancreas een diabetes mellitus ontstaat. Bank e.a. (1975) zagen een manifeste diabetes mellitus bij 30% van de niet-verkalkende en 70% van de verkalkende chronische pancreatitiden. Vijftig procent van de niet-verkalkende en 90% van de verkalkende chronische pancreatitispatiënten hadden een abnormale glucose-tolerantietest.

De diabetes mellitus is bij een chronische pancreatitispatiënt moeilijk te reguleren. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt omdat er naast een insulinetekort tevens een verminderde glucagonreserve is (Bank e.a., 1975; Donowitz e.a., 1975).

Als bij een patiënt met een chronische pancreatitis en een diabetes mellitus een hypoglycaemie ontstaat, dan verhindert de glucagondeficiëntie een normalisering van het bloedsuikergehalte. De hypoglycaemieën hebben daardoor de neiging langer te bestaan en kunnen hierdoor organische hersenbeschadiging geven en levensbedreigend zijn.

### 7.3.6. *Exacerbatie van chronische pancreatitis*

Naast pijn manifesteert een exacerbatie zich vaak door koorts, peritoneale prikkelingsverschijnselen, leucocytosis en in enkele gevallen sepsis (Frey e.a., 1976). In de literatuur wordt op dit symptomencomplex weinig de nadruk gelegd.

## 7.4. Diagnostiek van chronische pancreatitis

De diagnose chronische pancreatitis is vrijwel met zekerheid te stellen als bij een aan alcohol verslaafde patiënt recidiverende pijn aanvallen in de bovenbuik gepaard gaan met serumamylasestijgingen.

Serum- en urine-amylasewaarden blijven bij een aanval van chronische pancreatitis echter vaak normaal. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat een bestaande destructie van pancreasweefsel een geringe productie van amylase geeft (Skude en Ihse, 1977). Een bepaling van de amylase-creatinine-clearance-ratio (zie deel 1, hoofdstuk 2.3.1.) is niet zinvol als het amylasegehalte normaal is. Het serumcalcium kan verlaagd zijn tengevolge van hypoalbuminaemie, hypomagnesaemie of malabsorptie. Meer specifieke op morfologische en functionele afwijkingen van de pancreas gerichte onderzoeken zijn:

### 7.4.1. Röntgenologische onderzoeken

#### 7.4.1.1. Buikoverzichtfoto's

Deze worden gemaakt om verkalkingen in het pancreasgebied, die bij 30% van de gevallen zouden voorkomen (Kollins, 1978), op het spoor te komen. Om na te gaan of de verkalkingen in de pancreasstreek gelokaliseerd zijn, zijn zowel een voorachterwaarts als een dwars buikoverzicht noodzakelijk.

#### 7.4.1.2. Röntgencontrastonderzoek

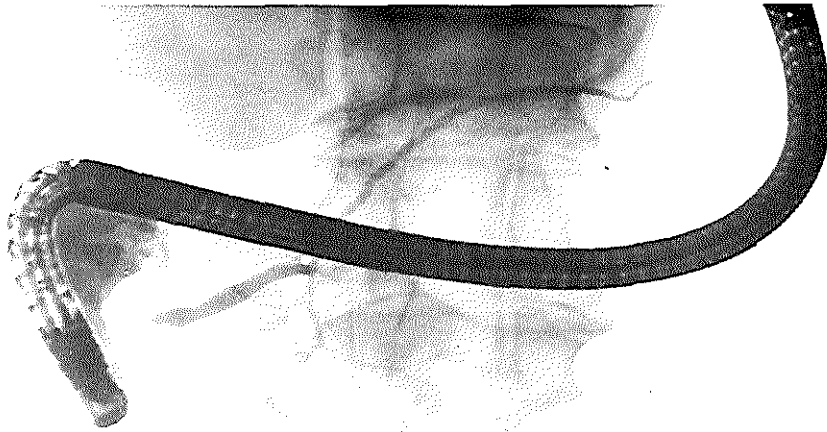
Bij het röntgencontrastonderzoek van de maag en het duodenum kan een verplaatsing van de maag en duodenumbocht of een aantasting van de maag- en duodenumwand aangetoond worden. Een onderscheid tussen chronische pancreatitis of carcinoom van de pancreas blijft echter moeilijk (Farman e.a., 1966).

#### 7.4.1.3. Echografie

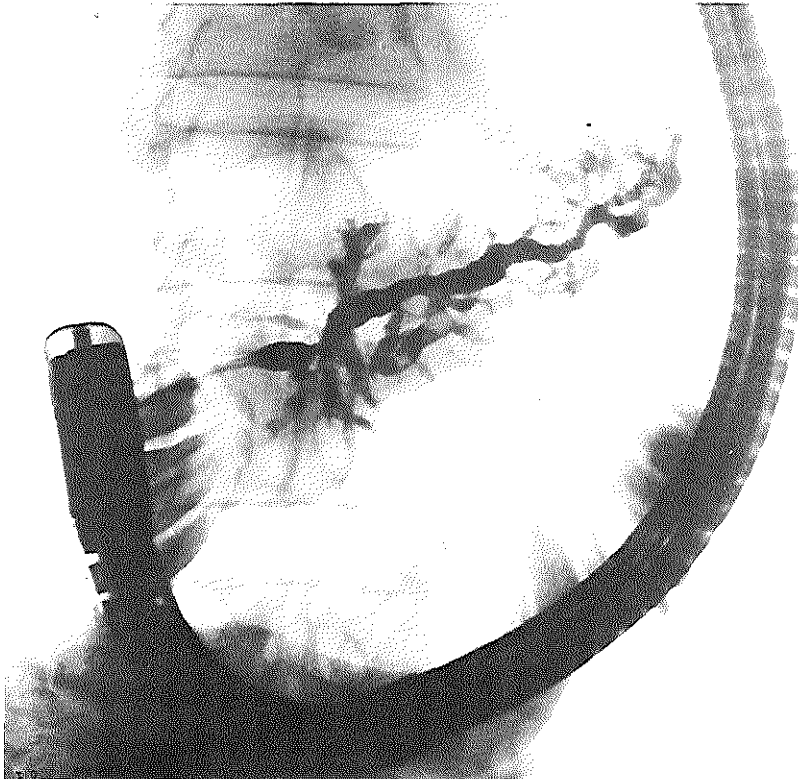
Met behulp van een echografie kunnen naast de grootte van de pancreas ook calcificaties in de pancreas en een pseudocyste en dilatatie van de ductus choledochus worden aangetoond (Doust en Pearce, 1976).

#### 7.4.1.4. Endoscopische Retrograde Cholangio-pancreaticographie (E.R.C.P.)

Een (E.R.C.P.) is één van de belangrijkste onderzoeken. Hiermee kunnen de aard en exacte lokalisatie van de afwijkingen in de ductus pancreaticus en de ductus choledochus worden vastgesteld (zie figuren 1 en 2).



**Figuur 1**  
Een normaal E.R.C.P. De ductus pancreaticus neemt in kaliber af van caput naar cauda en is relatief glad begrensd. De ductuli zijn nauwelijks zichtbaar.



**Figuur 2**  
Een voorbeeld van een E.R.C.P. dat door irregulaire dilataties, stricturen en verkortingen van de ductus pancreaticus typisch is voor een chronische pancreatitis.

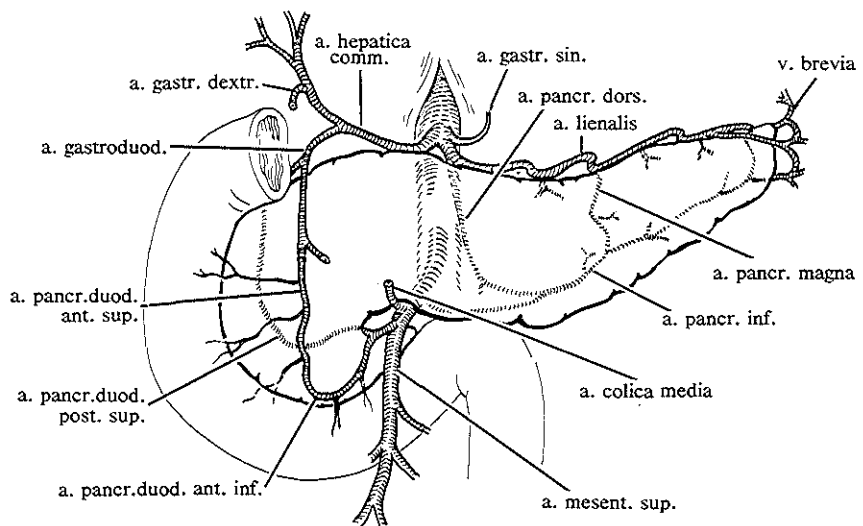
De belangrijkste complicaties van een E.R.C.P. zijn sepsis en een exacerbatie van de pancreatitis, die beide in ongeveer 3% van de gevallen optreden (Bilbao e.a., 1976). Het percentage mislukte E.R.C.P.'s (dat wil zeggen de ductus pancreaticus wordt niet adequaat zichtbaar gemaakt) is ongeveer 30% (Bilbao e.a., 1976). In het algemeen wordt bij een pancreatitis aangeraden om na normalisering van het serumamylasegehalte nog minstens 2 weken te wachten met het verrichten van een E.R.C.P. in verband met een verhoogde kans op een hernieuwde pancreatitisaanval (Sivak, 1978).

#### 7.4.1.5. Angiografie

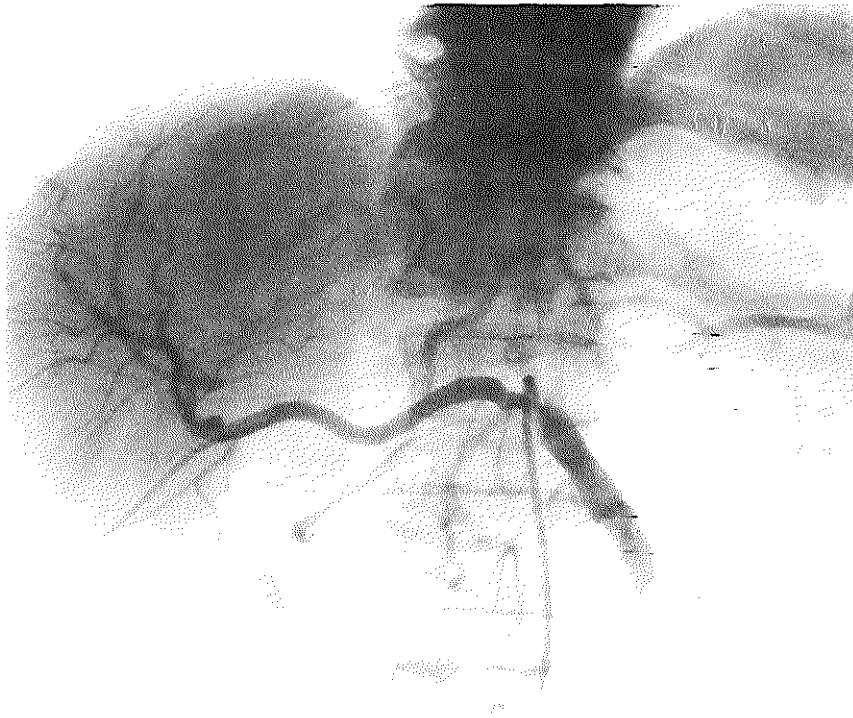
##### 7.4.1.5.1. Anatomie van de pancreasvascularisatie

De arteriële bloedvoorziening van de pancreaskop en het duodenum verloopt via een voorste en een achterste arcade. Deze arcades ontspringen op hun beurt weer uit de truncus coeliacus en de a. mesenterica superior (zie figuur 3).

De voorste arcade wordt gevormd door de a. hepatica (die zich via de a. gastroduodenalis vertakt in de a. pancreatico duodenale anterior su-



Figuur 3  
De arteriële bloedvoorziening van de pancreas.



Figuur 4  
Een angiogram waarop de rechter a. hepatica uit de a. mesenterica superior ontspringt.

perior) en de a. pancreatico duodenale anterior inferior die een tak is van de a. mesenterica superior.

De achterste arcade bestaat eveneens uit takken van de a. hepatica (met als zijtak de a. gastroduodenalis en de a. pancreatico duodenale posterior superior) en de a. pancreatico duodenale posterior inferior die uit de a. mesenterica superior ontspringt.

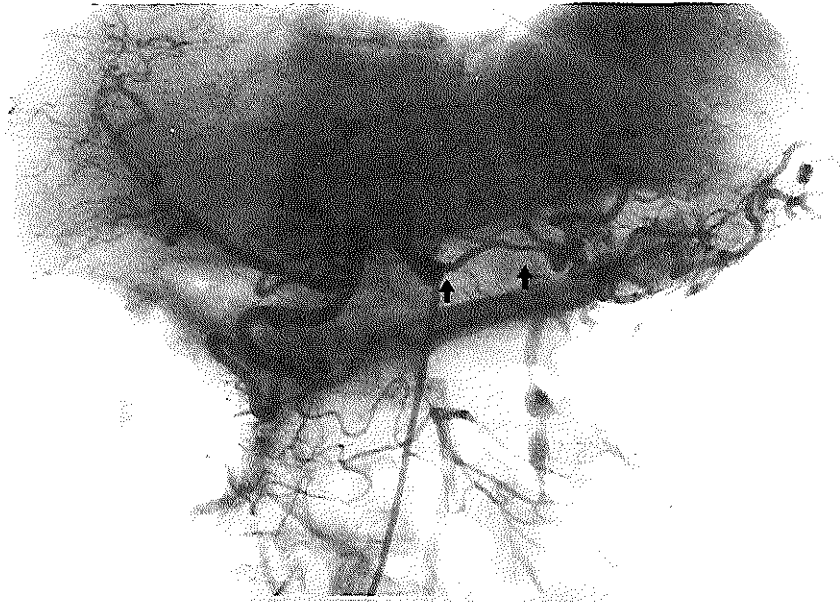
Beide arcades staan via collateralen met elkaar in verbinding. Het corpus en de cauda van de pancreas worden voor het grootste deel door de a. lienalis van bloed voorzien. De a. hepatica communis ontspringt bij 14% van de bevolking geheel uit de a. mesenterica superior; de rechter a. hepatica ontspringt bij 8% van de bevolking uit de a. mesenterica superior (Reich en Havrilla, 1978) (zie figuur 4).

#### *7.4.1.5.2. Indicaties voor een angiografie van de pancreas*

Bij een chronische pancreatitis zijn er de volgende indicaties voor een angiografie:

*Een Whipple operatie en een 95% distale pancreatectomie (95% D.P.):*  
Als de a. hepatica uit de a. mesenterica superior ontspringt komt de





Figuur 5  
Een angiogram waarop een door een carcinoom veroorzaakte aantasting van de a. lienalis zichtbaar is (pijl).



Figuur 6  
Een angiogram waarop een door een pancreascarcinoom veroorzaakte aantasting van de vena portae zichtbaar is (pijl).

vascularisatie van zowel de lever als het duodenum uit de a. mesenterica superior. In zo'n situatie kan een Whipple operatie of een 95% D.P. moeilijk of zelfs onmogelijk zijn zonder de arteriële bloedvoorziening van de lever op te offeren.

*De chronische pancreatitispatiënt met een intra-abdominale bloeding*  
Deze bloedingen kunnen veroorzaakt worden doordat een aneurysma van een peripancreatisch vat ruptureert. Christensen e.a. (1976) en White e.a. (1976) zagen aneurysmata bij 9% van een groep chronische pancreatitispatiënten.

#### *Het onderscheid chronische pancreatitis – carcinoom*

Het onderscheid chronische pancreatitis – carcinoom van de pancreas kan zeer moeilijk zijn. Buranasiri en Baum (1972) en Suzuki e.a. (1971) menen dat de arteriële fase en met name ook de veneuze fase van een angiogram een belangrijk hulpmiddel kan zijn bij dit onderscheid. Een aantasting van de vaten pleit voor een maligniteit (zie figuren 5 en 6).

### *7.4.2. De exocriene pancreasfunctie*

#### *7.4.2.1. Het faecesonderzoek bij chronische pancreatitis*

Het meest eenvoudige, maar voor een exocriene pancreasinsufficiëntie niet zo specifieke laboratoriumonderzoek, is de bepaling van het alpha-chymotrypsinegehalte in de faeces (Moeller e.a., 1973). Het belangrijkste en meest nauwkeurige faecesonderzoek is een kwantitatieve chemische bepaling van de hoeveelheid vet in de ontlasting. De aanwezigheid van een grote hoeveelheid vet of eiwit in de ontlasting betekent, dat ongeveer 90% van de pancreas gedestruëerd is. Het is dus een relatief laat verschijnsel.

#### *7.4.2.2. De secretine-C.C.K.-test*

Het doel van de secretine-C.C.K.-test is om afwijkingen in de pancreassecretie op het spoor te komen. Hiertoe wordt na continu stimuleren van het exocriene pancreas met intraveneus toegediende secretine en cholecystokinine, duodenumvocht continu gedurende 80 minuten afgezogen met behulp van een peroraal ingebrachte dubbellumen tube. In dit duodenumvocht worden volumen, bicarbonaatconcentratie en amylaseconcentratie bepaald (Dreiling, 1975).

