

Eingereicht von
Regina Prommer, BSc

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz ñ
Barmherzige Schwestern,
Interne IV:
Gastroenterologie und
Hepatologie
in Kooperation mit
Kepler Universitätsklinikum,
Med Campus IV.,
Klinik für Kinder- und
Jugendchirurgie

Beurteiler / Beurteilerin
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer
Schöfl

Mitbetreuung
Prim. Dr. Simon Kargl,
OÄ Dr. Melanie Kienbauer

Juni 2020

Hereditäre Pankreatitis im Kindesalter: Klinischer Verlauf der Entwicklung unter Betrachtung der Pankreasfunktion und des Auftretens von Komplikationen



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

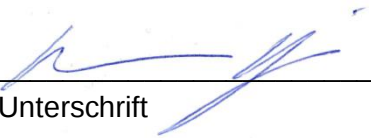
Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Linz, im Juni 2020


Unterschrift

Ein herzlicher Dank sowie viel Gesundheit sei an all jene PatientInnen gerichtet, die im Rahmen dieser Arbeit involviert gewesen sind.

Besonderer Dank gilt Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Pumberger, dem ehemaligen Vorstand der Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie am Kepler Universitätsklinikum in Linz, für die Entwicklung des step-up-Konzepts zur Therapie der hereditären Pankreatitis im Kindesalter.

We must never forget that what the patient takes beyond his power of digestion does harm.

Dr. Samuel J. Gee, Pädiater, London, 1888
St. Bartholomew's Hospital Reports

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	7
Abstrakt (Deutsch)	7
Abstract (English)	8
2. Einleitung.....	9
2.1. Definition: Hereditäre Pankreatitis	9
2.2. Hereditäre Ätiologie als Grundlage der Erkrankung	9
2.2.1. Mutation im PRSS1-Gen	10
2.2.2. Mutation im SPINK1-Gen.....	11
2.2.3. Mutation im CFTR-Gen.....	11
2.2.4. Mutation im PRSS2-Gen: Protektion statt Krankheitsrisiko	12
2.2.5. Mutation im CPA1-Gen.....	12
2.2.6. Mutation im CTRC-Gen	13
2.2.7. Mutation im CLDN2-Gen	14
2.2.8. Mutation im CASR-Gen	14
2.2.9. Chronisch-kalzifizierende tropische Pankreatitis	15
2.3. Verlauf der hereditären Pankreatitis	15
2.3.1. Erstmanifestation und Frühstadium	16
2.3.2. Spätstadium	17
2.3.3. Mutationsspezifische Verlaufstypologien	19
2.4. Verlaufskomplikationen	19
2.4.1. Pankreaspseudozysten und Pankreasabszesse.....	19
2.4.2. Lokoregionäre Stenosen.....	20
2.4.3. Vaskuläre Komplikationen	21
2.4.4. Peptisches Ulkus	21
2.4.5. Fistelbildung	21
2.4.6. Adenokarzinom des Pankreas	22
2.5. Diagnostik	23
2.5.1. Histologie.....	23
2.5.2. Labor	23
2.5.3. Molekulargenetik	24
2.5.4. Bildgebung	24
2.5.5. Endosonographie	26
2.5.6. ERCP	27
2.6. Aggravierung und Risikofaktoren.....	27

2.6.1. Pankreas divisum	27
2.6.2. Alkoholabusus	28
2.6.3. Nikotinabusus.....	28
2.6.4. Langer common-channel	28
2.6.5. Sphinkter-Oddi-Dysfunktion	29
2.7. Abgrenzung zur sekundär bedingten Pankreatitis.....	29
2.7.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	30
2.7.2. Zöliakie/Sprue.....	30
2.7.3. Kollagenosen.....	31
2.7.4. Vaskulitiden	31
2.7.5. Hypertriglyzeridämie.....	33
2.7.6. Hypercalcämie.....	34
2.8. Abgrenzung anderer Differentialdiagnosen.....	35
2.8.1. Autoimmunpankreatitis	35
2.8.2. Mukoviszidose	36
2.8.3. Benigne pankreatische Hyperenzymämie.....	37
3. Begründung der Themenwahl / Zielsetzung / Fragestellung.....	38
4. Erklärung der zentralen Begriffe und Konzepte / related work.....	38
4.1. Exokrine Pankreasinsuffizienz im Zuge des Verlaufs der juvenilen chronischen Pankreatitis.....	39
4.1.1. Klinik und Charakteristik	39
4.1.2. Diagnostik.....	41
4.1.3. Einflussfaktoren	43
4.1.4. Klinische Relevanz der exokrinen Pankreasinsuffizienz.....	45
4.1.5. Differentialdiagnosen der exokrinen Pankreasinsuffizienz	46
4.1.6. Therapie	47
4.2. Endokrine Pankreasinsuffizienz im Zuge des Verlaufs der juvenilen chronischen Pankreatitis.....	49
4.2.1. Diagnostik.....	50
4.2.2. Therapie	50
4.3. Klassifikation der chronischen Pankreatitis.....	51
4.3.1. Cambridge-Klassifikation	51
4.3.2. COPPS.....	51
4.4. Therapeutische step-up-Strategie als Behandlungskonzept	51
4.4.1. Schmerzmedikation	51
4.4.2. Antioxidantien	52