Het karakteristieke secretie profiel van chronische pancreatitis toont een normaal volume, een reductie in bicarbonaatconcentratie en een normale of verlaagde amylaseconcentratie (Dreiling, 1975).

De secretine-C.C.K.-test is waarschijnlijk één van de meest gevoelige onderzoeken en kan in een vroeg stadium reeds een chronische pancreatitis aantonen.

## **7.5. De niet operatieve behandeling van chronische pancreatitis**

Een chronische pancreatitis is in klinisch opzicht het gezamenlijke resultaat van acute en subacute aanvallen van pancreatitis.

De therapie van een exacerbatie van chronische pancreatitis is, zoals reeds gezegd, identiek aan de behandeling van een acute pancreatitis en bestaat uit niets per os en parenterale toediening van vocht of voeding. Het klinische beloop is bij een exacerbatie van chronische pancreatitis meestal benigne.

De behandeling van de chronische pancreatitis op zich zelf is symptomatisch. Een moeilijk probleem is de persisterende pijn met kans op morfineverslaving. De pijnexacerbaties zouden voorkómen kunnen worden door de pancreassecretie zo gering mogelijk te houden. Hiertoe wordt een eiwitarm, vetarm dieet voorgeschreven, eventueel gecombineerd met antacida en cimetidine om het duodenum zo alkalisch mogelijk te houden. Bij alcoholisten is een totale abstinentie van alcohol van het grootste belang (Strum en Spiro, 1971; Louw e.a., 1963).

Een door chronische pancreatitis veroorzaakte diabetes mellitus is, zeker bij persisterend alcoholgebruik, vaak moeilijk te reguleren. Dit komt waarschijnlijk, zoals reeds besproken, door een verminderde glucagonreserve (Bank e.a., 1975; Donowitz e.a., 1975).

Vasculaire complicaties komen bij een door een chronische pancreatitis veroorzaakte diabetes mellitus om onbekende redenen minder vaak voor (Bank e.a., 1975).

De behandeling van een steatorrhoe met pancreasenzympreparaten kan moeilijk zijn. Dit wordt veroorzaakt door de grote variatie in potentie van de verschillende preparaten (Graham, 1977) of door inactivatie van het preparaat door maagzuur. Om deze inactivatie tegen te gaan kan een antacidum en zonodig cimetidine worden bijgegeven (Regan e.a., 1977).

De persisterende pijn is veelal uiteindelijk de reden dat de conservatieve therapie mislukt en dat chirurgische behandeling wordt overwogen.

## **7.6. De operatieve behandeling van chronische pancreatitis**

### *7.6.1. Algemeen*

In de literatuur heeft jarenlang grote verwarring bestaan omtrent de beste operatieve behandeling van de door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn. Deze verwarring was enerzijds het gevolg van het ontbreken van prospectieve klinische trials. Aan de andere kant is met name bij alcoholisten een postoperatieve evaluatie moeilijk, omdat persisterend alcoholisme de resultaten negatief beïnvloedt en alcoholisten de neiging hebben zich aan een nacontrole te onttrekken.

Ingrepen als een denervatie van de pancreas door middel van een splanchnicectomie (Leger e.a., 1974) en een sphincterotomie en sphincteroplastiek van de sphincter van Oddi (Doubilet en Mulholland, 1956) hadden slechte resultaten voor wat betreft het opheffen van pijn en zijn dan ook in onbruik geraakt. De discussie omtrent de beste operatieve behandeling van de pijn bij chronische pancreatitis heeft zich de laatste jaren toegespitst op 2 behandelingsvormen: de pancreasresectie (proximale of distale pancreatectomie) en de drainagetherapie. Onder drainagetherapie wordt verstaan een drainage van de ductus pancreaticus door middel van een anastomose met een jejunumlis. De keuze tussen zowel een resectie- of drainagetherapie als tussen een proximale of distale pancreatectomie is afhankelijk van de aard en de lokalisatie van de door chronische pancreatitis veroorzaakte afwijkingen in de pancreas.

### *7.6.2. Operatie-indicaties*

*De belangrijkste en meest frequente indicatie* tot een operatieve behandeling van chronische pancreatitis is conservatief onbehandelbare en soms tot morfineverslaving leidende pijn (Duval, 1954; Doubilet en Mulholland, 1956; Puestow en Gillesby, 1958; Partington en Rochelle, 1960; Thal, 1962; Warren, 1969; Frey e.a., 1971; White en Keith, 1973; Leger e.a., 1974; Stanley e.a., 1976; Christensen e.a., 1976; White e.a., 1976; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979; Traverso e.a., 1979).

Het merendeel van de patiënten met een chronische pancreatitis die in aanmerking komen voor een chirurgische behandeling is verslaafd aan alcohol of narcotica. Zowel door deze verslaving als door de pijn en het gewichtsverlies, zijn de patiënten geestelijk en lichamelijk in een slechte conditie en is het operatierisico verhoogd.

Het lijkt dan ook niet verstandig een uitgebreide resectieprocedure met alle mogelijke exocriene en endocriene gevolgen van dien te plannen, als de patiënt niet intelligent genoeg is of de motivatie mist om de rest van zijn leven de door de operatie noodzakelijk geworden diëtaire en medische maatregelen te nemen. Veelal wordt dan ook een psychiatrisch onderzoek aangeraden.

*Een tweede indicatie* voor een operatieve behandeling van chronische pancreatitis is het optreden van recidiverende infectieverschijnselen (Frey e.a., 1976).

*Indicaties voor een pancreatectomie* in het bijzonder zijn er als er een duodenumstenose of een choledochusobstructie ontstaat, als er niet in- of uitwendig te draineren pseudocysten zijn of als er chronische pancreatitisafwijkingen zonder dilatatie van de ductus pancreaticus zijn. Tenslotte verdient een pancreatectomie de voorkeur boven een drainagetherapie als er een verdenking op een pancreascarcinoom bestaat.

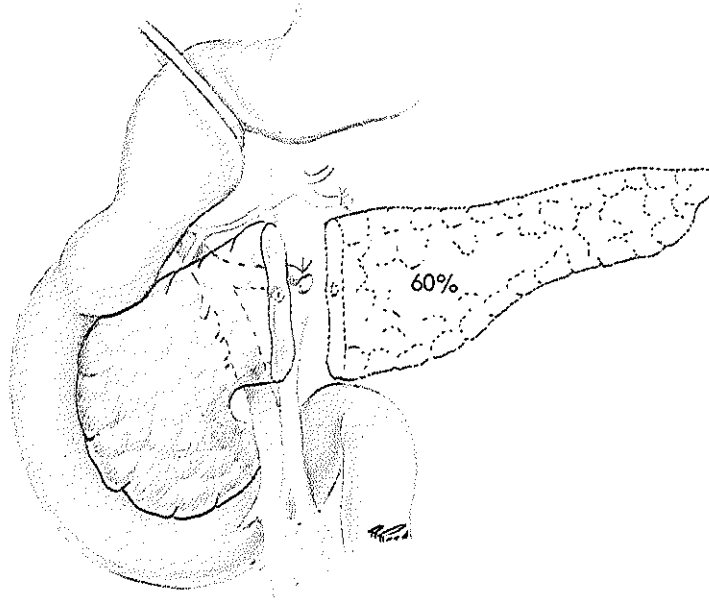
### 7.6.3. De pancreasresectie

De drie voor een chronische pancreatitis het meest uitgevoerde pancreasresecties zijn een 95% distale pancreatectomie (95% D.P.), een 40–80% distale pancreatectomie (40–80% D.P.) en een pancreaticoduodenectomie (Whipple).

Bij een 95% distale pancreatectomie wordt 95% van de distale pancreas geresecteerd. Een klein randje van de pancreas langs de binnenbocht van het duodenum wordt in situ gelaten.

Een 40–80% distale pancreatectomie betekent dat maximaal 80% van de distale pancreas geresecteerd wordt. Als het resectievlak van de pancreas net rechts van de vena porta komt te liggen, is ongeveer 80% van de pancreas geresecteerd. Wanneer de pancreas doorgenomen wordt op het punt waar het pancreasweefsel over de arteria en vena mesenterica superior kruist, wordt ongeveer 60% van de distale pancreas geresecteerd.

In figuur 7 zijn de anatomische 'landmarks' aangegeven waarmee de grootte van de pancreatectomie bepaald kan worden.



Figuur 7  
Uitgebreidheid van een pancreatectomie.

#### 7.6.3.1. Pancreaticoduodenectomie of distale pancreatectomie?

De keuze tussen een pancreaticoduodenectomie of distale pancreatectomie wordt naast de persoonlijke voorkeur en ervaring van de chirurg vooral bepaald door de lokalisatie van de afwijkingen in de pancreas (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976).

Wanneer de door chronische pancreatitis veroorzaakte afwijkingen in de pancreaskop gelokaliseerd zijn en als ze gepaard gaan met een choledochusstenose en/of duodenumstenose dan komt in principe een pancreaticoduodenectomie in aanmerking.

Als de afwijkingen meer distaal in het corpus of de cauda van de pancreas gelokaliseerd zijn, dan moet in principe een 40–80% distale pancreatectomie overwogen worden. Een 95% distale pancreatectomie is te overwegen als de afwijkingen diffuus in de pancreas aanwezig zijn.

Reeds preoperatief kan tegenwoordig door het gebruik van een E.R.C.P. een inzicht worden verkregen in de lokalisatie en de ernst van de chronische pancreatitisafwijkingen. Niettemin is in sommige gevallen door mislukken van een preoperatief E.R.C.P. een peroperatieve pancreaticografie noodzakelijk om de door chronische pancreatitis veroorzaakte afwijkingen te kunnen lokaliseren.

Frey e.a. (1976) gebruiken als techniek voor een peroperatieve pancreaticografie de injectie van 2–3 ml 50% Hypaque in de proximale of distale ductus pancreaticus.

#### *7.6.3.2. De chirurgische techniek bij pancreaticoduodenectomie*

Voor een uitvoerige beschrijving van de pancreaticoduodenectomie wordt verwezen naar Child (1971) en Cooperman en Hoerr (1978).

#### *7.6.3.3. De chirurgische techniek bij een 95% distale pancreatectomie*

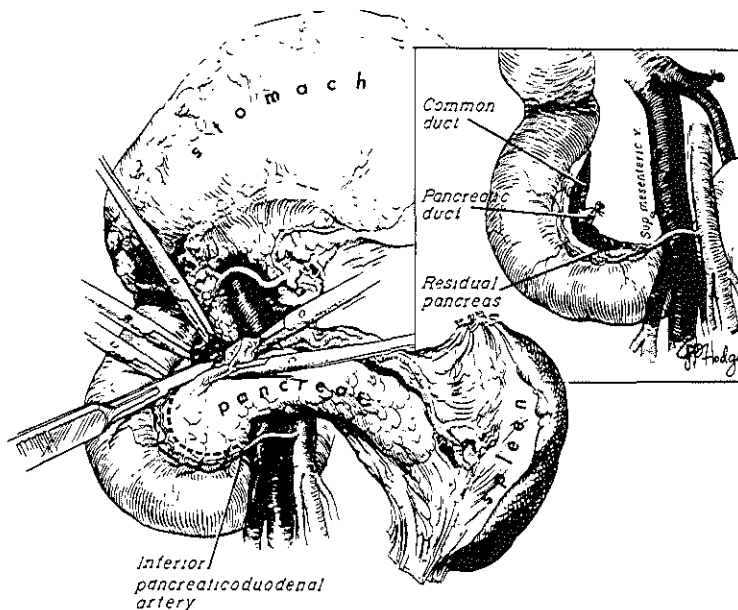
Het abdomen wordt via een mediane of dwarse incisie geopend en geïnspecteerd. Na doornemen van het ligamentum gastrocolicum kan de pancreas à vue verkregen worden door de maag naar boven en het colon naar beneden te trekken. De bursa omentalis wordt geopend en de pancreas wordt geïnspecteerd. Ter plaatse van de vena colica media in het mesocolon wordt de vena mesenterica superior gelokaliseerd. Het pancreas wordt getunneld over deze vene. Door het peritoneum aan de laterale zijde van het duodenum in te knippen wordt de pancreaskop gemobiliseerd door middel van de Kochermanoeuvre.

De milt wordt losgemaakt van zijn peritoneale en diafragmale verklevingen, de vasa brevia worden onderbonden. Door verdere verklevingen los te maken, kunnen de milt en de staart van de pancreas naar voren en mediaal gemobiliseerd worden. Bij de truncus coeliacus wordt de arteria lienalis geligeerd. Bij deze procedure dient de arteria hepatica communis te worden geïdentificeerd. De arteria hepatica communis kan namelijk na zijn afsplitsing uit de truncus coeliacus in het pancreasparenchym lopen en bij een resectie worden doorgenoemen. Bovendien moet rekening gehouden worden met een eventuele anomalie van de arteria hepatica.

De dissectie wordt van links naar rechts voortgezet tot aan de samenkomst van de vena mesenterica inferior, de vena lienalis en de vena

mesenterica superior. De vena lienalis wordt distaal van de inmonding van de vena mesenterica inferior onderbonden. Vervolgens worden het caput, het corpus en de processus uncinatus van de pancreas vrijgeprepareerd van de vena mesenterica superior en de vena portae. Kleine venetakjes van de processus uncinatus worden geligeerd of doorstoken.

De arteria pancreaticoduodenale inferior wordt doorgenomen op de arteria mesenterica superior. De arteria pancreaticoduodenale superior kan in de pancreasrest worden doorstoken. Een klein deel van de pancreas langs de binnenrand van het duodenum wordt in situ gelaten (zie figuur 8).



Figuur 8

De pancreaskop wordt doorgesneden; er blijft bij een 95% D.P. een klein randje van de pancreas langs de binnenkant van het duodenum over.

Door een metalen sonde in de ductus choledochus te brengen, kan beschadiging van deze structuur voorkomen worden. De ductus choledochus wordt dan met een T-drain gedraineerd. Na transsectie van de pancreas wordt de doorgankelijkheid van het restant van de ductus pancreaticus gecontroleerd. Dit kan door een sonde via de ductus en de papil van Vater in het duodenum te brengen. De ductus pancreaticus wordt tenslotte geligeerd.

Na het achterlaten van penrose en/of sumpdrains, wordt de buik in lagen gesloten.

#### 7.6.3.4. *Bespreking van het effect van de verschillende resecties op pijn, op de morbiditeit en de mortaliteit en op de exocriene en endocriene pancreasfunctie*

##### 7.6.3.4.1. *Het effect op pijn*

Er bestaat geen duidelijk verschil tussen de 40–80% D.P., de 95% D.P. en de Whipple operatie in het effect op door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn.

In de literatuur blijkt meer dan 70% van de patiënten na een pancreatectomie een redelijk (af en toe pijn) tot goed (geen pijn) resultaat voor wat betreft pijn te hebben (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976). In tabel 24 worden de resultaten van een aantal auteurs samengevat:

Tabel 24:

Het effect op pijn van de verschillende pancreatectomieën (in procenten)

	Pijn/resultaat	
	Redelijk-goed	Slecht
95% D.P.	73	7
Whipple (Frey, 1973)	65	9
40–80% D.P.	83	15
95% D.P.	72	26
Whipple Frey e.a., (1976)	58	–
Whipple Guillemin e.a. (1971)	87	11

Een verdere bespreking van deze getallen vindt in hoofdstuk 9 plaats.

##### 7.6.3.4.2. *De directe postoperatieve morbiditeit*

De groep van Frey e.a., (1976) is vrijwel de enige in de literatuur die het optreden van postoperatieve complicaties bij de verschillende resecties heeft beschreven (zie tabel 25).

De grootste morbiditeit werd veroorzaakt door pancreasfistels en abscessen. Pancreasfistels kwamen in 5–25% van de gevallen voor (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Frey, 1973; Frey e.a., 1976) en sloten zich vrijwel altijd spontaan in het verloop van een aantal weken. Intra-abdominale abscessen ontstonden na ongeveer 25% van de distale pancreatectomieën (Frey, 1973; Frey e.a., 1976). Frey schreef deze hoge frequentie van abscessen toe aan het feit dat drains steeds gedurende



Tabel 25:  
Postoperatieve complicaties bij de verschillende resectietherapieën (Frey e.a., 1976)  
(in procenten)

	Whipple (19 pat.)	40-80% D.P. (53 pat.)	95% D.P. (77 pat.)
Intra-abd. abces	16	28	22
Pancreasfistels	11	17	8
Ulcus duod./ventr.	5	6	16
Wondinfecties	5	2	12
D. choledochuslaesie	-	-	8
Pulmonaal	5	4	4
Darmobstructie	11	4	5

langere tijd in situ moesten blijven wegens de tevens bestaande pancreasfistels. Een ulcus duodeni/ventriculi kwam bij Frey e.a. (1976) het meest frequent voor na een 95% D.P. (zie tabel 25). Hij verricht daarom bij patiënten die een distale pancreatectomie zullen ondergaan en een ulcus-anamnese of verhoogde preoperatieve zuurwaarden hebben, tevens een stamvagotomie met een pylorusplastiek. Ook na een pancreaticoduodenectomie komt een ulcus frequent voor.

Warren (1969) zag aanvankelijk bij een groep van 82 patiënten die een Whipple operatie ondergingen in 17% jejunumulcera ontstaan. Sindsdien verrichtte hij bij een Whipple operatie een ruimere gastrectomie of een partiële gastrectomie met stamvagotomie. Hierdoor daalde het percentage jejunumulcera tot 7,5%.

Iatrogeen letsel van de ductus choledochus trad bij Frey e.a., (1976) (zie tabel 25) alleen op bij een 95% D.P. en was onder andere het gevolg van het feit, dat de ductus choledochus peroperatief niet gebou-gisseerd was.

#### 7.6.3.4.3. De directe postoperatieve mortaliteit

De directe postoperatieve mortaliteit is in het algemeen het grootst na een Whipple operatie. Bij de Whipple operatie wordt een postoperatieve mortaliteit van 1,5-6,2% beschreven, die meestal het gevolg is van een lekkage van de pancreaticojejunostomie (Guillemin e.a., 1971; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976).

Bij de distale pancreatectomie varieert de operatieve mortaliteit van 1,3-5,4% (Warren, 1969; Frey, 1973; Frey e.a., 1976).

#### 7.6.3.4.4. De late mortaliteit

De late mortaliteit na een pancreasresectie voor chronische pancreatitis varieert van 15-50% (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976).

Er bestaat geen verschil in late mortaliteit tussen een distale pancrea-

tectomie en een Whipple operatie. De late mortaliteit na een pancreatetectomie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van factoren zoals een exocriene en endocriene insufficiëntie, persisterend alcoholisme, narcoticaverslaving en het vaak suïcidale levenspatroon van een alcoholist. Men neemt aan dat persisterend alcoholisme bij de late mortaliteit na een pancreatetectomie de belangrijkste factor is (Warren, 1969; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976; Traverso e.a., 1979). Bij de interpretatie van de cijfers over de late mortaliteit na een pancreatetectomie moet echter bedacht worden dat alcoholisme op zichzelf ook zonder operatie een verminderde levensverwachting geeft (Frey, 1973).

#### 7.6.3.4.5. Postoperatieve exocriene en endocriene pancreas-insufficiëntie

Bij de operatieve behandeling van chronische pancreatitis is naast het effect op pijn ook het zoveel mogelijk voorkomen van een postoperatieve exocriene en endocriene insufficiëntie van belang. Een 40–80% distale pancreatetectomie geeft minder kans op een endocriene of exocriene insufficiëntie dan een 95% distale pancreatetectomie. Bij een pancreaticoduodenectomie wordt, als het resectievlak 4–6 cm links van de vena mesenterica superior ligt, ongeveer 50% van het exocriene pancreasweefsel verwijderd en blijft dus een belangrijk deel van het corpus en de cauda van de pancreas intact (Frey e.a., 1976).

Doordat een verhoogde concentratie van eilandcellen in de staart van de pancreas aanwezig is (Wittingen en Frey, 1974) kan op theoretische gronden verwacht worden dat het percentage van exocriene en endocriene insufficiëntie dat na een Whipple operatie optreedt, geringer is dan dat na een distale pancreatetectomie. In de literatuur worden in het algemeen de na een proximale of distale pancreatetectomie optredende endocriene en exocriene insufficiënties of helemaal niet of onduidelijk

Tabel 26:  
Het vóórkomen van pre- en postoperatieve diabetes mellitus (*in procenten*)

	Frey e.a., (1976)		
	40–80% D.P.	95% D.P.	Whipple
<b>Dieet + orale antidiab.</b>			
Preoperatief	13,2	19,5	5,2
Postoperatief	13,2	14,2	15,8
<b>Insuline</b>			
Preoperatief	4,0	9,0	10,5
Postoperatief	19,0	58,4	10,5
<b>Totaal postoperatief</b>	<b>32,2</b>	<b>72,6</b>	<b>26,3</b>

vermeld (Guillemin e.a., 1971; Leger e.a., 1974; Traverso e.a., 1979). In de tabellen 26 en 27 wordt het voorkomen en de ernst van postoperatief optredende steatorrhoe, diabetes mellitus en gewichtsverlies beschreven. De tabellen zijn samengesteld uit een artikel van Frey e.a. (1976).

Een 95% distale pancreatectomie had het meest frequent (72,6%) een endocriene insufficiëntie tot gevolg. Dit percentage verschilt sterk van het voorkomen van een diabetes mellitus na een 40–80% resectie (32,2%) en na een pancreaticoduodenectomie (26,3%) (Frey e.a., 1976).

Tabel 27:  
Het vóórkomen van pre- en postoperatief optredende steatorrhoe en gewichtsverlies (in procenten)

	Frey e.a., (1976)		
	40–80% D.P.	95% D.P.	P.D.
Steatorrhoe			
Preoperatief	3,7	9,0	5,2
Postoperatief	19,0	37,6	55,0
Postoperatief lichaamsgewicht			
Stationair of toegenomen	78	56	83
Afgenomen	22	44	17

Postoperatief optredende steatorrhoe en gewichtsverlies waren na een 95% distale pancreatectomie vaker aanwezig dan na een 40–80% distale pancreatectomie (Frey e.a., 1976).

Bij de individuele patiënt worden de ernst van de steatorrhoe en de mate van een postoperatieve gewichtsvaling ook beïnvloed door de voedselinname (mede afhankelijk van eetlust en welzijn) en de zorgvuldigheid waarmee de patiënt pancreasenzympreparaten inneemt. Een mogelijke verklaring voor het hoge percentage steatorrhoe dat na een pancreaticoduodenectomie optreedt (zie tabel 27) is het feit, dat bij een Whipple operatie een partiële maagresectie wordt verricht (Wollaeger e.a., 1963).

#### 7.6.4. Drainagetherapie van chronische pancreatitis

Een obstructie van de ductus pancreaticus is mogelijk een belangrijke factor in het ontstaan van pijn bij een chronische pancreatitis (zie 7.3.1.). Een drainage van de ductus pancreaticus komt dan ook in aanmerking als behandeling van chronische pancreatitis.

Alle drainageprocedures houden een anastomose tussen de ductus pancreaticus en een met een Roux-en-Y-anastomose uitgeschakelde jejunum in.

Een drainageprocedure is alleen mogelijk als de ductus pancreaticus over een lange afstand gedilateerd is of als er multipele stricturen met dilataties aanwezig zijn.

Hieronder volgt een korte bespreking van de verschillende mogelijkheden voor een drainage van de ductus pancreaticus.

#### *7.6.4.1. De caudale pancreaticojejunostomie*

Deze procedure werd voor het eerst beschreven door Duval in 1954. Bij deze techniek worden de milt en de pancreasstaart geresecteerd en wordt een caudale pancreaticojejunostomie aangelegd door de ductus pancreaticus met een Roux-en-Y-jejunumlis te anastomosereren. Deze anastomose wordt in principe end-to-end gemaakt.

Doordat bij chronische pancreatitis vaak multipele stricturen en dilataties in de ductus pancreaticus aanwezig zijn ('chain of lakes appearance') wordt de Duvalprocedure vrijwel niet meer gebruikt.

#### *7.6.4.2. De longitudinale (laterale) pancreaticojejunostomie*

*Puestowprocedure:* Puestow en Gillesby ontwikkelden in 1958 een techniek om een ductus pancreaticus met multipele stricturen te kunnen draineren. Puestow incideerde de ductus pancreaticus in de lengterichting en implanteerde ('invagineerde') de pancreas in een Roux-en-Y-jejunumlis. Een splenectomie en excisie van de pancreasstaart waren tevens noodzakelijk om deze operatie technisch mogelijk te maken (Puestow en Gillesby, 1958).

*Side-to-side pancreaticojejunostomie:* De side-to-side pancreaticojejunostomie is technisch eenvoudiger dan de Puestowprocedure. Een splenectomie en een resectie van de pancreasstaart zijn hierbij niet noodzakelijk en de pancreas wordt niet in het jejunum 'geinvagineerd'. Prinz e.a. (1978) vinden de side-to-side pancreaticojejunostomie de voorkeurstherapie voor drainage. Er is minder dissectie nodig dan bij de Puestowprocedure en dat is van belang bij patiënten die, naast fibrosering tengevolge van chronische pancreatitis, toch al vaak adhesies hebben door voorgaande bovenbuikoperaties.

De ductus pancreaticus ligt voor de grote arteriën en venen. Hierdoor kan, met behulp van een benadering van voren, de ductus pancreaticus zonder veel bloedverlies vanaf de cauda tot vlakbij het duodenum worden geopend.

Voor een uitvoerige beschrijving van de side-to-side pancreaticojejunostomie wordt verwezen naar artikelen van Partington en Rochelle (1960) en Thal (1962).

### 7.6.4.3. *Bespreking van het effect op pijn, de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit en postoperatieve pancreasinsufficiëntie van drainagetherapieën*

#### 7.6.4.3.1. *Het effect op pijn*

Onderstaande tabel 28 laat zien dat het effect op pijn van de longitudinale en side-to-side pancreaticojejunosomie aanzienlijk beter is dan dat van de caudale pancreaticojejunosomie (Prinz e.a., 1978). White en Keith (1973) en Proctor e.a. (1979) zagen eveneens een gunstig effect van een pancreaticojejunosomie op door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn.

Tabel 28:

Het effect op pijn van pancreaticojejunosomieën (Prinz e.a., 1978) (in procenten)

Pancreatico- jejunosomie	Aantal patiënten	Pijn totaal verdwenen	Pijn voor een belangrijk deel verdwenen	Pijn niet verdwenen
Caudaal	4	25	25	50
Longitudinaal	42	24	52	24
Side-to-side	31	30	53	17

De resultaten van Prinz e.a. (1978) zeggen des te meer als men bedenkt dat alle patiënten in zijn serie alcoholist waren, dat 30% van de patiënten al eerder geopereerd was en dat preoperatief 31% een diabetes mellitus en 17% een steatorrhoe had.

Bij alle patiënten werd tijdens de operatie een sterke fibrosering van de pancreas gevonden, de duur van de nacontrole was langer dan 2 jaar.

#### 7.6.4.3.2. *Operatieve morbiditeit, mortaliteit en postoperatieve pancreasinsufficiëntie*

De operatieve morbiditeit na een pancreaticojejunosomie wisselt van 8–30% en bestaat voornamelijk uit pancreasfistels, intra-abdominale abcessen en pneumonieën (White en Keith, 1973; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979). De side-to-side pancreaticojejunosomie zou de laagste morbiditeit hebben omdat hierbij weinig dissectie hoeft te gebeuren en de milt in situ blijft.

De postoperatieve mortaliteit wisselt van 0–8% en wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door lekkende pancreaticojejunale anastomosen (Jordan e.a., 1977; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979).

De late mortaliteit na een pancreaticojejunosomie varieert van 25–50%. Persistierend alcoholisme lijkt ook hier de belangrijkste oorzakelijke factor voor de late mortaliteit te zijn (White en Keith, 1973;

Jordan e.a., 1976; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979). Een mogelijk gevaar van een drainagetherapie is, dat een pancreascarcinoom over het hoofd gezien kan worden. White en Keith (1973) beschreven 8 patiënten die een half jaar na een pancreaticojejunostomie overleden en die bij obductie een pancreascarcinoom bleken te hebben.

Betrouwbare gegevens over een na een drainagetherapie optredende exocriene of endocriene pancreasinsufficiëntie zijn nagenoeg onbekend.

## EIGEN PATIËNTENMATERIAAL

In de periode 1972–1979 ondergingen in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam 31 patiënten een partiële pancreatectomie als behandeling van chronische pancreatitis.

Op grond van de in 1972 bekende literatuur over de operatieve behandeling van chronische pancreatitis werd voor een partiële pancreatectomie gekozen als meest adequate behandeling van een niet meer op conservatieve behandeling reagerende chronische pancreatitis. De ondukbare pijn speelde bij de indicatiestelling de belangrijkste rol.

Patiënten met een in- of uitwendige drainage van een pseudocyste van de pancreas vallen buiten dit onderzoek.

In deze retrospectieve studie van 31 patiënten worden gegevens geanalyseerd betreffende etiologie, diagnose, operatie-indicatie, operatieve therapie en follow-up.

### 8.1. Algemene gegevens en mogelijke etiologie

#### 8.1.1. Leeftijd, geslacht en duur van de klachten

De groep van 31 patiënten bestond uit:

25 mannen met een gemiddelde leeftijd van 42,5 jaar (spreiding 23–64 jaar);

6 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 38,2 jaar (spreiding 26–47 jaar).

#### 8.1.2. Mogelijke etiologische momenten bij het ontstaan van chronische pancreatitis bij de 31 patiënten:

*Alcoholisme:* 22 patiënten

*Idiopathisch:* 7 patiënten

*Hyperparathyreoidie:* 2 patiënten

De patiënten met idiopathisch voorkomen van chronische pancreatitis en de patiënten met een hyperparathyreoidie worden wegens het kleine aantal gecombineerd en verder idiopathisch genoemd.

#### 8.1.3. De duur van de klachten

In tabel 29 worden de gemiddelde leeftijden bij het ontstaan van de klachten en de gemiddelde leeftijden ten tijde van operatie vergeleken.

Tabel 29:  
Gemiddelde leeftijden bij het ontstaan van de klachten en ten tijde van operatie  
(leeftijd en spreiding in jaren)

	Alcoholisten	Idiopatische groep
Gemiddelde leeftijd en spreiding bij operatie	41,4 (23-50)	44,6 (26-64)
Gemiddelde leeftijd en spreiding bij ontstaan van klachten	35,4 (17-47)	42,1 (23-64)

De patiënten met alcoholisme in de anamnese hadden gemiddeld 6 jaar chronische pancreatitisklachten voordat tot een pancreatectomie besloten werd. De idiopathische groep patiënten had gemiddeld 2,5 jaar klachten voordat tot een pancreatectomie besloten werd. De tijdsperiode tussen het begin van alcoholisme en het ontstaan van chronische pancreatitisklachten was niet te achterhalen.

#### 8.1.4. De preoperatieve klachten

In tabel 30 worden de preoperatieve klachten van de 31 patiënten met een chronische pancreatitis tesamen met een aantal andere gegevens vermeld. Voor een vergelijking met de literatuurgegevens over klinische verschijnselen bij een chronische pancreatitis wordt verwezen naar tabel 23.

Tabel 30:  
Preoperatieve klachten en een aantal andere gegevens (in procenten)

Pijn	Pijn en koorts	Versl. aan pijnmedic.	Gewichts- verlies	Stea- torrhoe	Icterus	Diab. mellitus	Eerdere operaties	Pseudo- cysten
100	42	19	65	19	10	39	59	23

De door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn was bij 3 patiënten continu aanwezig.

Achtentwintig patiënten hadden alleen bij een exacerbatie van hun chronische pancreatitis klachten. Vijftien van deze 28 patiënten hadden bij een exacerbatie alleen pijn; dertien patiënten hadden naast pijn ook koorts en infectieverschijnselen. De patiënten die aan narcotica verslaafd waren, waren tevens aan alcohol verslaafd.

De icterus leek biochemisch te berusten op een alcoholische hepatitis.



### 8.1.5. Het aantal ziekenhuisopnamen

In de aan de pancreatectomie voorafgaande periode, waren de patiënten veelvuldig in een ziekenhuis opgenomen (zie tabel 31). De redenen voor deze opnamen waren voor een belangrijk deel op chronische pancreatitis berustende bovenbuikklachten.

Tabel 31:  
Aantal ziekenhuisopnamen voor pancreatectomie

Alcoholisme				Idiopathische groep			
1×	2×	3×	>3×	1×	2×	3×	>3×
1	3	5	13	-	3	3	3

Achttien van de 22 aan alcohol verslaafde patiënten en 6 van de 9 patiënten uit de idiopathische groep werden 3 of meer keren wegens chronische pancreatitisklachten opgenomen voordat pancreatectomie plaats vond.

### 8.1.6. Het aantal operaties

In de periode voorafgaande aan de pancreatectomie was ook het aantal wegens bovenbuikklachten verrichte operaties veelvuldig (zie tabel 32).

Tabel 32:  
Operaties voorafgaand aan pancreatectomie

	Proef-laparotomie	Ulcus-chirurgie	Galblaas			Andere operaties
			Stenen	-itis	Geen afw. bekend	
Alcoholisten	12	5	2	1	4	2
Idiopathische groep	5	-	-	-	1	4

Bij 7 van de 31 patiënten trad in de voorgeschiedenis een ulcus ventriculi of ulcus duodeni op. Vijf maal trad een ulcus op bij een aan alcohol verslaafde patiënt (allen geopereerd) en twee maal bij een patiënt uit de idiopathische groep (allebei conservatief behandeld).