4.4.3. Interventionen.....	52
4.4.4. Chirurgie.....	54
4.4.5. Zukunft	57
5. Aktuelle Theorien / Studien / Erkenntnisse.....	58
6. Material und Methoden	58
6.1. PatientInnenkollektiv.....	59
6.1.1. Beschreibung der Kohorte	59
6.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	59
6.2. Studiendesign.....	59
6.3. Datenquellen / Datenerfassung / Methoden im Zuge der Erhebung.....	59
6.4. Statistik.....	60
7. Ergebnisse.....	60
8. Diskussion	70
9. Abbildungsverzeichnis	75
10. Tabellenverzeichnis	75
11. Abkürzungsverzeichnis	75
12. Literaturverzeichnis.....	78

1. Zusammenfassung

Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Die hereditäre Pankreatitis mit frühem Beginn bei Betroffenen unter 16 Jahren führt zu chronischen oder rezidivierenden Pankreatitiden im Kindesalter. Wegen des fortschreitenden Charakters dieser genetischen Krankheit treten Alterationen wie duktale Obstruktion oder Kalzifikation auf, was folglich endoskopische oder chirurgische Interventionen benötigen kann. Von Relevanz für Wachstum und Gedeihen der Kinder ist die Therapie einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, die Malabsorption und Malnutrition bedingt und konsekutiv der kindlichen Entwicklung schadet. Wichtig im Verlauf sind ferner die Beobachtung der endokrinen Pankreasfunktion und die Aufklärung sowie PatientInnenbildung hinsichtlich des klar erhöhten Karzinomrisikos. Daher befürworten wir für dieses seltene genetische Krankheitsbild ein Surveillanceprogramm, um den klinischen Verlauf im Auge zu behalten.

Methoden: Datenmaterial (wie Labor, Bildgebung, Stuhlprobe, ERCP) einer PatientInnenkohorte mit hereditärer Pankreatitis mit Erstmanifestation im Kindesalter (n=11) ist retrospektiv hinsichtlich der Entwicklung (Perzentilen oder BMI, Pankreasfunktion per Pankreaselastase und HbA1c, Verlauf unter der gewählten Therapiestrategie) sowie Komplikationen beurteilt worden. Im Zuge der Studie haben jene Betroffenen, die zum Einberufungszeitpunkt noch nicht älter als 18 Jahre gewesen sind (4/11), den KIDSCREEN-10 Index als einen standardisierten Gesundheitsfragebogen für Kinder und Jugendliche ausgefüllt. Im Zuge der Einberufung (10/11) ist eine klinische Exploration zur BMI-Ermittlung durchgeführt und die Schmerzsituation per VAS eruiert worden. Ferner hilft auch der COPPS (chronic pancreatitis prognosis score), aus den Letztdaten gewonnen, eine Aussage über den Erfolg der gesetzten Therapie zu treffen und die Prognose der PankreatitispatientInnen im Zuge der Surveillance objektiv abzuschätzen.

Ergebnisse: Das Erstmanifestationsalter der juvenilen PatientInnen mit hereditärer Pankreatitis sowie das Alter der Kinder bei der ersten Intervention und das Erstdiagnosealter sind höher, falls die exokrine Drüseninsuffizienz eher später im Krankheitsverlauf auftritt. Bei früher Erstdiagnose muss im Zuge der Stentingtherapie mit einer längeren Gesamtstentingdauer gerechnet werden. Ist das Zeitintervall zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose kurz, so besteht eine längere Dauer des 1-Jahres-Stentingprogramms. Das mittlere Erstmanifestationsalter liegt im Kollektiv bei $7,5 \pm 4,2$ Jahren, während die Erstdiagnose mit $12,1 \pm 7,2$ Jahren erfolgt. Das Intervall vom ersten Symptomaufreten zur Diagnose der hereditären Pankreatitis beträgt $3,9 \pm 5,1$ Jahre. PRSS1- und SPINK1-Mutationen treten mit je 36,4% auf, wobei 75% der PRSS1-Fälle weiblich sind. Ein obstruktiver Pankreatitis-Verlauf liegt in 90,9% der PatientInnen vor. In 63,6% trat im Kollektiv eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf, die sich mit einem mittleren Alter von 12,5 Jahren präsentiert. In 72,7% erfolgte in der Kohorte eine Stentingtherapie, während 18,2% der HP-PatientInnen nach zuvor frustraner endoskopischer Intervention eine Pankreasoperation benötigten. In 45,5% des Kollektivs wurde ein 1-Jahres-Stentingprogramm mit einer mittleren Dauer von 13,7 Monaten absolviert. In 9,1% der Fälle fand eine ESWL statt. Nach adäquater Step-up Therapiestrategie kann im Mittel ein VAS-Schmerzscore von 0 erreicht werden, der mittlere COPPS präsentiert sich mit 7,5 Punkten (COPPS B) und der Mittelwert des KIDSCREEN-T-Score liegt bei 66,9, was ein zufriedenstellendes Verlaufsergebnis darstellt.

Schlussfolgerung: Pankreatitisepisoden, Maldigestion sowie Malnutrition mit ihren konsekutiven Folgen auf das kindliche Gedeihen können bei Fällen mit hereditärer Pankreatitis im Kindesalter durch ein geeignetes Therapiekonzept mit nachfolgender Surveillance verhindert werden. Dabei ist vital, dass in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter mögliche Verlaufskomplikationen (wie Diabetes mellitus Typ-IIIc, Dünndarmfehlbesiedlung, Adenokarzinom des Pankreas) bedacht

und im Intervall kontrolliert werden. Damit beim Kind das bestmögliche Ergebnis erzielt werden kann, ist neben der therapeutischen Step-up Strategie eine gute Kooperation der Fachbereiche Pädiatrie, Kinderchirurgie, Viszeralchirurgie, Gastroenterologie, Endokrinologie, interventionelle Endoskopie und Radiologie relevant. Hinsichtlich der Familienplanung wird den HP-PatientInnen eine humangenetische Beratung nahe gelegt. Zur Krebsvorsorge ist ein nationales Register anzustreben, um mit aktiver Einladung ein Pankreaskarzinom frühzeitig zu entdecken und somit kurativ behandeln zu können.