Geen van de patiënten had reeds een operatie aan de pancreas ondergaan.

## 8.2. Diagnose

### 8.2.1. Laboratoriumonderzoek

Tijdens de laatste exacerbatie van chronische pancreatitis voorafgaand aan de pancreatectomie waren de volgende laboratoriumbepalingen afwijkend (zie tabel 33).

Tabel 33:  
Afwijkend laboratoriumonderzoek (aantal patiënten afwijkend/totaal aantal patiënten)

		B.S.E. 1e uur verhoogd	Serumamylase verhoogd
Alcoholisten	Pijn	3/11	2/11
	Pijn en koorts	8/11	3/11
Idiopathische groep	Pijn	2/7	4/7
	Pijn en koorts	1/2	1/2

Tijdens een exacerbatie van chronische pancreatitis was bij 9 van de 13 patiënten met pijn en koorts de B.S.E. in het eerste uur verhoogd. Bij de 3 patiënten die, tengevolge van chronische pancreatitis, continu pijn hadden was het serumamylase normaal. Bij 10 van de 28 patiënten was het serumamylase tijdens een exacerbatie verhoogd, respectievelijk bij 5 van de 21 aan alcohol verslaafde patiënten en bij 5 van de 7 patiënten uit de idiopathische groep met exacerbaties.

De gemiddelde duur van de chronische pancreatitisklachten bij aan alcohol verslaafde patiënten was 6 jaar en bij patiënten uit de idiopathische groep 2,5 jaar (zie tabel 29).

### 8.2.2. Preoperatieve exocriene en endocriene stoornissen

De ernst c.q. de uitgebreidheid van de chronische pancreatitis kan bepaald worden aan de hand van het bestaan van een exocriene en/of endocriene insufficiëntie van de pancreas.

In tabel 34 worden de preoperatief bestaande exocriene en endocriene stoornissen weergegeven.

Preoperatief hadden van de 22 aan alcohol verslaafde patiënten 4 patiënten een gestoorde vetbalans, 5 patiënten een klinisch manifeste diabetes mellitus en 6 patiënten alleen een gestoorde G.T.T. Eén patiënt met een gestoorde G.T.T. had tevens een gestoorde vetbalans. In totaal hadden dus 14 van de 22 aan alcohol verslaafde patiënten (64%) preoperatief een exocriene of endocriene functiestoornis van de pancreas.

Tabel 34:  
Preoperatieve exocriene en endocriene stoornissen

	Exocriene stoornissen		Endocriene stoornissen	
	Alpha chymo- trypsine in faeces verlaagd	Vetbalans gestoord*	Klinisch manifeste diabetes mellitus	Alleen gestoorde G.T.T.
	Aantal	Aantal	Aantal	Aantal
Alcoholisme (22 patiënten)	18	4	5	6
Idiopathische groep (9 patiënten)	3	2	-	1

\* Preoperatief werd bij 8 aan alcohol verslaafde patiënten en bij 2 patiënten uit de idiopathische groep geen vetbalansstudie verricht.

In de idiopathische groep hadden 2 patiënten een gestoorde vetbalans, één van deze 2 patiënten had tevens een gestoorde G.T.T. In totaal hadden in de idiopathische groep 2 van de 9 patiënten (22%) preoperatief een exocriene of endocriene functiestoornis van de pancreas.

De secretine-C.C.K. test werd niet bij de analyse van pancreasinsufficiëntie betrokken omdat deze test slechts bij een gering aantal patiënten werd uitgevoerd en geen rol heeft gespeeld bij de besluitvorming tot operatie.

### 8.2.3. Preoperatief röntgenonderzoek

#### 8.2.3.1. Het röntgenologisch buikoverzicht

Röntgenologisch aangetoonde kalk in het gebied van de pancreas is een bevinding die vrijwel bewijzend is voor het bestaan van een chro-

Tabel 35:  
Preoperatieve buikoverzichtsfoto

	X-B.O.Z./Kalk		X-B.O.Z.geen bijzonderheden
	In kop	In hele pancreas	
Alcoholisme (22 patiënten)	4	4	14
Idiopathische groep (9 patiënten)	2	3	4

nische pancreatitis. Een chronische pancreatitis kan echter ook aanwezig zijn zonder verkalkingen in de pancreas.

In tabel 35 zijn de bevindingen bij onze patiënten weergegeven.

Dertien van de 31 patiënten hadden verkalkingen op de preoperatieve buikoverzichtsfoto. De verkalkingen traden op bij 8 van de 22 aan alcohol verslaafde patiënten en bij 5 van de 9 patiënten in de idiopathische groep.

De verdeling van de lokalisatie van kalk in de kop van de pancreas of in de gehele pancreas was in beide groepen gelijk.

In tabel 36 worden gegevens vermeld betreffende een analyse naar een mogelijke correlatie tussen het voorkomen van een preoperatieve endocriene functiestoornis van de pancreas (in de zin van een insuline-afhankelijke diabetes mellitus of een gestoorde G.T.T.) (zie tabel 34) en kalk in de pancreasstreek op het röntgenologische buikoverzicht.

Tabel 36:

Preoperatieve endocriene afwijkingen en kalk in de pancreasstreek op het röntgenologische buikoverzicht

	X-B.O.Z./Kalk	
	Kalk aanwezig	Kalk afwezig
Insuline-afhankelijke diabetes mellitus (5 patiënten)	1	4
Gestoorde G.T.T. (7 patiënten)	6	1

Bij onze patiënten kwam een manifeste diabetes mellitus of een gestoorde G.T.T. niet frequenter voor bij een verkalkende chronische pancreatitis dan bij een niet-verkalkende chronische pancreatitis.

#### 8.2.3.2. De hypotone duodenografie en het I.V.C.

De hypotone duodenografie en het I.V.C. leverden frequent bij afwijkingen in de pancreaskop een abnormaal beeld op. Alhoewel beide onderzoeken een hulp kunnen zijn bij de diagnose chronische pancreatitis, zijn ze geen van beide bruikbaar bij de lokalisatie van de chronische pancreatitis-afwijkingen.

#### 8.2.3.3. De Endoscopische Retrograde Cholangio-pancreaticografie (E.R.C.P.)

De E.R.C.P. is één van de belangrijkste hulpmiddelen bij de diagnose en therapiekeuze van chronische pancreatitis. In tabel 37 worden de

bij een chronische pancreatitis passende E.R.C.P.-afwijkingen bij onze patiënten vermeld. Een E.R.C.P. werd preoperatief bij 24 van de 31 patiënten verricht.

Tabel 37:  
E.R.C.P.-afwijkingen

E.R.C.P. preoperatief		
Aantal gelukt	Aantal mislukt	Niet verricht
19	5	7

E.R.C.P.-afwijkingen: lokalisatie		
Kop	Corpus/cauda	Hele pancreas
3	4	12

E.R.C.P.-afwijkingen: soort		
Pseudocyste	D. pancreaticus kaliber wisselingen	Dilatatie van d. pancreaticus
7	19	16

Een E.R.C.P. werd niet verricht bij 7 van de 31 patiënten. Bij 5 van deze 7 patiënten werd de diagnose chronische pancreatitis tijdens een proeflaparotomie gesteld, bij de andere 2 patiënten werd de diagnose met behulp van andere onderzoeken (één maal angiografie, één maal hypotone duodenografie) gesteld.

Een E.R.C.P. mislukte bij 5 van de 24 patiënten. Tijdens de operaties werd bij deze 5 patiënten geen peroperatieve pancreaticografie verricht om alsnog de chronische pancreatitisafwijkingen te kunnen lokaliseren. De 19 patiënten waarbij een te interpreteren E.R.C.P. verkregen werd hadden allen voor chronische pancreatitis typische afwijkingen op het E.R.C.P. Zestien van de 19 patiënten hadden stricturen en dilataties van de ductus pancreaticus; 3 van de 19 patiënten hadden een totale stop in de ductus pancreaticus. Zeven van de 19 patiënten hadden naast de reeds genoemde afwijkingen tevens een pseudocyste.

Twaalf van de 19 patiënten hadden op het E.R.C.P. voor chronische pancreatitis typische afwijkingen in de gehele pancreas. Drie patiënten hadden deze afwijkingen voornamelijk in de kop van de pancreas en 4 patiënten voornamelijk in het corpus en de cauda van de pancreas.

Bij de 3 patiënten met een totale stop in de ductus pancreaticus bestond één maal de verdenking op een tumor in het corpus (hierbij

bleek inderdaad bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat sprake te zijn van een eilandceltumor).

Bij 2 van de 24 patiënten trad na het E.R.C.P. een complicatie op in de zin van een exacerbatie van de chronische pancreatitis. Deze exacerbaties gingen gepaard met koorts en sepsis. Geen van de patiënten overleed tengevolge van deze complicaties.

#### *8.2.3.4. Angiografie van de truncus coeliacus en arteria mesenterica superior*

Bij 5 van de 31 patiënten werd preoperatief een angiografie verricht.

Bij 3 van de 5 patiënten werd een angiografie gedaan, omdat de bij chronische pancreatitis passende afwijkingen op het E.R.C.P. in de pancreaskop gelokaliseerd waren en een Whipple operatie de therapie der keuze leek. Bij 1 patiënt werd een angiografie verricht omdat op het E.R.C.P. de chronische pancreatitisafwijkingen diffuus in de pancreas aanwezig waren en dientengevolge de mogelijkheid bestond dat een totale pancreatectomie verricht zou moeten worden. Eén patiënt onderging een spoedangiografie wegens een bloeding van een aneurysma van de arteria lienalis in een pseudocyste. Bij 1 patiënt werd angiografisch een anatomische variatie van de leverbloedvoorziening aangetoond. Bij deze patiënt ontsprong de rechter arteria hepatica uit de arteria mesenterica superior en de linker arteria hepatica uit de arteria gastrica sinistra.

### **8.3. Operatieve therapie**

#### *8.3.1. De uitgebreidheid van de pancreatectomie*

De 12 patiënten, die op het preoperatieve E.R.C.P. voor een chronische pancreatitis typische afwijkingen diffuus in de pancreas hadden, ondergingen allen een 95% distale pancreatectomie. Vier patiënten waarbij preoperatief geen E.R.C.P.-onderzoek was gedaan, ondergingen eveneens een 95% distale pancreatectomie omdat tijdens de operatie bleek dat de voor een chronische pancreatitis typische palpatoire afwijkingen in de hele pancreas aanwezig waren. De 4 patiënten die op het preoperatieve E.R.C.P. de voor een chronische pancreatitis typische afwijkingen in het corpus en de cauda van de pancreas hadden, ondergingen een 40–80% distale pancreatectomie.

Negen patiënten, waarbij preoperatief geen E.R.C.P.-onderzoek was gedaan, ondergingen eveneens een 40–80% distale pancreatectomie omdat tijdens operatie bleek dat de voor een chronische pancreatitis typische palpatoire afwijkingen voornamelijk in het corpus en de cauda van de pancreas gelokaliseerd waren.

Twee patiënten, met op het preoperatieve E.R.C.P. de voor een chro-

nische pancreatitis typische afwijkingen in de kop van de pancreas, ondergingen in opzet een Whipple operatie. Tijdens de operatie werd, omdat de pancreaticojejunostomie-naad niet betrouwbaar leek, besloten tot een totale pancreatectomie.

In tabel 38 wordt de patiëntenverdeling van de verschillende pancreasresecties vermeld.

Tabel 38:

Verdeling van het aantal patiënten over de verschillende pancreasresecties

95% D.P.	40-80% D.P.	T.P. totale pancreatectomie
16	13	3

Er waren 32 patiënten die wegens chronische pancreatitisklachten met een pancreasresectie werden behandeld. Eén patiënt onderging eerst een 95% distale pancreatectomie; 2 jaar later werd wegens persistente chronische pancreatitisklachten een totale pancreatectomie verricht.

### 8.3.2. Preoperatieve endocriene en exocriene afwijkingen en de uitgebreidheid van de pancreatectomie

In tabel 34 werd geprobeerd preoperatief bestaande endocriene en exocriene afwijkingen te relateren aan mogelijke oorzaken van chronische pancreatitis.

In tabel 39 worden gegevens vermeld waarmee kan worden nagegaan of patiënten met een preoperatief reeds aanwezige endocriene of exocriene pancreasinsufficiëntie een uitgebreidere pancreasresectie ondergingen dan patiënten die dat niet hadden.

Tabel 39:

Preoperatieve exocriene en endocriene afwijkingen en de uitgebreidheid van de pancreasresectie (aantal patiënten/totale aantal patiënten)

	Endocriene insufficiëntie		Exocriene insufficiëntie	Totaal*
	Manifeste diab. mellitus	Afwijking G.T.T.	Vetbalans gestoord	
40-80% D.P.	3/13	2/13	4/13	8/13
95% D.P.	1/16	4/16	1/16	5/16
T.P. 100%	1/3	1/3	1/3	3/3

\* In de 40-80% D.P.-groep hadden in totaal 8 van de 13 patiënten preoperatief een exocriene of endocriene pancreasinsufficiëntie; 1 patiënt had zowel een afwijkende G.T.T. als een gestoorde vetbalans.

In de 95% D.P.-groep hadden in totaal 5 van de 16 patiënten preoperatief een exocriene of endocriene insufficiëntie van de pancreas; 1 patiënt had zowel een afwijkende G.T.T. als een gestoorde vetbalans.

De 3 patiënten die een totale pancreatectomie ondergingen hadden alle drie preoperatief een exocriene of endocriene pancreasinsufficiëntie.

Chronische pancreatitispatiënten met een preoperatief reeds bestaande exocriene of endocriene functiestoornis van de pancreas ondergingen frequenter een 40–80% distale pancreatectomie dan een 95% distale pancreatectomie.

De filosofie dat als er preoperatief reeds exocriene of endocriene functiestoornissen bestaan er een uitgebreider resectie van de pancreas kan plaats vinden was bij deze patiënten om onbekende redenen niet van toepassing en kwam kennelijk ook niet overeen met de beoordeling van de uitgebreidheid van de afwijkingen tijdens operatie.

### 8.3.3. De operatieve morbiditeit en mortaliteit

Onder operatieve morbiditeit en mortaliteit worden die complicaties en mortaliteit verstaan die een direct gevolg van de operatieve behandeling zijn.

Arbitrair werd de periode, waarbinnen de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit beoordeeld werd, gesteld op 2 maanden.

Tabel 40 geeft de operatieve morbiditeit en mortaliteit bij de verschillende vormen van pancreatectomie.

Bij 3 van de 32 geopereerde patiënten kwam als complicatie een pancreasfistel voor. Deze pancreasfistels sloten zich spontaan binnen het verloop van ongeveer 2 maanden.

Tabel 40:  
Operatieve morbiditeit en mortaliteit

	Morbiditeit					Mortaliteit
	Pancreas-fistels	Nabloeding of onderbuikperitonitis	Abces	Pulmonaal	Geen bijzonderheden	
40-80% D.P. (13 pat.)	1	2	–	2	8	–
95% D.P. (16 pat.)	2	–	2	1	11	1
T.P. (3 pat.)	–	–	1	–	2	–
Totaal (32 pat.)	3	2	3	3	21	1



Twee patiënten uit de 40–80% D.P.-groep moesten een relaparotomie ondergaan; één patiënt op de operatiedag zelf wegens een nabloeding, de andere patiënt 10 dagen na de initiële operatie wegens een onderbuikperitonitis tengevolge van een appendicitis acuta.

In de 95% D.P.-groep en in de T.P.-groep kwam een abces voor bij één en dezelfde patiënt. Deze patiënt onderging eerst een 95% distale pancreatectomie en 2 jaar later een totale pancreatectomie wegens persisterende klachten.

Drie patiënten hadden als postoperatieve complicatie pulmonale afwijkingen bestaande uit atelectase en infectie. De pulmonale afwijkingen verbeterden met antibiotica en intensieve fysiotherapie.

Eén patiënt in de 95% D.P.-groep overleed 1 maand postoperatief nadat hij 2 weken daarvoor zonder duidelijke redenen een hartademstilstand kreeg. Na reanimatie bleek al snel dat er een hersenbeschadiging was opgetreden. Bij obductie werd naast een subphrenisch abces links, tengevolge van een darmperforatie, een vers achterwandinfarct gevonden. Eénentwintig van de 32 geopereerde patiënten maakten in de postoperatieve fase geen complicaties door.

*Alhoewel de patiëntenaantallen klein zijn, lijkt er geen verschil te bestaan in operatieve morbiditeit tussen de 40–80% D.P.-groep en de 95% D.P.-groep.*

In tabel 41 blijkt dat de operatieve morbiditeit en mortaliteit in onze patiëntengroep vergelijkbaar is met die uit de literatuur.

Tabel 41:  
Operatieve morbiditeit en mortaliteit (*in procenten*)

	Resectie			Drainagetherapie		
	R'dam	Frey e.a. (1976)	Proctor e.a. (1979)	Proctor e.a. (1979)	Jordan e.a. (1977)	White en Keith (1973)
Operatieve morbiditeit	34	30	28	8	10	30
Operatieve mortaliteit	3	2	4	0	0	0

#### 8.3.4. Histologie van de resectiepreparaten

De resectiepreparaten werden onderzocht op het pathologisch anatomisch laboratorium van het Academisch Ziekenhuis 'Dijkzigt' te Rotterdam. Zij toonden alle histologische afwijkingen passend bij een chronische pancreatitis. De histologische afwijkingen wisselden van diffuse fibrose en atrofie tot meer lobulaire destructie met fibrose en rondkernig infiltraat en dilatatie van de ductuli.

### 8.3.5. De gemiddelde lengte van de opnameduur na pancreatectomie

In tabel 42 worden de gegevens betreffende de gemiddelde lengte van de opnameduur na de verschillende pancreasresecties vermeld.

Tabel 42:

De gemiddelde lengte van de opnameduur (met spreiding in dagen)

	40-80% D.P.	95% D.P.	T.P.
Gemiddelde opnameduur en spreiding	21 (13-29)	33 (16-68)	34 (17-56)
Aantal patiënten	13	16	3

De opnameduur was langer na een 95% D.P. dan na een 40-80% D.P. Dit werd veroorzaakt doordat na een 95% D.P. vaker direct postoperatief een moeizaam te reguleren diabetes mellitus optrad.

## 8.4. Follow-up

De follow-up van de onderzochte chronische pancreatitispatiënten werd arbitrair in drie perioden verdeeld:

a. *Een periode tot en met de eerste 2 maanden postoperatief.*

In deze periode kon een indruk worden verkregen in hoeverre de patiënten al vrij direct na de operatie een manifeste diabetes mellitus of steatorrhoe ontwikkelden.

Een betrouwbare beoordeling van het verdwijnen van de door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn was in deze periode onmogelijk omdat er teveel 'storing' optrad in de vorm van wondpijn en dergelijke.

b. *Een periode lopende van 2 maanden tot 1 jaar postoperatief.*

In deze periode kon een indruk verkregen worden over zowel het effect van de operatie op de pijn als het verloop en het eventuele ontstaan van exocriene en endocriene functiestoornissen van de pancreas.

c. *Een periode na het eerste jaar postoperatief.*

Hiermee kon een indruk worden verkregen van de bovengenoemde effecten op langere termijn.

### 8.4.1. Follow-up-periode: tot en met 2 maanden postoperatief

De samenstelling van de verschillende groepen in deze follow-up-periode was als volgt:

- 13 patiënten in de 40–80% D.P.-groep;
- 15 patiënten in de 95% D.P.-groep (1 patiënt overleed direct postoperatief);
- 2 patiënten in de T.P.-groep (1 patiënt ging terug naar het geboorteland).

De groep patiënten die een totale pancreatectomie ondergingen wordt verder, gezien het geringe aantal, buiten beschouwing gelaten.

#### *8.4.1.1. Endocriene stoornissen in de periode tot en met 2 maanden postoperatief*

##### *40–80% D.P.-groep*

Preoperatief waren de endocriene stoornissen bij de 13 geanalyseerde patiënten uit deze groep als volgt verdeeld:

- 2 patiënten hadden een afwijkende G.T.T. zonder dat verdere therapie noodzakelijk was;
- 3 patiënten hadden een manifeste diabetes mellitus die met insuline gereguleerd moest worden;
- 8 patiënten hadden geen endocriene afwijkingen.

Van de 13 patiënten die een 40–80% distale pancreatectomie ondergingen hadden in de periode tot en met 2 maanden postoperatief:

- 2 patiënten (preoperatief geen endocriene stoornissen) alleen een suikervrij dieet nodig;
- 3 patiënten (1 patiënt had preoperatief een afwijkende G.T.T. en 2 patiënten hadden preoperatief geen endocriene stoornissen) een suikervrij dieet en een oraal antidiabeticum nodig;
- 5 patiënten (3 patiënten hadden reeds preoperatief een insuline-afhankelijke diabetes, 2 patiënten hadden preoperatief geen endocriene stoornissen) naast een suikervrij dieet insuline nodig. Twee patiënten ontwikkelden dus in de directe postoperatieve fase een diabetes mellitus die met insuline gereguleerd moest worden;
- 3 patiënten geen endocriene stoornissen.

##### *95% D.P.-groep*

Preoperatief was de verdeling van endocriene stoornissen bij de 16 patiënten uit deze groep als volgt:

- 4 patiënten hadden een gestoorde G.T.T.;
- 1 patiënt had een insuline-afhankelijke diabetes mellitus;
- 11 patiënten hadden geen endocriene stoornissen.

Van de patiënten die een 95% distale pancreatectomie ondergingen, hadden in de periode tot en met 2 maanden postoperatief:

- 2 patiënten (beiden hadden preoperatief geen endocriene stoornissen) alleen een suikervrij dieet nodig;
- 7 patiënten (preoperatief hadden 4 patiënten geen endocriene stoornissen en 3 patiënten een gestoorde G.T.T.) een insuline-afhankelijke diabetes mellitus;
- 6 patiënten geen endocriene stoornissen;
- 1 patiënt overleed in de directe postoperatieve fase.

In conclusie kan worden gezegd dat 7 patiënten die een 95% distale pancreatectomie ondergingen (47%) en 2 patiënten die een 40–80% distale pancreatectomie ondergingen (15%) in de eerste 2 postoperatieve maanden een voorheen niet bestaande insuline-afhankelijke diabetes mellitus ontwikkelden.

#### *8.4.1.2. Exocriene stoornissen in de periode tot en met 2 maanden postoperatief*

Bij slechts een klein aantal van de patiënten in de 40–80% D.P.-groep en in de 95% D.P.-groep werd zowel preoperatief als postoperatief een analyse verricht naar een mogelijk bestaande exocriene insufficiëntie van de pancreas. Hierdoor kan geen uitspraak gedaan worden over het aantal patiënten die als complicatie van een pancreasresectie een exocriene pancreasinsufficiëntie kregen. Wel kan op grond van anamnestiche gegevens gesteld worden dat geen van de patiënten in de 40–80% D.P.-groep of in de 95% D.P.-groep een steatorrhoe, voor zover aanwezig, met blijvende klachten had.

De klinische klachten waarnaar gevraagd werd waren een vette, olieachtige, moeilijk wegspoelbare ontlasting en gewichtsverlies.

#### *8.4.2. Follow-up-periode: 2 maanden tot 1 jaar postoperatief*

Voor een beoordeling van het effect van de verschillende operaties, werden de volgende criteria gebruikt:

- Goed* = pijnvrij, geen diabetes mellitus of goed te reguleren diabetes mellitus, gewicht constant of toegenomen, werkt gewoon;
- Redelijk* = lichte pijnklachten, redelijk te reguleren diabetes mellitus, gewicht constant met pancreasenzympreparaten, werkt onregelmatig;
- Slecht* = veel pijn, niet te reguleren diabetes mellitus met hypoglycaemische comata, ernstige steatorrhoe met gewichtsverlies, werkt niet, persisterend alcoholisme.

Tabel 43:

Een vergelijking tussen de resultaten van pancreasresecties in het Dijkzigtziekenhuis en resultaten van pancreasresecties en pancreaticojejunostomieën in de literatuur (*in procenten*)

	Aantal patiënten	Resultaat			Mortaliteit		Follow-up-duur (in jaren)
		Goed	Redelijk	Slecht	Vroeg	Laat	
Rotterdam							
40-80% D.P.	13	54	38	8	–	–	0,5–8
95% D.P.	14	57	7	36	7	–	2–7
T.P.	2	–	–	100	–	7	2,5
Leger e.a., (1974)							
40-80% D.P.	71	68	11	21	6	46	5–20
Whipple	16	75	13	13	6	50	0,5–8
Pancr.jej.	45	48	15	37	4	36	5–10
Pancreaticojejunostomie							
Prinz e.a., (1978)	77	28	53	19	5	42	2–21
Jordan e.a., (1977)	24	39	35	26	–	25	1–10

De classificatie van de patiënten (zie tabel 43) gebeurde zodanig dat als bijvoorbeeld een patiënt pijnvrij was (= classificatie *goed*) en een redelijk te reguleren diabetes had (= classificatie *redelijk*) hij als uiteindelijke classificatie '*redelijk*' kreeg. Hierdoor werd vermeden dat de resultaten naar de goede kant werden 'afgerond'.

#### 8.4.2.1. Resultaten van de verschillende resecties

Bij de follow-up in de periode 2 maanden tot 1 jaar postoperatief was de samenstelling van de verschillende groepen:

- 13 patiënten die een 40–80% D.P. ondergaan hadden;
- 14 patiënten die een 95% D.P. ondergaan hadden (1 patiënt was direct postoperatief overleden en 1 patiënt ging een aantal maanden postoperatief terug naar het geboorteland);
- 2 patiënten die een totale pancreatectomie hadden ondergaan (1 patiënt was overleden).

In tabel 43 worden de resultaten uit het Dijkzigt ziekenhuis vergeleken met literatuurgegevens over de resultaten van resectie- en drainagetherapieën.

In het Dijkzigt ziekenhuis was het aantal patiënten met een redelijk tot goed resultaat groter in de 40–80% D.P.-groep (92%) dan in de 95% D.P.-groep (64%).

Leger e.a., (1974), Prinz e.a., (1978) en Jordan e.a., (1977) beoordelen hun resultaten alleen naar het al dan niet verdwijnen van pijn, zonder rekening te houden met eventuele problemen van postoperatief optredende exocriene en endocriene insufficiënties.

Een verdere bespreking van deze gegevens volgt in hoofdstuk 9.

#### 8.4.2.2. Endocriene stoornissen bij een follow-up op langere termijn

In tabel 44 worden gegevens vermeld waarmee zowel voor de 40–80% D.P.-groep als de 95% D.P.-groep het ontstaan en de eventuele progressie van een endocriene insufficiëntie in de eerste 2 jaar postoperatief kan worden nagegaan.

Tabel 44:  
Endocriene stoornissen postoperatief (aantal patiënten)

	Preoperatief			Periode t/m 2 maanden postoperatief			
	Geen bijz.	Alleen G.T.T. afwijkend	Insuline	Geen bijz.	Alleen dieet	Dieet+ orale A.D.	Insuline
40–80% D.P. (13 patiënten)	8	2	3	3	2	3	5
95% D.P. (14 patiënten)	10	3	1	6	2	–	7

	Periode tussen 2 maanden–1 jaar postoperatief				Periode van 1–2 jaar postoperatief			
	Geen bijz.	Alleen dieet	Dieet+ orale	Insuline	Geen bijz.	Alleen dieet	Dieet+ orale A.D.	Insuline
40–80% D.P. (13 patiënten)	4	1	3	5	4	1	2	6
95% D.P. (14 patiënten)	5	–	–	9	3	–	–	11

Van de patiënten die een 40–80% D.P. ondergaan hadden, was het aantal die een insuline-afhankelijke diabetes mellitus ontwikkelde:

- in de periode tot en met 2 maanden postoperatief: 2;
- in het verdere eerste postoperatieve jaar: geen;
- in het tweede postoperatieve jaar: 1.

Van de patiënten die een 95% D.P. ondergaan hadden, was het aantal die een insuline-afhankelijke diabetes mellitus ontwikkelde:

in de periode tot en met 2 maanden postoperatief: 6;  
 in het verdere eerste postoperatieve jaar: 2;  
 in het tweede postoperatieve jaar: 2.

Uiteindelijk hadden 2 jaar na de operatie 6 van de 13 patiënten in de 40–80% D.P.-groep (46%) en 11 van de 14 patiënten in de 95% D.P.-groep (79%) een insuline-afhankelijke diabetes mellitus. Vier jaar na de operatie hadden 8 van de 13 patiënten in de 40–80% D.P.-groep en alle patiënten in de 95% D.P.-groep een insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

#### 8.4.2.3. Exocriene stoornissen bij een follow-up op langere termijn

De geopereerde patiënten werden voor het grootste deel op de afdeling Interne Geneeskunde II van het Dijkzigt ziekenhuis opgenomen voor een analyse van de exocriene functie van het resterende pancreasdeel. De resultaten van dit onderzoek worden thans eveneens in een proefschrift bewerkt en zullen hier niet verder besproken worden.

#### 8.4.2.4. Persistierend alcoholisme en het operatieresultaat

Persistierend alcoholisme bleek een ongunstig effect te hebben op het operatieresultaat, zowel wat betreft de pijn als de mate waarin een postoperatief optredende diabetes mellitus gereguleerd kon worden.

##### 8.4.2.4.1. Beïnvloeding van het effect op pijn (zie tabel 45)

Tabel 45:  
 Persistierend alcoholisme postoperatief en het effect op pijn

	Pijn afwezig	Pijn af en toe	Pijn continu
Alcoholisme	14	6	1
Idiopathische groep	9	–	–

Alle patiënten uit de idiopathische groep waren en bleven postoperatief pijnvrij.

Bij 8 van de 21 preoperatief aan alcohol verslaafde patiënten persisteerde postoperatief het alcoholisme. Zeven van deze 8 patiënten met persistierend alcoholisme hielden postoperatief af en toe of continu pijn.

Conclusie:

*Persistierend alcoholisme had een ongunstige werking op het effect op pijn van een pancreatectomie.*

#### 8.4.2.4.2. De invloed op de reguleerbaarheid van diabetes mellitus

Bij 3 van de 8 alcoholisten, die een 40–80% D.P. hadden ondergaan, persisteerde het alcoholisme postoperatief. Bij 1 van deze 3 patiënten traden hypoglycaemische comata op en deze patiënt kreeg hierdoor de kwalificatie *slecht* resultaat (zie tabel 43).

De andere 2 patiënten met postoperatief persisterend alcoholisme hadden hierdoor niet een goed maar redelijk reguleerbare diabetes mellitus en kregen daardoor de kwalificatie *redelijk* resultaat (zie tabel 43).

Bij 5 van de 11 alcoholisten die een 95% D.P. hadden ondergaan persisteerde postoperatief het alcoholisme. Vier van deze 5 patiënten hadden hypoglycaemische comata en kregen daardoor de kwalificatie *slecht* resultaat (zie tabel 43).

Slechts 1 van deze 5 patiënten had geen problemen met de reguleerbaarheid van zijn postoperatief ontstane insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

#### Conclusie:

*Persisterend alcoholisme had een ongunstig effect op de mate waarin een postoperatief ontstane insuline-afhankelijke diabetes mellitus gereguleerd kon worden.*



**BESPREKING VAN HET EIGEN PATIËNTENONDERZOEK  
TEN OPZICHTE VAN GEGEVENS UIT DE LITERATUUR**

Alcoholisme is waarschijnlijk bij 41–73% van de gevallen een mogelijke oorzaak van chronische pancreatitis (Warren, 1969; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Traverso e.a., 1979).

Van de door ons behandelde patiënten was 71% aan alcohol verslaafd. Als de eerste alcoholische pancreatitisklachten zich openbaren, zijn histologische afwijkingen meestal reeds diffuus in de pancreas aanwezig (Sarles en Sahel, 1976).

Pijn in epigastrio en gewichtsverlies zijn de belangrijkste klachten van de patiënt met een chronische pancreatitis. De pijn kan continu aanwezig zijn of in exacerbaties optreden en wordt geluxeerd door maaltijden of alcoholgebruik.

Bij 13 van de 31 door ons onderzochte patiënten traden echter exacerbaties op die, naast pijn, bestonden uit koorts en infectieverschijnselen. Op dit symptomencomplex wordt in de literatuur weinig de nadruk gelegd (Frey e.a., 1976).

Bij het routine-laboratoriumonderzoek was de bloedbezinking tijdens een exacerbatie verhoogd bij 69% van de patiënten met pijn en infectieverschijnselen en slechts bij 28% van de patiënten die alleen pijn als presenterende klacht hadden.

Het serumamylase was tijdens een exacerbatie bij 32% van de patiënten verhoogd. Dit getal is conform de literatuur (Traverso e.a., 1979). Bij de patiënten met continu pijn was het serumamylase normaal. Er is geen duidelijke verklaring voor het feit waarom het serumamylase tijdens een exacerbatie van chronische pancreatitis vaak normaal blijft.

De aan- of afwezigheid van een exocriene en endocriene insufficiëntie van de pancreas geeft een indruk over de ernst en mogelijk ook de uitbreiding van de chronische pancreatitis. Uit experimenteel werk zijn er aanwijzingen dat een steatorrhoe en diabetes mellitus pas optreden als respectievelijk meer dan 90% en 70% van de pancreas gedestruëerd is (Di Magno e.a., 1973; Yasugi e.a., 1976).

In de door ons onderzochte patiëntengroep kwam preoperatief een steatorrhoe (gestoorde vetbalans) bij 19% van de patiënten en een diabetes mellitus (afwijkende G.T.T. of manifeste diabetes mellitus) bij 39% van de patiënten voor.