Abstract (English)

Background, purpose: Hereditary pancreatitis with early-onset in patients under 16 years leads to chronic or recurrent pancreatitis during childhood. Due to the progressing pattern of this rare genetic disease, alterations like ductal obstruction or calcification occur, which therefore may need endoscopic or surgical interventions. However, for growth and thriving of these children the detection and treatment of an exocrine pancreatic insufficiency is of high value. As relevant as avoiding malabsorption and malnutrition, the sight of endocrine pancreatic function should not be lost as well. In regard to the genetic etiology, these children should be aware of the elevated pancreatic cancer risk. Thus we strongly advocate a surveillance program for this rare genetic disease, which seems crucial to monitor the clinical course and development.

Methods: Diagnostic data (as laboratory, medical imaging, stool sample, ERCP) were obtained of a cohort of patients diagnosed with hereditary pancreatitis with first onset in childhood (n=11) and assessed retrospectively in terms of development (percentiles or BMI, pancreatic function with pancreatic elastase and HbA1c, course of disease under the selected therapeutic strategy) as well as complications. For the evaluation of quality of life, a standardized health questionnaire for children and adolescents (KIDSCREEN-10 Index) was completed at the time of convocation by those patients, who were not older than 18 years (4/11). At the convocation (10/11) a clinical exploration to determine the BMI was done, while pain was rated by using VAS. Further, COPPS (chronic pancreatitis prognosis score), acquired from the latest data, helps to make a prediction about the success of the selected treatment and it objectively assesses the prognosis of the pancreatitis patients in the process of being in surveillance.

Results: The age at first onset of symptoms of the juvenile patients with hereditary pancreatitis, the age of the children at the time of the first intervention and the age of the initial diagnosis are higher, if the exocrine pancreatic insufficiency tends to occur later in the course of the disease. In case of early diagnosis, a longer total stenting period must be expected as part of the stenting therapy. If the time interval between the first onset of symptoms and the first diagnosis is short, then the 1-year-stenting program has a longer duration. The mean age at first symptom onset is 7.5 ± 4.2 years, whereas the time of first diagnosis takes place with 12.1 ± 7.2 years. In the cohort, the period from first onset of symptoms to the diagnosis of the hereditary causality of the pancreatitis requires 3.9 ± 5.1 years. PRSS1 as well as SPINK1 mutations occur with 36.4% each, with 75% of the PRSS1 cases being female. An obstructive pancreatitis course is present in 90.9% of the total amount of patients. In 63.6% of the cohort, exocrine pancreatic insufficiency emerged with a mean age of 12.5 years. Stenting therapy was carried out in 72.7% of the cases of the study collective, while 18.2% of those affected with HP needed pancreatic surgery after a previously frustrating endoscopic intervention. In addition, in 45.5% of the cohort a 1-year stenting program with an average duration of 13.7 months was completed. ESWL took place in 9.1% of cases with hereditary pancreatitis. According to an adequate therapeutic step-up strategy, an average pain score of VAS 0 can be achieved, a mean COPPS of 7.5 points

(COPPS B) and a KIDSCREEN-T-score of 66.9 are ascertained, which in common is a satisfactory result in the course of this rare genetic disease.

Conclusion: Episodes of pancreatitis, maldigestion and malnutrition along with their consecutive consequences on child development and thriving can be prevented in cases with a diagnosis of hereditary pancreatitis by an appropriate therapy concept with subsequent surveillance. It is vital that even in adolescence and in adulthood possible complications in the course of the disease (like diabetes mellitus type IIc, small intestinal bacterial overgrowth, adenocarcinoma of the pancreas) should be considered and checked up within decent time. To achieve the best possible result for the children, in addition to the therapeutic step-up strategy a good cooperation between the departments of pediatrics, pediatric surgery, visceral surgery, gastroenterology, endocrinology, interventional endoscopy and radiology is relevant. Regarding family planning, a human genetic counseling is suggested to patients with HP. A national registry is to be aimed for cancer check-up in order to detect pancreas carcinoma early with active invitation and thus to be able to treat it curatively.

2. Einleitung

Mit einer im europäischen Raum vorliegenden Prävalenz von etwa drei in 1.000.000 Personen ist die hereditäre Pankreatitis als eine sehr selten diagnostizierte Krankheit im Kleinkindes- und Kindesalter anzusehen, wobei bis dato Aspekte der Ätiologie und Pathogenese leider immer noch unklar sind [1]. Die Erstbeschreibung des Krankheitsbilds der hereditären Pankreatitis hat im Jahr 1952 durch Comfort und Steinberg anhand der Generationsanalyse einer Familie mit stark gehäuftem Auftreten von Pankreatitiden im juvenilen Alter stattgefunden [2].

2.1. Definition: Hereditäre Pankreatitis

Per definitionem ergeben sich zwei Möglichkeiten, um eine hereditäre Pankreatitis zu erfassen: zum einen durch das Vorliegen einer Genmutation mit Krankheitskausalität sowie zum anderen aufgrund der klaren Familienanamnese, in welcher erkennbar ist, dass entweder zwei erstgradig oder auch drei zweitgradig Verwandte aus zumindest zwei Generationen an einer rezidivierend akuten beziehungsweise einer chronischen Pankreatitis leiden, was aber nicht durch anderweitig auslösbare Gründe für Pankreatitiden zu erklären ist [1,2,3]. In Abgrenzung dazu gilt bei der idiopathisch-chronischen Pankreatitis ein neu aufgetretener Indexfall ohne jeglichen Anhalt der Betroffenheit von weiteren Verwandten als sporadische chronische Pankreatitis, wohingegen bei immerhin einem ebenso Erkrankten innerhalb der Familie definitionsgemäß von einer familiären Pankreatitis gesprochen werden kann [4].