Met een eenvoudig onderzoek als het röntgenologisch buikoverzicht kan bij 22–68% van de chronische pancreatitispatiënten kalk in het

pancreasgebied aangetoond worden. Deze bevinding is praktisch bewijzend voor het bestaan van een chronische pancreatitis. (Warren, 1969; Leger e.a., 1974; Kollins, 1978; Traverso e.a., 1979). In onze patiëntengroep kon bij 42% röntgenologisch kalk in de pancreasstreek aangetoond worden. Deze kalk was bij de ene helft van de patiënten in de pancreaskop gelokaliseerd en bij de andere helft diffuus in de pancreas verspreid. Slechts 1 van de 13 patiënten met röntgenologisch aantoonbare kalk had een manifeste diabetes mellitus. Bank e.a., (1975) zagen daarentegen een manifeste diabetes mellitus bij 70% van de verkalkende chronische pancreatitiden.

De E.R.C.P. is zonder twijfel één van de belangrijkste preoperatieve onderzoeken bij de chronische pancreatitispatiënt. Met behulp van een E.R.C.P. kunnen dilataties en stricturen van de ductuli, intraductale calcificaties, pseudocysten en afwijkingen verdacht voor een carcinoom gelokaliseerd worden.

Bilbao e.a., (1976) konden in een serie van 10.000 patiënten die een E.R.C.P. ondergaan hadden, bij 30% de ductus pancreaticus niet adequaat visualiseren. Zij zagen bij 3% van de patiënten na een E.R.C.P. complicaties in de zin van een exacerbatie van de pancreatitis, een cholangitis, een sepsis en instrumentatie traumata aan de tractus gastro-intestinalis. De mortaliteit tengevolge van deze complicaties was in hun serie 0,2%.

In onze patiëntengroep ondergingen 24 van de 31 patiënten preoperatief een E.R.C.P. Bij 5 patiënten kon de ductus pancreaticus niet goed in beeld gebracht worden. Bij 2 patiënten trad na het E.R.C.P. een exacerbatie van de chronische pancreatitis op met koorts en sepsisverschijnselen. Geen van deze patiënten overleed. Alle patiënten waarbij de ductus pancreaticus gevisualiseerd kon worden, hadden op het E.R.C.P. voor chronische pancreatitis typische verschijnselen.

Als bij een chronische pancreatitispatiënt een Whipple operatie of een 95% distale pancreatectomie overwogen wordt, is een preoperatieve angiografie van de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior noodzakelijk omdat anatomische variaties van de leverbloedvoorziening mogelijk zijn (Reich en Havrilla, 1978). Bovendien kan het onderscheid tussen een chronische pancreatitis en een pancreascarcinoom zeer moeilijk zijn. Een angiografisch aangetoonde aantasting van een arterie en/of vene in de pancreasstreek pleit in zo'n geval voor het bestaan van een maligniteit (Suzuki e.a., 1971; Buranasiri en Baum, 1972). Slechts 5 van onze patiënten ondergingen preoperatief deze angiografie. Het betrof patiënten waarbij de chronische pancreatitisafwijkingen op het E.R.C.P. voornamelijk in de pancreaskop gelokaliseerd waren, zodat in eerste instantie een Whipple operatie de juiste therapie leek.

De conservatieve therapie van chronische pancreatitis is symptomatisch. De grootste problemen bij de conservatieve therapie van chroni-

sche pancreatitis zijn de vaak zonder morfineverslaving niet meer te behandelen pijn, het gewichtsverlies en het door een glucagondeficiëntie snel ontregeld zijn van een eventuele diabetes mellitus (Bank e.a., 1975; Donowitz e.a., 1975).

Als behandelbare oorzaken van een chronische pancreatitis (bijv. hyperparathyreoïdie) onbekend zijn of als het alcoholgebruik persisteert is de conservatieve therapie in het algemeen maar weinig succesvol. De frequentie van pijnexacerbaties neemt dan toe en de pijn kan uiteindelijk zelfs continu aanwezig zijn. Een goede en veilige methode voor het bestrijden van de pijn in dit stadium is een percutaan alcoholblock van het ganglion coeliacum. De werking hiervan houdt soms maandenlang aan.

Het komt echter regelmatig voor dat chronische pancreatitispatiënten voor bovenbuikklachten multiële hospitalisaties en operaties ondergaan zonder dat de diagnose chronische pancreatitis ook maar vermoed wordt.

Ook onze patiënten hadden lang klachten en ondergingen meerdere hospitalisaties voordat tot een pancreatectomie besloten werd. Bij de aan ethanol verslaafde patiënten bestonden de door een chronische pancreatitis veroorzaakte klachten gemiddeld 6 jaar en bij de patiënten uit de idiopathische groep 2,5 jaar.

Algemeen geaccepteerde indicaties voor een operatieve behandeling van chronische pancreatitis zijn een zonder morfineverslaving niet meer te behandelen pijn en exacerbaties die gepaard gaan met koorts en infectieverschijnselen (zie 7.6.2.). De meningen in de literatuur over het tijdstip waarop een operatieve behandeling moet plaats vinden zijn echter verdeeld. Aan de éne kant meent men dat, omdat persisterend alcoholisme het effect van welke operatie dan ook slecht beïnvloedt, de conservatieve therapie uitputtend geprobeerd moet worden (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Leger e.a., 1974; Jordan e.a., 1977; Prinz e.a., 1978). Aan de andere kant heeft het jarenlang continueren van een geen effect hebbende conservatieve therapie tot gevolg dat de patiënten door de persisterende pijn en het gewichtsverlies zowel geestelijk als lichamelijk in een slechte conditie raken en een verhoogd operatierisico zijn.

De beste operatieve behandelingsmethoden voor een chronische pancreatitis zijn een proximale of distale pancreatectomie (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Frey e.a., 1976) en een drainageprocedure. Bij een drainageprocedure wordt de ductus pancreaticus door middel van een anastomose met een jejunumlis gedeprimeerd (Duval, 1954; Jordan e.a., 1977; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979).

In de literatuur wordt het effect van een operatieve behandeling van chronische pancreatitis eigenlijk alleen maar beoordeeld aan het al of niet pijnvrij zijn van de patiënt. Na een proximale of distale pancrea-

tectomie zou 73–95% van de patiënten pijnvrij zijn (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Frey, 1973; Leger e.a., 1974; Frey e.a., 1976) en na een pancreaticojejunostomie 49–83% van de patiënten (Duval, 1954; Jordan e.a., 1977; Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979).

Bij een distale pancreatectomie wordt de uitgebreidheid van de resectie bepaald ten opzichte van de arteria en vena mesenterica superior. Als de pancreas boven deze vaten wordt doorgenomen wordt ongeveer 60% van de distale pancreas verwijderd. Bij een 95% distale pancreatectomie wordt slechts een rand van de pancreas aan de binnenkant van het duodenum in situ gelaten. Een Whipple operatie is alleen geïndiceerd als de chronische pancreatitis zich uitsluitend in de pancreaskop bevindt en als deze afwijkingen in de kop gepaard gaan met een obstructie van de ductus choledochus of het duodenum of als er verdenking op een carcinoom bestaat.

De meest eenvoudige drainageprocedure is de side-to-side pancreaticojejunostomie. Door de ductus pancreaticus over de gehele lengte open te knippen, kan deze voor drainage met een (Roux-en-Y) jejunumlis worden geanastomoseerd. De milt en het pancreas blijven bij deze procedure in situ. Een nadeel van de drainageprocedure is, dat een carcinoom gemist kan worden (White en Keith, 1973).

In onze kliniek werd in 1972 gekozen voor de distale pancreatectomie als behandeling van chronische pancreatitis. Als keuzemogelijkheden waren er (afhankelijk van de E.R.C.P. en de peroperatieve bevindingen) een 40–80% distale pancreatectomie en een 95% distale pancreatectomie. Om de resultaten van deze therapieën te kunnen evalueren, werden de patiënten beoordeeld aan de hand van een aantal criteria zoals beschreven in hoofdstuk 8.5. Van de door ons behandelde patiënten had 92% na een 40–80% D.P. en 64% na een 95% D.P. een redelijk tot goed resultaat. Deze resultaten werden niet alleen bepaald door het effect op pijn, maar ook door de mate waarin een postoperatief optredende diabetes mellitus of steatorrhoe gereguleerd kon worden. Onze resultaten zijn dan ook niet alleen vergelijkbaar met die in de literatuur, maar waarschijnlijk zelfs minder geflatteerd. Evenals bij Warren en Mountain, (1971) en Guillemin e.a., (1971) was, zowel bij patiënten in de 40–80% D.P.-groep als in de 95% D.P.-groep, persistent alcoholisme de belangrijkste oorzaak van minder goede resultaten.

Leger e.a., (1974) menen dat een slecht resultaat na een 40–80% D.P. eveneens kan ontstaan door obstructie van de ductus pancreaticus in het in situ gebleven pancreasdeel. Zij adviseren dan ook om peroperatief de ductus pancreaticus op een eventuele obstructie te controleren en om zonodig op het resterende pancreasdeel een Roux-en-Y jejunumlis te zetten.

De postoperatieve morbiditeit in onze totale groep patiënten was 31%. Er bestond geen duidelijk verschil in morbiditeit tussen de 40–80%

D.P.-groep en de 95% D.P.-groep. Negen procent van de patiënten kreeg een pancreasfistel (die zich meestal in het verloop van een aantal weken spontaan sloot), 6% van de patiënten moest een relaparotomie ondergaan wegens een nabloeding of peritonitisverschijnselen en 9% van de patiënten had pulmonale afwijkingen in de zin van atelectase of infectie.

De operatieve mortaliteit was 3%. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met die van de literatuur.

Als late mortaliteit worden na pancreatectomieën percentages beschreven van 22–50% (Warren, 1969; Guillemin e.a., 1971; Leger e.a., 1974) en na drainageprocedures van 22–42% (Leger e.a., 1974; Jordan e.a., 1977; Prinz e.a., 1978).

De oorzaak van deze hoge late mortaliteit bestaat veelal uit een combinatie van factoren zoals persisterend alcoholisme, exacerbaties van pancreatitis in het overgebleven pancreasdeel en complicaties van exocriene en endocriene pancreasinsufficiëntie. Bij de interpretatie van deze getallen moet echter bedacht worden dat ook niet geopereerde alcoholisten een verkorte levensverwachting hebben (Carey, 1973).

De late mortaliteit bij onze patiënten was 10%. Waarom de late mortaliteit bij de door ons behandelde patiënten lager is dan in de literatuur, is niet duidelijk.

Naast het effect op pijn is bij de operatieve behandeling van chronische pancreatitis ook het zoveel mogelijk voorkomen van een exocriene en endocriene pancreasinsufficiëntie van belang. Na een 40–80% D.P. blijft meer pancreasweefsel achter dan na een 95% D.P. en de kans op een postoperatief optredende exocriene of endocriene insufficiëntie is daarom kleiner na een 40–80% D.P. (Frey e.a., 1976). Zij menen dat als bij een Whipple operatie het resectievlak 4 cm links van de vena mesenterica superior komt te liggen, waarschijnlijk niet meer dan de helft van het pancreasweefsel verwijderd wordt. Omdat in de staart van de pancreas een hogere concentratie aan eilandjes van Langerhans aanwezig zou zijn dan in de kop of het corpus, wordt bij een Whipple operatie waarschijnlijk zelfs minder dan de helft van het endocriene gedeelte van de pancreas verwijderd (Wittingen en Frey, 1974). Theoretisch zou een endocriene insufficiëntie dan ook minder vaak optreden na een Whipple operatie dan na een distale pancreatectomie.

In de literatuur over pancreasresecties wordt het postoperatief optreden van een endocriene insufficiëntie veelal onzorgvuldig of soms helemaal niet vermeld. Zo wordt na een 95% D.P. in 24–100% van de gevallen een insuline-afhankelijke diabetes mellitus beschreven (Warren, 1969; Frey e.a., 1976; Proctor e.a., 1979), na een Whipple resectie in 19–42% van de gevallen (Warren en Mountain, 1971; Guillemin e.a., 1971; Frey e.a., 1976) en na een 40–80% D.P. in 32% van de gevallen

(Frey e.a., 1976). Leger e.a., (1974) en Traverso e.a., (1979) vermelden geen van beiden het percentage van postoperatief optredende diabetes mellitus in een beschouwing over pancreatetectomieën met een follow-up van 20 jaar.

Betrouwbare gegevens over het optreden van exocriene en endocriene insufficiënties na een drainageprocedure zijn nagenoeg onbekend. Er worden percentages opgegeven tussen 4 en 30% (Prinz e.a., 1978; Proctor e.a., 1979).

Bij onze patiënten had een 95% D.P. een groter percentage postoperatief optredende diabetes mellitus tot gevolg, zowel na 2 maanden postoperatief als in het eerste en tweede postoperatieve jaar.

Persisterend alcoholisme veroorzaakte zowel in de 40-80% D.P.- als in de 95% D.P.-groep problemen met de reguleerbaarheid van de diabetes mellitus.

Bij onze patiënten zijn, doordat zowel preoperatief als postoperatief slechts bij een deel van de patiënten een vetbalans verricht werd, geen duidelijke conclusies mogelijk voor wat betreft het postoperatief optreden van een exocriene insufficiëntie.

Samenvattend kan uit ons onderzoek worden geconcludeerd dat bij een diffuus gelokaliseerde chronische pancreatitis een 40-80% D.P. de voorkeur verdient boven een 95% D.P.

Het effect van een 40-80% D.P. op de door een chronische pancreatitis veroorzaakte pijn, was zeker gelijkwaardig aan dat van een 95% D.P. Een postoperatieve endocriene insufficiëntie trad minder frequent op na een 40-80% D.P.

Postoperatief persisterend alcoholgebruik had een ongunstige invloed op de operatieve behandeling van chronische pancreatitis. Het lijkt vooral bij aan alcohol verslaafde patiënten van belang om de kans op een postoperatieve endocriene insufficiëntie zo klein mogelijk te houden en de pancreatetectomie zo sparend mogelijk te verrichten. Uit de literatuur blijkt dat een Whipple operatie eigenlijk alleen overwogen moet worden als er door ernstige chronische pancreatitisafwijkingen in de pancreaskop een stenosering van de ductus choledochus of het duodenum optreedt en als er verdenking op een pancreaskopcarcinoom bestaat.

Wellicht is de pancreasresectie een betere therapie voor de door chronische pancreatitis veroorzaakte pijn dan een pancreaticojejunostomie. Voorstanders van de pancreaticojejunostomie vermelden het lagere percentage van postoperatieve exocriene en endocriene insufficiënties. In de literatuur kan echter geen steun voor dit argument gevonden worden. Ook de pancreaticojejunostomie kan een acceptabele pijnbestrijding geven en is daarom het overwegen waard bij die alcoholisten waarbij postoperatief een persisterend alcoholgebruik verwacht wordt.

## DE OPERATIEVE BEHANDELING VAN CHRONISCHE PANCREATITIS

- BANK, S., MARKS, I. N., VINIK, A. I. (1975): Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am. J. Gastroenterol.* 64: 13-22.
- BILBAO, M. K., DOTTER, C. T., LEE, T. G. e.a. (1976): Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (E.R.C.P.). A study of 10.000 cases. *Gastroenterology* 70: 314-320.
- BORDALO, O., BATISTA, A., NORONKA, M. e.a. (1974): Effects of ethanol on liver morphology and pancreatic function in chronic alcoholism. *M. Sinai, J. Med.* 41: 722-731.
- BURANASIRI, S., BAUM, S. (1972): The significance of the venous phase of celiac and superior mesenteric arteriography in evaluating pancreatic carcinoma. *Radiology* 102: 11-21.
- CHRISTENSEN, N. M., DEMLING, R., MATHEWSON, C. (1975): Unusual manifestations of pancreatic pseudocysts and their surgical management. *Am. J. Surg.* 130: 199-205.
- COOPERMAN, A. M., HOERR, S. O. (1978): Cancer of the pancreatic region in Cooperman A. M. and Hoert S. O. editors 'Surgery of the pancreas', CV Mosby company Saint Louis.
- DI MAGNO, E. P., GO, V. L. W., SUMMERSKILL, W. H. J. (1973): Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 288: 813-815.
- DONOWITZ, M., HENDLER, R., SPIRO, H. M. e.a. (1975): Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann. Int. Med.* 83: 778-781.
- DOUBILET, H., MULHOLLAND, J. H. (1954): 8 Year study of pancreatitis and sphincterotomy. *JAMA* 160: 521-524.
- DOUST, B. D., PEARCE, J. D. (1976): Gray-scale ultrasonic properties of the normal and inflamed pancreas. *Radiology* 120: 653-657.
- DREILING, D. A. (1975): Pancreatic secretory testing in 1974. *Gut* 16: 653-657.
- DUVAL, M. K. (1954): Caudal pancreatico-jejunostomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 140: 755-785.
- FARMAN, J., WERBELOFF, L., MARKS, I. N., e.a. (1966): Proximal duodenal deformities due to chronic pancreatitis. *Brit. J. Radiol.* 39: 662-668.
- FREY, C. F. (1973): 95% pancreatectomy. In Carey L.C. editor 'the pancreas' CV Mosby Company Saint Louis.
- FREY, C. F., CHILD, C. G., FRY, W. (1976): Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 184: 403-414.
- FRY, W. J., CHILD, C. G. III (1965): Ninety-five percent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 162: 543-549.
- GRAHAM, D. Y. (1977): Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man. Relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts. *N. Engl. J. Med.* 296: 1314-1317.
- GROSS, J. B., GAMBILL, E. E., ULRICH, J. A. (1962): Hereditary pancreatitis. *Am. J. Med.* 33: 358-364.
- GUILLEMIN, G., CUILLERET, J., MICHEL, A. e.a. (1971): chronic relapsing pancreatitis. Surgical management including sixty-three cases of pancreaticoduodenectomy. *Am. J. Surg.* 122: 802-807.
- JAVID, H., (1955): Nutrition in gastric surgery with particular reference to nitrogen and Fat assimilation. *Surgery* 38: 641-645.
- JORDAN, G. L., STRUG, B. S., CROWDER, W. E. (1977): Current Status of pancreatojejunostomy in the management of chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 133: 46-51.
- KOLLINS, S. A. (1978): Diagnostic Procedures. In Cooperman A. M. and Hoerr S. O. editors: 'Surgery of the pancreas'. CV Mosby Company Saint Louis.

- LEGER, L., LENRIOT, J. P., LEMAIGRE, G., (1974): Five to twenty year follow-up after surgery for chronic pancreatitis in 148 patients. *Ann. Surg.* 180: 185-191.
- LEVRAT, M., DESCOS, L., MOULINIER, L., e.a. (1970): Évolution au long cours des pancréatites chroniques. II Étude de l'évolution de la pancréatite chronique chez les malades opérés. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 59: 305-314.
- LOUW, H. J., MARKS, I. N., BANK, S. (1963): the role of surgery in the management of pancreatitis. *S. Afr. Med. J.* 37: 1054-1060.
- MOELLER, D. M., DUNN, G. D., KLOTZ, A. P. (1973): Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency by Fecal chymotrypsin activity. *Am. J. Dig. Dis.* 18: 792-796.
- PARTINGTON, P. F., ROCHELLE, R. E. L. (1960): Modified puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann. Surg.* 152: 1037-1043.
- PERRIER, C. V., (1964): Symposium on the etiology and pathological anatomy of chronic pancreatitis: Marseilles 1963. *Am. J. Dig. Dis.* 9: 371-376.
- PRINZ, R. A., KAUFMAN, B. H., FOLK, F. A., e.a. (1978): Pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. Two-to 21-year follow-up. *Arch. Surg.* 113: 520-525.
- PROCTOR, H. J., MENDES, O. C., THOMAS, C. G., e.a. (1979): Surgery for chronic pancreatitis. Drainage versus Resection. *Ann. Surg.* 189: 664-671.
- PUESTOW, C. B., GILLESBY, W. J., (1958): Retrograde Surgical drainage of the pancreas. *Arch. Surg.* 76: 898-907.
- RANMINGER, K., BEACHLEY, M. C., (1974): Pancreatic angiography *Curr. probl. Radiol.* 4: 2-12.
- REGAN, P. T., MALAGELADA, J. R., DI MAGNO, E. P., e.a. (1977): Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 297: 854-858.
- REICH, N. E., HAVRILLA, T. R. (1978): Angiography. In Cooperman A. M. and Hoerr S. O. editors 'Surgery of the pancreas'. CV Mosby Company Saint Louis.
- ROHRMANN, C. A., SILVIS, S. E., VENNES, J. A. (1976): the significance of pancreatic ductal obstruction in differential diagnosis of the abnormal endoscopic retrograde pancreatogram. *Radiology* 121: 311-314.
- SARLES, H., (1973): An international Survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion* 9: 389-403.
- SARLES, H., (1974): Chronic calcifying pancreatitis - chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 66: 604-616.
- SARLES, H., SAHEL, J., (1976): Pathology of chronic calcifying pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 66: 117-139.
- SHAPER, A. G., (1960): Chronic pancreatic disease and protein Malnutrition. *Lancet* 1: 1223-1224.
- SIVAK, M. V. (1978): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Cooperman A. M. and Hoerr S. O. editors. 'Surgery of the pancreas'. CV Mosby Company Saint Louis.
- SKUDE, G., IHSE, I., (1977): Isoamylases in pancreatic carcinoma and chronic relapsing pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 12: 53-57.
- SOERGEL, K. H., (1973): Chronic pancreatitis. In Carey L.C. editor 'the pancreas'. CV Mosby Company Saint Louis.
- STANLEY, J. C., FREY, C. F., MILLER, T. A., e.a. (1976): Major arterial hemorrhages as a complication of pancreatic pseudocyst and chronic pancreatitis. *Arch. Surg.* 111: 435-445.
- STOBBE, K. C., REMINE, W. H., BAGGENSTOSS, A. H. (1970): Pancreatic lithiasis. *Surg. Gynecol. Obst.* 131: 1090-1099.
- STRUM, W. B., SPIRO, H. M., (1971): Chronic pancreatitis. *Ann. Int. Med.* 74: 264-277.
- SUZUKI, T., KAWABE, K., NAKAYASU, A., e.a., (1971): Selective arteriography in cancer of the pancreas at a resectable stage. *Am. J. Surg.* 122: 402-406.
- TAUBIN, H. L., SPIRO, H. M., (1973): Nutritional aspects of chronic pancreatitis. *Am. J. Clin. Nutr.* 26: 367-373.
- THAL, A. P., (1962): A technique for drainage of the obstructed pancreatic duct. *Surgery* 51: 313-316.
- TRAVERSO, L. W., TOMPKINS, R. K., URREA, P. T., e.a. (1979): Surgical treatment of chronic pancreatitis. Twenty-two years' experience. *Ann. Surg.* 190: 312-319.
- WARREN, K. W., (1969): Surgical management of chronic relapsing pancreatitis. *Am. J. Surg.* 117: 24-32.



- WARREN, K. W., MOUNTAIN, J. C., (1971): Comprehensive management of chronic relapsing pancreatitis. *Surg. Clin. North. Am.* 51: 693-710.
- WHITE, T. T., KEITH, R. G., (1973): Long term follow-up study of fifty patients with pancreaticojejunostomy. *Surg., gynecol., obstet.* 136: 353-358.
- WHITE, A. F., BAUM, S., BURANASIRI, S., (1976): Aneurysms secondary to pancreatitis. *Am. J. Roentgenol.* 127: 393-396.
- WITTINGEN, J., FREY, C. F., (1974): Islet concentration in the head, body, tail and uncinat process of the pancreas. *Ann. Surg.* 179: 412-414.
- WOLLAEGER, E. E., WOUGH, J. M., PANES, M. H., (1963): Fat assimilating capacity of the gastrointestinal tract after partial gastrectomy with gastroduodenectomy. *Gastroenterology* 44: 25-31.
- YASUGI, H., MIZUMOTO, R., SAKURAI, H., e.a., (1976): changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. *Am. J. Surg.* 132: 577-580.

## SAMENVATTING

### **Deel 1: Acute Haemorrhagische Necrotiserende Pancreatitis (A.H.N.P.)**

In hoofdstuk 1 wordt het doel van het onderzoek uiteengezet. Door de slechte resultaten van de conservatieve behandeling van acute haemorrhagische necrotiserende pancreatitis (A.H.N.P.) werd in 1974 in onze kliniek gekozen voor een operatieve behandeling.

In dit deel van het proefschrift worden bij 30 patiënten met een A.H.N.P. welke bij proeflaparotomie werd bewezen de klinische gegevens en de laboratoriumparameters geëvalueerd om te kunnen komen tot een beoordeling van de operatieve behandeling.

In hoofdstuk 2 worden literatuurgegevens van acute pancreatitis onder andere betreffende de pathofysiologie, de klinische symptomatologie en de parameters voor de ernst van pancreatitis, de complicaties van acute pancreatitis en de conservatieve en operatieve behandeling vermeld. Ondanks veel experimenteel werk blijft de juiste pathofysiologie van acute pancreatitis onbekend. Met name is bij mens en proefdier nog niet bekend of, en zo ja hoe, een oedemateuze pancreatitis in een A.H.N.P. kan overgaan.

De klinische symptomatologie en een amylasestijging in serum, urine, ascites of pleurvocht moeten aan een acute pancreatitis doen denken, hoewel ze daarvoor niet specifiek zijn. Uit retrospectief onderzoek zijn klinische en haematologische en biochemische parameters bekend die een duidelijke correlatie vertonen met de prognose van acute pancreatitis. Deze parameters zijn echter niet specifiek voor een A.H.N.P. en daarom onbruikbaar voor een vroegtijdig onderscheid tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P.

Complicaties van acute pancreatitis en met name van A.H.N.P., die als 'Multiple Organ Failure' optreden, zijn respiratoire insufficiëntie, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, en stollingsafwijkingen. Als deze complicaties korte tijd na het ontstaan van de klachten optreden neemt men aan dat ze veroorzaakt worden doordat 'toxische pancreasproducten' in de circulatie komen. Ontstaan deze complicaties daarentegen na een geprotraheerd klinisch beloop waarin sepsis optreedt, dan worden ze vrijwel zeker door secundaire infectie van pancreasnecrose veroorzaakt.

Een conservatieve behandeling heeft bij een A.H.N.P. een mortaliteit van praktisch 100% tot gevolg. Anticholinergica, glucagon, aprotinine (Trasylo<sup>®</sup>) en profylactische antibiotica lijken als additionele therapie weinig of geen effect te hebben.

De mortaliteit van A.H.N.P. bij zowel conservatieve als operatieve behandeling lijkt meer bepaald te worden door de uitgebreidheid van de necrose in de pancreas dan door de toegepaste behandeling.

De resultaten van diverse operatieve behandelingen zijn sterk verschillend en vaak met elkaar in tegenspraak omdat patiëntengroepen die onvergelijkbaar zijn ten aanzien van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose toch voor wat betreft de mortaliteit vergeleken worden. Het bepalen van de uitgebreidheid van de pancreasnecrose tijdens een operatie blijkt moeilijk. Over het juiste tijdstip voor een operatie zijn bovendien de meningen verdeeld.

Als mogelijkheden voor operatieve behandeling van A.H.N.P. worden de peritoneale spoeling, de triple-ostomie, de sequestrectomie, en de pancreatectomie beschreven. Het pancreasabces en de pseudocyste van de pancreas worden als complicaties van pancreasnecrose beschreven.

In hoofdstuk 3 wordt het eigen patiëntenonderzoek weergegeven. Bij 30 patiënten die bij laparotomie een A.H.N.P. bleken te hebben waren in het serum een stijging van het hemoglobine-, het creatinine-, het bloedsuiker- en het methaemalbuminegehalte en een daling van het calciumgehalte niet specifiek voor een A.H.N.P. en dus geen geschikte parameters voor een vroegtijdige differentiatie tussen oedemateuze pancreatitis en A.H.N.P.

Als operatieve behandeling ondergingen 4 patiënten een necrotomie met drainage van het pancreasgebied (4 overleden); 1 patiënt onderging een triple-ostomie met drainage van het pancreasgebied (overleden); 2 patiënten een peritoneale spoeling (beiden overleden); 11 patiënten een subtotaal pancreatectomie (10 overleden); 6 patiënten een subtotaal pancreatectomie met triple-ostomie (2 overleden) en 2 patiënten een totale pancreatectomie (1 overleden). Vier patiënten ondergingen geen therapie (3 overleden).

De mortaliteit voor de totale groep patiënten was 76%. Opvallend was het verschil in mortaliteit tussen de patiënten die een subtotaal pancreatectomie ondergingen (10 uit 11) en de patiënten die een subtotaal pancreatectomie tesamen met een triple-ostomie ondergingen (2 uit 6).

Bij 17 patiënten bestond een totale pancreasnecrose, bij 13 patiënten een segmentale necrose in corpus en cauda van de pancreas. Bij 1 patiënt werd de pancreasnecrose foutief als totaal beoordeeld. Deze patiënt bleef in leven zonder enige vorm van therapie en heeft noch een exocriene noch een endocriene pancreasinsufficiëntie.

Bij 10 patiënten kwamen galblaas(weg)afwijkingen in de vorm van galstenen, galstenen en cholecystitis of alleen cholecystitis voor.

De mortaliteit werd bepaald door het vaak tegelijkertijd optreden van nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie en sepsis of toxiciteit. Geen van deze complicaties trad op bij de in leven gebleven patiënten. Zeventig procent van de overleden patiënten had bij opname een ge-

stoorde nierfunctie. Deze gestoorde nierfunctie was echter bij de helft van de patiënten met een vochtbeleid op geleide van de druk in de arteria pulmonalis reversibel. Zesennegentig procent van de patiënten had een nierinsufficiëntie bij overlijden. Omdat een deel van de nierinsufficiëntie ontstond ondanks positieve vochtbalansen en een goede diurese lijkt hypovolaemie niet de enige verklaring voor het ontstaan van de nierinsufficiëntie.

Eenentachtig procent van de overleden patiënten had een respiratoire insufficiëntie die met conventionele beademing en voor een deel met positieve eind-expiratoire drukbeademing behandeld moest worden.

Zowel bij een nierinsufficiëntie als een respiratoire insufficiëntie leken sepsis en toxiciteit van invloed te zijn op het klinische beloop. De sepsis en toxiciteit werden veroorzaakt door intra-abdominale abscessen en geïnfecteerde retroperitoneale necrose.

Vijftig procent van de patiënten die een subtotale pancreatectomie ondergingen kreeg een abces.

Een vroegtijdige subtotale pancreatectomie voorkwam bij onze patiënten dan ook niet een secundaire infectie van necrose van de pancreas en het retroperitoneum.

Tenslotte worden op grond van de eigen bevindingen en de literatuurgegevens voorstellen gedaan voor de meest succesvolle behandeling van patiënten bij wie de diagnose A.H.N.P. vermoed wordt en bij wie de klinische toestand achteruit gaat (zie hoofdstuk 4).

In hoofdstuk 5 worden de conclusies samengevat.

## **Deel 2: Chronische pancreatitis**

Het doel van het onderzoek, beschreven in het tweede deel van dit proefschrift, was om na te gaan of een distale pancreatectomie een adequate behandeling is voor een chronische pancreatitis en welke van de distale pancreatectomieën de voorkeur verdient. (zie hoofdstuk 6)

De klinische en operatieve gegevens van 31 patiënten met een histologisch bewezen chronische pancreatitis worden geëvalueerd om te kunnen komen tot een beoordeling van de operatieve behandeling.

In hoofdstuk 7 worden literatuurgegevens van chronische pancreatitis vermeld betreffende de etiologie, de klinische symptomatologie, de diagnostiek, de operatieve behandeling en de postoperatieve nazorg. Ongeveer 70% van de patiënten met een chronische pancreatitis is aan alcohol verslaafd.

Pijn in epigastrio en gewichtsverlies zijn de voornaamste klachten van de patiënt. De pijn is of continu aanwezig of treedt in exacerbaties op

en kan zo hevig zijn dat een morfineaddictie ontstaat. In de literatuur wordt weinig de nadruk gelegd op het feit, dat de pijn tijdens een exacerbatie gepaard kan gaan met koorts en infectieverschijnselen. Hoe de pijn ontstaat is overigens niet precies bekend.

De ernst van de chronische pancreatitis kan bepaald worden aan de hand van het wel of niet bestaan van een diabetes mellitus of een steatorrhoe. Methoden voor onderzoek van de exocriene en endocriene pancreasfunctie worden beschreven.

Bij de röntgendiagnostiek van chronische pancreatitis is vooral de endoscopische retrograde cholangio-pancreatografie (E.R.C.P.) belangrijk. Met behulp van een E.R.C.P. is zowel het bestaan als de lokalisatie van voor chronische pancreatitis typische afwijkingen aan te tonen. Een E.R.C.P. is echter niet ongevaarlijk. Bij ongeveer 3% van de patiënten treden na een E.R.C.P. complicaties op in de zin van een exacerbatie van chronische pancreatitis of septische verschijnselen waaraan de patiënten kunnen overlijden. Bij 30% van de patiënten kan de ductus pancreaticus met een E.R.C.P. niet goed zichtbaar worden gemaakt. Bij deze patiënten valt een peroperatieve contrastopsputting van de ductus pancreaticus te overwegen.

Een angiografie van de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior lijkt zinvol, als een Whipple operatie of een 95% distale pancreatectomie (D.P.) overwogen worden, omdat hiermee eventuele anatomische variaties van de bloedvoorziening van de lever aangegeven kunnen worden. Bovendien zou een angiografie belangrijk zijn bij het onderscheid tussen een chronische pancreatitis en een pancreascarcinoom.

De niet operatieve behandeling van chronische pancreatitis is symptomatisch en bestaat uit diëtaire en medicamenteuze maatregelen om de pancreassecretie, en dientengevolge de pijn, zo gering mogelijk te laten zijn.