2.2. Hereditäre Ätiologie als Grundlage der Erkrankung

In diesem Subkapitel werden einzelne Genmutationen angeführt, welche eng mit der hereditären Pankreatitis in Assoziation stehen. Ferner werden dabei auch mutationstypische Charakteristika einbezogen, um somit die Komplexität und Variabilität der genetischen Komponente in Hinsicht auf Entstehung sowie Verlauf der Erkrankung darzulegen. Anzumerken ist weiters, dass additiv zu einer Mutation noch ein weiterer homozygoter oder heterozygoter Gendefekt vorliegen kann [5], was sich sowohl auf das Erscheinungsbild als auch auf den Verlauf auswirken kann.

2.2.1. Mutation im PRSS1-Gen

Die von Whitcomb et al. erstbeschriebene PRSS1-Genmutation (cationic trypsinogen) [6], die auf dem Chromosom 7q (Abschnitt 7q35) lokalisiert [7] und als Krankheitskausalität anzusehen ist [3,8], folgt dabei einer autosomal-dominanten Vererbungsform [2]. Bei dieser genetischen Erkrankung kann von einer inkompletten Penetranz von etwa 80-93% ausgegangen werden, was jedoch zwischen den einzelnen Mutationssubtypen differiert [1,9-11]. Die genetische Basis ebenso wie Umwelteinflüsse agieren in der Phänotyp-Genotyp-Korrelation als entscheidende Faktoren mit. Für sich allein gesehen können auch sie die hohe Penetranz nicht ausreichend erklären, da selbst unter monozygoten Zwillingsfallpaaren in zirka 40% Diskordanz in Hinblick auf den Pankreatitis-Phänotyp herrscht, wenngleich wiederum bei konkordanten monozygoten Fällen ein sehr ähnliches Alter im Konnex mit der phänotypischen Manifestation besteht [11].

In der Studie von Howes et al., die klinische sowie genetische Daten von über 100 europäischen Familien mit diagnostizierter hereditärer Pankreatitis analysiert hat, wobei EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer) als Quelle verwendet worden ist, imponiert der R112H-Mutationslocus mit etwas über 50% als die PRSS1-Mutationsvariante mit der höchsten Prävalenz und danach folgt der N29I-Locus mit knapp 20%. Daneben gibt es auch seltenere PRSS1-Gendefekte, wie zum Beispiel die A16V-Mutationsvariante [3]. Überdies sind die pathogenetischen Abläufe, welche zur Ausprägung der hereditären Pankreatitis führen, bei den einzelnen PRSS1-Mutationsformen nicht alle uniform. Während R116C auf zellulärer Ebene eine inkorrekte Proteinfaltung bedingt und somit zu einer um zirka 20% verringerten Sekretion (verglichen mit dem PRSS1-Wildtyp) führt, findet die Sekretion der Varianten R122H, R122C, N29I sowie A16V normal statt. Neben der intrazellulären R116C-assoziierten Anhäufung von fehlgefaltetem kationischem Trypsinogen resultiert infolge dieser PRSS1-Mutation ein Anstieg von Markerproteinen wie etwa Immunglobulin-binding protein (BiP) als auch gespleißtes X-box binding protein-1 (XBP1s), welche Stress für das endoplasmatische Retikulum (ER) darstellen und daher die Krankheitsentwicklung im Sinn einer chronischen Pankreatitis bewirken [12]. Als Pathomechanismus anderer PRSS1-Varianten gilt die gesteigerte intrapankreatische Aktivierung des Proenzym Trypsinogen, was so folglich über den Weg der Autodigestion eine Pankreatitis auslöst [6,13]. Zudem liegen Mutationsformen vor, welche eine Autoaktivitätssteigerung des Proenzym erzielen, aber hier einerseits nicht in Prozesse wie den Trypsinogenabbau eingreifen und andererseits auch keinen Einfluss in Bezug auf das TAP (trypsinogen-activation peptide) nehmen, was beides via CTRC (Chymotrypsin C) abläuft [14]. Häufiger sind jedoch Mutationen des PRSS1-Gens, die über den Pathway der gesteigerten Trypsinogen-Aktivierung pathologisch ihre Wirkung zeigen, indem sie den Abbau des Proenzym verhindern (beispielsweise R122H, N29I, R122A oder R122C) beziehungsweise dessen CTRC-vermittelte Aktivierung fördern (wie bei N29I und A16V), was aufgrund dieser deutlichen Autoaktivierung intrapankreatisch ein erhöhtes Trypsin-Niveau als Krankheitskausalität zur Folge hat [15-17]. Zudem können weiters, wenngleich viel seltener, PRSS1-copy-number-Varianten zur phänotypischen Erscheinung einer hereditären Pankreatitis führen, da sie über den Mechanismus der gesteigerten basalen Trypsin-Expression krankheitskausal für den Mutationsträger wirken [18].

2.2.1.1. Asymptomatische Mutationsträger

Wegen der inkompletten Penetranz in der Vererbung der PRSS1-Genmutation existiert bei etwa 11-26% der PatientInnen mit nachgewiesener mutierter PRSS1-Variante ein asymptomatischer Trägerstatus. Diese Fälle weisen somit keinerlei klinische oder morphologische Zeichen auf, die auf eine hereditäre Pankreatitis schließen lassen [1,19-21].

2.2.2. Mutation im SPINK1-Gen

Ein weiterer Genlocus, der ebenfalls in Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis steht, ist SPINK1 (serine-protease inhibitor Kazal-type 1), der für einen pankreatischen Trypsininhibitor kodiert [22]. Diese Genmutation besitzt aber lediglich einen prädisponierenden Einfluss, weshalb zur Manifestation der Erkrankung noch additive Kofaktoren im Sinne einer second-hit-Genese benötigt werden [23,24]. SPINK1-Varianten (wie zum Beispiel N34S, P55S oder D50E) wirken somit krankheitsmodifizierend und sind daher weder durch ein autosomal-dominantes noch ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster zu erklären, da beispielsweise bei der N34S-Variante der Erstmanifestationszeitpunkt nicht zwischen homozygoten, heterozygoten sowie compound-heterozygoten Mutationsträgern differiert [24]. Überdies kann ein autosomal-rezessiver Erbgang aufgrund der Tatsache, dass SPINK1-MutationsträgerInnen mit heterozygoter Allelausprägung auch symptomatisch werden können, klar widerlegt werden. Mutationen im SPINK1-Gen zeigen eine Häufigkeit von etwa 2% in der Bevölkerung, was als durchaus verbreitet betrachtet werden kann. Ebenso lässt sich diese Genmutation mit loss-of-function-Charakter in zumindest 10% der PatientInnen mit idiopathisch-chronischer Pankreatitis eruieren [25]. Die SPINK1-N34S-Variante stellt eine missense-Mutation im SPINK1-Gen dar [22], wobei bei anderen SPINK1-Varianten zum Beispiel eine frameshift-Mutation die hereditäre Basis bedingt [18]. Durch das Vorliegen der SPINK1-N34S-Mutationsvariante präsentiert sich das Pankreatitisrisiko bei diesen Personen um 20fach eleviert [26]. Epidemiologisch gesehen sind ungefähr 70% der Betroffenen mit SPINK1-N34S-Variante kaukasischer Herkunft [27].

2.2.3. Mutation im CFTR-Gen

Analog zu den schon erwähnten Mutationen besteht ebenso für die CFTR-Genmutation (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ein evidenter Konnex für eine genetische Basis einer Pankreatitis. Hierbei wird die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der CFTR-Allelformen in drei Kategorien (gereiht nach A, B, C) eingeteilt, und zwar: schwer, beitragend sowie neutral. Somit fallen alle CF (cystic fibrosis) verursachende schwere Allele (wie F508del, R1162L, L967S) in die Gruppe A, während milde sowie mit CFTR-related-disorders zusammenhängende mutierte CFTR-Allelausprägungen der Gruppe B angehören und alle anderen CFTR-Allele zur Gruppe C zählen. Bei PatientInnen mit ICP (idiopathisch chronischer Pankreatitis) hat man in fast 25% der Fälle einen beitragenden CFTR-Genotyp eruieren können. Bei 4% ist sogar ein kausaler Konnex der Genotyp-Phänotyp-Korrelation entdeckt worden [28]. CFTR-Varianten (wie R75Q) können via Alteration des Bauchspeicheldrüsensafts eine Trypsin-Aktivierung induzieren und so folglich eine Pankreatitis bewirken, indem sie die Bikarbonatleitfähigkeit hemmen, während hingegen die Leitfähigkeit von Chlorid auf gleichem Niveau erhalten bleibt [4,29]. Für sich allein gesehen, birgt die CFTR-R75Q-Genvariante, welche jedoch nicht mit CF in Assoziation steht, ein signifikantes Pankreatitisrisiko. Liegt neben dieser CFTR-Mutation auch eine SPINK1-Genmutation vor, dann besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ausprägung einer chronischen Pankreatitis. Wenn Personen mit dem Trägerstatus einer SPINK1-Mutation zudem eine CFTR-Variante vorweisen, so findet sich diese am ehesten auf Exon 3 (zum Beispiel R75Q), Exon 9 (beispielsweise TG13 und T5/TG12) oder Exon 10 (wie F508C sowie F508del), wobei diese CFTR-Allelausprägungen in fast 30% der ICP-PatientInnen ohne additive SPINK1-Genmutation anzutreffen sind. Weiters imponiert die CFTR-F508del-Allelvariante in Kombination mit einer SPINK1-Mutation mit einem äußerst hohen Risiko für eine Pankreatitis, da hier zwei genetische Prädispositionen den Phänotyp bestimmen. Polygenetische CFTR-SPINK1-Varianten allgemein wirken aufgrund des hohen Risikos auf die phänotypische Ausprägung bei den betroffenen TrägerInnen sehr ein, sodass ein viel jüngeres Alter bei Erstmanifestation der hereditären Pankreatitis besteht. Bei den