Patiënten met een chronische pancreatitis lopen vaak jarenlang met hun klachten rond en worden vele malen voor deze klachten gehospitaliseerd of zelfs geopereerd. Ten dele wordt dit veroorzaakt doordat de klachten van de patiënt vaak niet als klachten passend bij een chronische pancreatitis herkend worden en ten dele omdat de meningen over het beste tijdstip van een operatieve behandeling van chronische pancreatitis uiteenlopen.

Aan de ene kant is men van mening dat met name alcoholisten met een chronische pancreatitis uitpuddend conservatief behandeld moeten worden omdat bekend is dat persisterend alcoholisme het resultaat van een operatieve behandeling zeer ongunstig beïnvloedt. Aan de andere kant is men de mening toegedaan dat deze patiënten door de persisterende pijn en het gewichtsverlies zowel geestelijk als lichamelijk in een slechte conditie raken en daardoor een verhoogd operatierisico vormen.

Van de verschillende pancreatectomieën en drainagetherapieën worden

gegevens betreffende de operatie-indicaties, de operatieve morbiditeit en mortaliteit, de late mortaliteit en de postoperatief optredende exocriene en endocriene insufficiënties besproken en vergeleken.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van het onderzoek bij 31 patiënten met een chronische pancreatitis weergegeven.

Als mogelijke oorzaak van chronische pancreatitis kwam bij 22 van de 31 patiënten (71%) alcoholisme voor, 2 patiënten hadden een hyperparathyreoïdie en 7 patiënten werden als idiopathisch geïdentificeerd.

De aan alcohol verslaafde patiënten en patiënten uit de idiopathische groep hadden gemiddeld respectievelijk 6 jaar en 2,5 jaar klachten voordat tot pancreatectomie besloten werd. Vrijwel alle alcoholisten en tweederde van de patiënten uit de idiopathische groep werden in het verleden reeds één of meerdere malen wegens buikklachten gehospitaliseerd of geopereerd.

Bij 28 van de 31 patiënten traden de klachten tijdens exacerbaties van de chronische pancreatitis op; bij 13 van de 28 patiënten bestonden de klachten uit pijn, koorts en infectieverschijnselen en bij 15 patiënten alleen uit pijn. Drie van de 31 patiënten hadden continu pijn. Tijdens een exacerbatie was bij 66% van de patiënten het serumamylase normaal, hetgeen overeenkomt met de literatuur.

Drie aan alcohol verslaafde patiënten waren icterisch. De icterus leek biochemisch op een alcoholische hepatitis te berusten.

Bij 24 van de 31 patiënten werd voor de operatie een E.R.C.P. verricht. Bij 5 van deze 24 patiënten kon de ductus pancreaticus niet goed zichtbaar gemaakt worden. Bij de andere 19 patiënten toonde de E.R.C.P. afwijkingen die typisch waren voor een chronische pancreatitis. Zeven patiënten hadden bovendien een pseudocyste. Twee patiënten kregen als complicatie van de E.R.C.P. een exacerbatie van de chronische pancreatitis, geen van beiden overleed.

Slechts bij 5 patiënten werd een angiografie verricht. Deze 5 patiënten hadden op de E.R.C.P. de voor een chronische pancreatitis typische afwijkingen in de pancreaskop, zodat een Whipple operatie overwogen werd.

Dertien van de 31 patiënten hadden kalk in de pancreasstreek op een overzichtsröntgenfoto van de buik. Er bestond geen correlatie tussen het optreden van verkalkingen in de pancreasstreek en het voorkomen van een endocriene insufficiëntie van de pancreas.

Van de 31 patiënten ondergingen 16 patiënten een 95% D.P., 13 patiënten een 40–80% D.P. en 3 patiënten een totale pancreatectomie (één van deze patiënten had eerst een 95% D.P. ondergaan). De uitgebreidheid van de resectie werd zowel aan de hand van de E.R.C.P. als aan de hand van de peroperatieve bevindingen bepaald.

Er was geen verschil in de operatieve morbiditeit (31%) en de operatieve mortaliteit (3%) tussen de 40–80% D.P. en de 95% D.P.

Het resultaat van de verschillende operatieve behandelingen werd

beoordeeld aan de hand van een aantal criteria zoals het effect op pijn, de mate waarin een eventueel optredende diabetes mellitus te reguleren was, het wel of niet hervat hebben van de werkzaamheden en het optreden van persisterend alcoholisme. De 40–80% D.P. had volgens deze criteria bij 91% van de patiënten een redelijk tot goed resultaat en de 95% D.P. in 64%. Deze getallen komen overeen met de literatuur. Omdat in de literatuur het resultaat van een operatieve behandeling van chronische pancreatitis vrijwel uitsluitend beoordeeld wordt aan de hand van het effect op pijn en niet volgens de door ons gebruikte multipale criteria, zijn onze resultaten waarschijnlijk minder geflatteerd dan die in de literatuur.

Het effect op pijn bleek voor de 40–80% D.P. en de 95% D.P. gelijk. De mindere resultaten van de 95% D.P. werden veroorzaakt door zowel een veelvuldiger optredende diabetes mellitus als door problemen met de mate waarin de diabetes mellitus gereguleerd kon worden. Zowel in de directe postoperatieve periode als in het verdere eerste en tweede postoperatieve jaar was het aantal patiënten, dat een insulineafhankelijke diabetes mellitus had, het grootst in de 95% D.P.-groep. Persisterend alcoholisme had een slechte uitwerking op de resultaten van zowel de 40–80% D.P. als de 95% D.P.

In hoofdstuk 9 werden de eigen bevindingen vergeleken met de literatuurgegevens. Er werd geconcludeerd dat een 40–80% D.P., ook bij uitgebreide door chronische pancreatitis veroorzaakte afwijkingen, een adequate behandeling van chronische pancreatitis kan zijn en dat een 40–80% D.P. als operatieve behandeling van chronische pancreatitis de voorkeur verdient boven een 95% D.P.

## SUMMARY

### ACUTE HAEMORRHAGIC NECROTIZING PANCREATITIS

This thesis reports an evaluation of the surgical treatment of acute haemorrhagic necrotic pancreatitis (A.H.N.P.) and chronic pancreatitis in the University Hospital Dijkzigt, Rotterdam.

The aims of the investigation of acute haemorrhagic necrotic pancreatitis (A.H.N.P.) are explained in chapter one.

Because conservative treatment of A.H.N.P. has poor results, in 1974 the decision was made to treat this condition surgically. The clinical and laboratory findings of thirty patients with an A.H.N.P., proven at laparotomy, were examined in an attempt to evaluate the indications for and results of surgical therapy.

The literature on the pathophysiology, clinical symptomatology, diagnostic parameters, complications and conservative and surgical management of A.H.N.P. is reviewed in chapter two. Despite intensive study the mechanisms involved in the development of acute pancreatitis are still not clearly understood. It is not known how, or indeed whether, oedematous pancreatitis progresses to A.H.N.P. in men or animals. The diagnosis of acute pancreatitis is suggested by the history, findings on physical examination and raised amylase levels in serum, urine, ascites or pleural fluid. A number of clinical and laboratory parameters have been found to correlate with the prognosis of acute pancreatitis in retrospective investigations. These parameters, however, are not specific for A.H.N.P. and therefore cannot be used to differentiate between oedematous pancreatitis and A.H.N.P. at an early stage.

The course of acute pancreatitis (and especially A.H.N.P.) is often complicated by the development of 'multiple organ failure' with renal and hepatic failure, respiratory insufficiency and coagulation disorders. If these complications arise early in the course of acute pancreatitis we assume that they are due to toxic products derived from the necrotic pancreas; if they occur after a protracted course and are associated with sepsis, they are likely to be due to secondary infection of the necrotic pancreas.

The conservative treatment of A.H.N.P. is associated with a mortality of almost 100%. Anticholinergics, glucagon, aprotinin (Trasylol®) and prophylactic use of antibiotics have not been shown to improve the prognosis. The mortality rate of A.H.N.P. appears to be determined by the extent of the necrosis rather than the treatment used, be it medical or surgical. Reports of the results of various surgical techniques are often contradictory, and this is probably due to comparison of groups of patients with varying degrees of pancreas necrosis. It is ap-



parently difficult to determine accurately the extent of pancreas necrosis at laparotomy.

Another problem is that opinions differ about the ideal timing of the operation.

The possible surgical approaches to A.H.N.P. – peritoneal dialysis, triple-osteotomy, sequestrectomy and pancreatectomy – are described. Pancreas abscess and pseudocyst are mentioned as complications of pancreas necrosis.

The results of the investigation of 30 patients with an A.H.N.P., proven at laparotomy, are presented in chapter three. An increase in haemoglobin concentration, serumcreatinine, bloodglucose, serumethaemalbumin and a decrease in serumcalcium were not found to be specific for A.H.N.P. and are therefore of little value in the early differentiation of edematous pancreatitis and A.H.N.P.

Surgical treatment: 4 patients underwent necrotomy with drainage of the pancreas area (all died); a triple-osteotomy with drainage of the pancreas area was performed in one patient, who also died; peritoneal dialysis was performed in two patients, both died; of 11 patients who were treated with subtotal pancreatectomy 10 died; triple-osteotomy with a subtotal pancreatectomy was undertaken in 6 patients – 4 of whom survived; 1 of the 2 patients who underwent total pancreatectomy died.

Four patients received no treatment, one of these patients survived.

The mortality rate for the group was 76%. The difference in mortality rates between patients treated by subtotal pancreatectomy (10/11) and those treated by subtotal pancreatectomy and triple-osteotomy (2/6) was striking. Seventeen patients had a total necrosis of the pancreas, 13 patients had a segmental necrosis of the body and tail of the pancreas. In one woman the diagnosis of total pancreatic necrosis was apparently wrong as this patient recovered without treatment and shows no signs of an exocrine or endocrine pancreatic insufficiency.

Biliary disease was found in 10 patients, in the form of gallstones and calculous or acalculous cholecystitis. Death was caused by renal or respiratory insufficiency and sepsis or toxic changes which often occurred simultaneously. None of these complications were seen in the survivors. Seventy percent of the patients had an abnormal renal function on admission. This could usually be improved by adequate intravenous infusions. Of the patients who died, 96% had a renal insufficiency preterminally. As renal insufficiency occurred in some instances despite of positive fluid balance and a good diuresis, hypovolaemia is unlikely to be the only explanation for the renal failure. Eighty-one percent of the patients who died had respiratory insufficiency necessitating artificial respiration, in some with positive end expiratory pressure ventilation. Sepsis and toxicity appeared to adversely affect the clinical course of both renal and respiratory failure. The sepsis and toxicity were due to intraabdominal abscesses and infected

areas of retroperitoneal necrosis. An abscess developed in 50% of patients who underwent a subtotal pancreatectomy. Thus in our patients early pancreatectomy did not prevent secondary infection of necrotic pancreas rests and the retroperitoneal area.

Based on our study and the literature survey, suggestions are made in chapter 4 for improved treatment of patients with suspected A.H.N.P. whose clinical condition deteriorates.

The findings and conclusions of the A.H.N.P. study are summarized in chapter 5.

## SUMMARY

### CHRONIC PANCREATITIS

The aim of the study reported in the second part of this thesis was to determine whether distal pancreatectomy is an adequate treatment for chronic pancreatitis, and which of the various forms of distal pancreatectomy is the treatment of choice (chapter 6). To evaluate the results of surgery, we analysed pre- and postoperative data of 31 patients with a histologically proven chronic pancreatitis.

Chapter 7 is a literature review of the etiology, symptoms and signs, operative treatment and prognosis of chronic pancreatitis. About 70% of patients with chronic pancreatitis are alcoholic. Epigastric pain and weight loss are the main symptoms. The pain may be continuous or occur in the form of acute attacks. It may be so severe as to lead to narcotic addiction. Little emphasis has been paid in the literature to the association of fever and other signs of infection with the attacks of pain. The exact mechanism causing the pain is unknown. Severe chronic pancreatitis is characterized by diabetes mellitus or steatorrhoe.

Methods which may be used to investigate the exocrine and endocrine functions of the pancreas are described.

E.R.C.P. is probably the most sensitive and valuable diagnostic method at present available. E.R.C.P. will not only demonstrate the presence of chronic pancreatitis, but also show the localisation in the pancreas. E.R.C.P. is not entirely safe, the complication rate is about 3% and the mortality rate 0,2%. The pancreatic duct may not be adequately visualized in about 30% of patients, and in such patients peroperative pancreatography should be considered. Angiography of the celiac and superior mesenteric artery is necessary to detect anatomical variations in the liver blood supply before performing a Whipple resection or a 95% distal pancreatectomy. It may also help in the differentiation between chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma.

The conservative treatment of chronic pancreatitis is mainly symptomatic. It consists of diets and drugs with the aim to keep the pancreas secretion rate as low as possible.

Patients with a chronic pancreatitis often have their complaints for many years, with recurrent periods of hospitalization and surgery. The explanation for this protracted course in most patients probably lies in the failure to recognise symptoms as being caused by pancreatitis, and controversy about the ideal moment to operate in these patients.

Some believe that alcoholics especially should be treated conservatively for as long as possible, because the results of all types of surgical treatment are very poor if the patient continues to drink. Others see

the persisting pain and weight loss as a cause of a continually increasing operative risk. Finally the various operative techniques – pancreatectomies and pancreatico-jejunostomies – are discussed in relation to indications for surgery, immediate and late morbidity and mortality, and the occurrence of exocrine and endocrine insufficiency of the pancreas.

The results of a retrospective study of 31 patients with histologically-proven chronic pancreatitis are presented in chapter 8.

Ethanol was the probable cause in 22 of our 31 patients, 2 patients had coexisting hyperparathyroidism and in 7 patients pancreatitis was classified as idiopathic. Alcoholics had symptoms for a mean of 6 years, patients with idiopathic chronic pancreatitis for the mean of 2.5 years, before operation.

Nearly all alcoholics and two third of the patients with idiopathic pancreatitis had been hospitalized or operated upon at least once. Complaints occurred in acute attacks in 28 of the patients. Thirteen of them had in addition fever and other signs of infection, 15 patients had pain as the only symptom during the attack. Three of the 21 patients had continuous pain.

Serumamylase was normal during the attack in nearly two third of patients, which is in agreement with other series. Three alcoholics were jaundiced, biochemically this jaundice had the characteristic associated with alcoholic hepatitis. An abdominal X-ray film revealed pancreatic calcifications in 13 out of 31 patients. The presence of calcification was not correlated with endocrine insufficiency of the pancreas. An E.R.C.P. was performed in 24 of the patients, but the pancreatic ducts could only be visualised in 19. In these 19 patients ductular changes characteristic of chronic pancreatitis were found, in 7 patients a pseudocyst was also present. Two patients had an acute exacerbation of their pancreatitis following the E.R.C.P., both survived.

Angiography was only performed in 5 patients. All 5 had lesions typical of chronic pancreatitis mainly in the head of the pancreas. Sixteen of the 31 patients were treated by a 95% distal pancreatectomy (D.P.), 13 by a 40–80% D.P. and 3 by a total pancreatectomy (one of these patients had undergone a 95% D.P. previously). The extent of the resection was based on the E.R.C.P. and on the findings at laparotomy. There was no difference in operative morbidity (31%) and mortality (3%) between the 40–80% D.P. and the 95% D.P.-groups.

The results of the operations were judged according to their effect on pain, the occurrence and treatment of diabetes, resumption of work and whether alcohol consumption continued after the operation. Ninety-one percent of the patients undergoing a 40–80% D.P. had a reasonable to good result as opposed to 64% of patients following 95% D.P. These figures are similar to those of other reported series. The results of the reported series are usually judged by the criterium pain only. As our results are judged by multiple criteria, they are probably

less flattering than other series. The 40–80% D.P. and the 95% D.P. had the same effect on pain. The poor results of the 95% D.P. were caused by a higher frequency of post-operative diabetes mellitus and greater difficulties in treating the diabetes mellitus in this group. The number of patients with an insulin dependent diabetes mellitus was higher in the 95% D.P.-group, both in the early postoperative period and in the first of second postoperative year. The results of both 40–80% D.P. and the 95% D.P. were adversely effected by persisting alcohol consumption.

In chapter 9 we compare our results with other reports in the literature. We conclude that, even if the pancreas is extensively damaged by a chronic pancreatitis, the 40–80% D.P. is an adequate treatment and preferable to the 95% D.P.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1946 geboren te Leiden. In 1965 behaalde hij het diploma H.B.S.-B aan het Rijnlands Lyceum te Oegstgeest. In hetzelfde jaar begon hij zijn medische studie aan de Rijksuniversiteit te Leiden. In 1973 werd het artsexamen afgelegd.

Na het vervullen van de militaire dienstplicht begon hij zijn opleiding tot chirurg in oktober 1974 in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam onder leiding van wijlen Professor Dr. H. Muller en Professor Dr. H. van Houten. In het kader van deze opleiding werkte hij van september 1977 tot september 1978 als Research Fellow in het Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School te Boston (U.S.A.) onder leiding van Dr. R.A. Malt. Op 1 april 1981 werd hij ingeschreven in het specialistenregister en is sindsdien werkzaam als chef de clinique op de afdeling Heelkunde in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.