Erkrankten mit spätem phänotypischen Symptombeginn scheinen im Gegensatz zum Genotyp hingegen Umweltfaktoren einen wohl bedeutenderen Einfluss zu haben [4]. Interessant ist auch, dass Allelvarianten aus der Kategorie A, welche als CF-verursachend gelten, das Risiko einer CP (chronische Pankreatitis) um fast 3fach erhöhen, wohingegen CFTR-Varianten der Kategorie B die Erkrankungswahrscheinlichkeit sogar noch stärker anheben, nämlich um den Faktor 4,5. Wenngleich ein compound-heterozygoter oder trans-heterozygot mutierter CFTR-Genotyp nur eher selten vorkommt, ist dieser aber unumstritten mit der Genese der chronischen Pankreatitis verbunden [26,30]. Ferner tritt ein etwa 900fach erhöhtes Krankheitsrisiko bei der genotypischen Konstellation von CFTR-compound-Heterozygotie sowie simultaner SPINK1-N34S-Mutation auf. Hierbei beschreiben Noone et al. für die CFTR-compound-heterozygot-bedingte Pankreatitis ein inkomplettes Penetranzmuster, weswegen davon ausgegangen wird, dass andere genetische Komponenten als auch Gen-Umwelt-Interaktionen im pathogenetischen Prozess involviert sind und demnach den Phänotyp bestimmen [26]. Dahingehend gibt es Familienanalysen hinsichtlich Pankreatitisaufkommen, in welchen beispielsweise im konkreten Fall der CFTR-R117H-Variante eine Penetranz von nur etwa 45% eruiert worden ist [18]. Mit der hereditären Pankreatitis stehen die folgenden mutierten CFTR-Allelvarianten in engem Zusammenhang: R74Q, R75Q, D1152H, D1270N, S1235R, R117H, R170H, L967S sowie L997F [29].

2.2.4. Mutation im PRSS2-Gen: Protektion statt Krankheitsrisiko

Unter den Mutationen, die eine hereditäre Pankreatitis determinieren können, nimmt die PRSS2-Genmutation (anionic trypsinogen) hingegen eine Sonderstellung ein, denn erstmalig ist von Witt et al. ein genetisch bedingter sowie vor chronischer Pankreatitis schützender Wirkmechanismus entdeckt worden. Die PRSS2-G191R-Variante senkt die Pankreatitis-Wahrscheinlichkeit, indem auf molekularer Ebene die intrapankreatische Aktivierung des Proenzym von Trypsin durch das Vorliegen einer neuen Trypsin-Spaltstelle vollständig zum Erliegen kommt. Auf diese Weise wird eine Schädigung der pankreatischen Azinuszellen verhindert, was den Mutationscarrier in weiterer Folge vor der Genese einer Pankreatitis bewahrt. Darüber hinaus zeigt sich die PRSS2-Variante mit loss-of-function-Ausprägung bei Pankreatitiserkrankten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit unterrepräsentiert, wohingegen aber KontrollpatientInnen eindeutig häufiger diese Protektionsmutation aufweisen [31]. Anzumerken ist in diesem Kontext aber, dass heterozygote Hybrid-PRSS2-PRSS1-Gene (infolge einer nicht-allelischen homologen Rekombination in der Meiose) diese Pankreatitis-Protektion nicht vorweisen. Hybrid-Gene bedingen die phänotypische Ausbildung einer hereditären Pankreatitis durch eine double-gain-of-function-Mutation. Im Zuge der doppelten Genmutationswirkung wirkt einerseits eine copy-number-Mutation pathogenetisch, andererseits liegt eine Missense-Mutation vor [32].

2.2.5. Mutation im CPA1-Gen

Die CPA1-Genmutation (carboxypeptidase A1) steht ebenfalls mit der hereditären Pankreatitis in Zusammenhang [33,34]. In der Arbeit von Witt et al. ist mittels funktioneller Analysen dargelegt worden, dass etwa die Hälfte der CPA1-Varianten eine beträchtliche CPA1-Aktivitätsminderung, und zwar um mehr als 80% der Funktion, verursachen. Somit wirkt sich diese loss-of-function-Mutation auf Prozesse wie die proteolytische Stabilität, Sekretion und das katalytische Potenzial aus. Dabei liegt keine offensichtliche Beeinflussung der CPA1-Varianten auf die Aktivierung des Trypsin-Proenzym vor, ebenso besteht keine Wirkung auf die Trypsinaktivität oder den Abbau von Trypsinogen durch CTRC (chymotrypsin C). Diese Genmutation verursacht demnach ihren Phänotyp nicht via innerpankreatischer Aktivitätssteigerung von Trypsin, sondern per drastisch

beeinträchtigt die Sekretion, sodass die Expression der CPA1-Varianten wegen der konsekutiven Fehlfaltung im ER ein zelluläres Stressgeschehen in Gang setzen. CPA1-Mutanten führen über vermehrtes Spleißen von XBP1 sowie durch einen Anstieg des mRNA-Niveaus der Chaperone BiP und Calreticulin zu einem ER-Stress. Aufgrund dieser pathogenetischen Prozesse zeigen so heterozygote CPA1-Mutationsvarianten eine klinische Ausprägung, wobei die meisten Varianten auf Exon 7, Exon 8 oder Exon 10 lokalisiert und zudem in der analysierten Pankreatitis-Kohorte keine homozygoten oder compound-heterozygoten CPA1-Mutationsträger erfasst worden sind. Ferner zeigt sich die überwiegende Mehrheit der PatientInnen mit CPA1-Mutation, deren CPA1-Aktivität auf weniger als 20% gemindert ist, mit einem Alter in den ersten beiden Dekaden. Ganz besonders signifikant wird dieser Zusammenhang in der Untergruppe mit einem Alter von bis zu 10 Jahren aus dem Kollektiv mit nicht-alkoholischer Pankreatitis, wo verglichen mit den anderen Alterssubgruppen am häufigsten eine CPA1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Weiterhin haben Witt et al. auch untersucht, ob eine Assoziation zwischen alkoholischer Pankreatitis und dem Vorkommen der CPA1-Genmutation besteht. Hierbei ist jedoch erwiesen worden, dass eine defekte CPA1-Variante mit ihrer konsekutiven loss-of-function-Wirkung kaum von Relevanz ist. Epidemiologisch gesehen stellt sich diese Genmutation sowohl im europäischen Raum als auch in Indien und in Japan mit einer ungefähr identen prozentualen Häufigkeit dar, was die globale Bedeutung der CPA1-Mutation in der CP-Pathogenese unterstreicht [34]. Dabei scheint keine Krankheitskausalität zu bestehen, sondern es muss für die symptomatische Ausprägung des Genotyps weiter noch ein anderer Risikofaktor hinzukommen, weil nicht jede Person mit CPA1-Mutationscarrierstatus eine Vorgeschichte mit rezidivierender oder chronischer Pankreatitis beziehungsweise einer eventuell aufgetretenen Pankreasinsuffizienz vorweisen kann [33].

2.2.6. Mutation im CTRC-Gen

Die CTRC-Genmutation (chymotrypsin C, caldecrin) wirkt ferner als mitverursachende Kausalität von Pankreatitiden, indem sie entweder die CTRC-Aktivität mindert (beeinträchtigte katalytische Kompetenz sowie proteolytische Instabilität) und/oder eine verringerte Sekretion bedingt [35,36]. Durch CTRC-Varianten mit loss-of-function-Charakter wird der Abbau von Trypsin reduziert, was konsekutiv eine Dysbalance zwischen den intrapankreatischen Proteasen und deren Inhibitoren verursacht [35,37]. Weiters sei erwähnt, dass CTRC alle drei humanen Trypsinogen-Isoformen abbaut und hochspezifisch für den Trypsin-Abbau ist. Zudem wirkt Calcium beeinflussend mit, da CTRC im calciumreichen Duodenum die Aktivierung des Proenzym Trypsinogen begünstigt, wogegen aber durch eine niedrige luminale Calciumkonzentration der Trypsinabbau im unteren Intestinum erleichtert abläuft [16]. CTRC-Mutationsvarianten, welche die Sekretion herabsetzen, bewirken via der Fehlfaltung eine Präzipitation des mutierten Proteins im ER, was infolgedessen eine alterierte Mikrotubulistabilität und somit ER-Stress erzeugt, sodass die Zymogensekretion gebremst ist. Dabei steht das ER-Stressgeschehen in einem proportionalen Zusammenhang mit dem CTRC-bedingten Sekretionsverlust [33,36,38]. In diesem Kontext anzumerken ist, dass der Pathomechanismus per ER-Stress jedoch nicht von allen CTRC-Varianten ausgelöst wird und dies so keinen generellen CTRC-Mutationspfad darstellt [36]. Zum Beispiel existiert die CTRC-R254W-Genmutationsvariante, die zwar mit einer abgeschwächten Proteinsekretion einhergeht, ansonsten aber keinen ER-Stress bedingt. Deshalb kann von einem sehr heterogenen Bild der CTRC-Mutationsvarianten ausgegangen werden [33].

2.2.7. Mutation im CLDN2-Gen

Als Prädisposition einer hereditären Pankreatitis gelten ferner Polymorphismen im CLDN2-Gen (claudin2) [8], wobei CLDN2 für ein kanalbildendes tight-junction-Protein kodiert [39]. Hierbei gilt der CLDN2-rs12688220-Genotyp als hochrisikoreich. CP-Betroffene mit mutiertem CLDN2-Allel weisen eine erhöhte Claudin-2-Färbung in pankreatischen Ductus- und Azinuszellen auf, wobei dies insbesondere bei Fällen mit der CLDN2-Hochrisikovariante prägnant an der basolateralen Azinuszellmembran erfasst worden ist. Auch werden CLDN2-Varianten in viel engerem Konnex mit einem chronischen Pankreatitisverlauf gesehen als wie mit einer RAP (rezidivierend akuten Pankreatitis). Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass CLDN2-Mutationsformen einen krankheitsmodifizierenden Einfluss ausüben, indem sie den Verlauf zur CP begünstigen. Weiters besteht ein erhöhtes Pankreatitisrisiko, falls neben dem mutierten CLDN2-Locus additiv noch ein Alkoholabusus vorliegt. Diese signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren (genetische Basis infolge der Mutation und pathologischer Alkoholkonsum) ist eindeutig und bekräftigt somit, dass CLDN2-Varianten mittels eines Trypsin-unabhängigen Wirkungspaths das Krankheitsrisiko verändern können. Überdies ist die zelluläre CLDN2-Genexpression aufgrund von Zellschäden oder Stress gesteigert [8]. Zudem kann aber auch nach einer Therapie mit TNF α (tumor necrosis factor alpha) ein angehobener claudin2-Proteinspiegel als Reaktion auf die proinflammatorische Wirkung des Zytokins TNF α vorliegen, wie dies durch eine gestörte epitheliale Barrierefunktion, etwa im Rahmen eines chronisch-intestinalen Inflammationsgeschehens, möglich erscheint. Die durch TNF α erhöhte CLDN2-Expression wird hierbei ohne jegliche Alteration von subzellulär lokalisierten tight-junction-Proteinen erreicht [39].

2.2.8. Mutation im CASR-Gen

Weiters übt die CASR-Genmutation (calcium-sensing receptor) einen krankheitsmodifizierenden Einfluss aus, indem sie das Manifestationsrisiko von Pankreatitiden beziehungsweise einer CP anhebt [40,41]. Eine starke CASR-Expression liegt in pankreatischen Ductuszellen vor, während der Rezeptor aber auch in exokrinen Azinuszellen, in den Langerhans-Inseln und in Blutgefäßen sowie Nerven der Bauchspeicheldrüse zu finden ist, sodass daher von einer multifunktionellen Schlüsselrolle ausgegangen wird. CASR scheint einerseits bedeutend in der Proliferation der Ductuszellen mitzuwirken. Andererseits wird angenommen, dass der Rezeptor für die Kontrolle und Regulation der Calciumkonzentration im Pankreassaft zuständig ist, indem er die Sekretion von Flüssigkeit sowie Elektrolyten bewirkt, was folglich die Calciumsalz-Ausfällung im duktalem Lumen verhindert [42]. Unter CASR-Mutationsvarianten zeigt sich ein heterogenes Risikoprofil [40,41]. Auf der einen Seite folgt nur dann die Genese einer hereditären Pankreatitis, wenn neben einer CASR-Variante (wie R896H) zusätzlich noch eine SPINK1-Mutation vorliegt. Somit kommt dies einem multifaktoriellen Genotyp gleich, da für sich alleine eine CASR-Mutation nicht eine CP-Entwicklung bedingen kann [40]. Jedoch wird auf der anderen Seite dargelegt, dass die CASR-Mutationen mit der SPINK1-N34S-Variante hinsichtlich Pankreatitiden in keinem Kontext zueinander stehen. Ferner sind drei häufige SNPs (single nucleotide polymorphisms) von CASR bekannt, wobei die CASR-R990G-Variante signifikant mit der phänotypischen CP-Ausbildung in Assoziation steht. Dieser Zusammenhang imponiert bei moderatem bis starkem Alkoholkonsum sogar noch deutlicher, was erneut die Rolle der CASR-Genmutation als Kofaktor zur CP-Genese unterstreicht [41].

2.2.8.1. Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie mit Pankreatitiden

Eher unüblich ist die Manifestation einer Pankreatitis im Rahmen der FHH (familial hypocalciuric hypercalcaemia), die als benigne Krankheit gilt [43,44]. CASR-Mutationen stehen in Assoziation

mit der FHH mit rezidivierenden Pankreatitiden, wobei die gleiche genetische Basis wie bei der typischen FHH (ohne Pankreatitiden) vorliegt [43]. Laborchemisch imponiert die FHH mit einem erhöhten Serum-Kalziumspiegel. Die FHH-Bestätigung erfolgt per humangenetischer Testung. Wenngleich die via FHH bedingte Hyperkalzämie im typischen Normfall keinen Krankheitswert besitzt, wird dennoch aufgrund des komplikativen Verlaufs mit rezidivierenden Pankreatitiden die Therapie mit Cinacalcet eingesetzt. Damit wird die Kalziumkonzentration im Serum gesenkt und die Betroffenen erleiden im besten Fall gar keine weiteren Pankreatitis-Episoden mehr [44].

2.2.9. Chronisch-kalzifizierende tropische Pankreatitis

Ein Typus der CP, der in den tropischen Entwicklungsländern vorkommt, stellt die TCP (tropical calcific pancreatitis) dar [45-47]. Die SPINK1-N34S-Variante besitzt in diesem Krankheitsbild einen modifizierenden Einfluss, während PRSS1-Mutationen überhaupt nicht im TCP-Kollektiv eruierbar sind [45,47]. Auch stehen CTSB-Polymorphismen (cathepsin B) in Assoziation mit der chronisch-kalzifizierenden tropischen Pankreatitis. CTSB-Mutationen scheinen eine relevante Rolle in der TCP-Pathogenese einzunehmen, indem sie die Aktivierung von Trypsinogen auslösen können [45]. Ferner besteht bei CTRC-Varianten eine allelische Heterogenität und zudem ist ein signifikanter pathogenetischer Krankheitswert in Hinsicht auf TCP in der Arbeit von Paliwal et al. belegt worden [48]. Weiters ist keine Interaktion zwischen CTSB- oder SPINK1-Varianten mit CTRC-Mutationsformen eruiert worden [48,49]. Die TCP wird unter anderem gut per Abdomen-Röntgen infolge der Häufung von großen, diskreten, dichten Steinen beschrieben, wobei diese lithogene Charakteristik jener der HP (hereditary pancreatitis) gleicht, während im Vergleich bei der ACP (alcoholic chronic pancreatitis) viel kleinere, gesprenkelte Calculi mit irregulär-trüben Begrenzungen zur Darstellung kommen [50]. Weiterhin zeigt sich, verglichen mit normalem Pankreasgewebe, ein erhöhter Anteil an aktivierten PaSC (pancreatic stellate cells), die folglich eine Fibrogenese bedingen. Der Prozentsatz dieser Zellen bei der TCP ähnelt dem bei ACP oder Pankreasadenokarzinomen, sodass von einem gemeinsamen pathogenetischen Pathway ausgegangen werden kann [51]. Zwischen TCP-Betroffenen mit oder ohne simultan vorliegender SPINK1-N34S-missense-Mutation ist laut Bhatia et al. keine Signifikanz in Hinsicht auf Schwere und Verlauf der Pankreatitis (Alter bei Schmerzbeginn, erstmaliges Auftreten einer endokrinen Pankreasinsuffizienz, Durchführung von chirurgisch-interventionellen Eingriffen zur Schmerzlinderung) zu erheben. Mehr als 50% zeigen in den ersten beiden Lebensdekaden einen Start der Schmerzen. Fast die Hälfte der PatientInnen mit FCPD (fibrocalculous pancreatic diabetes), welche als TCP-Fälle mit Diabetes mellitus definiert sind, haben einen Trägerstatus für die SPINK1-N34S-Mutation, wobei diese Häufigkeit jedoch nicht wesentlich von den nicht-diabetischen TCP-Personen differiert. Etwa 75% der TCP-PatientInnen leiden an einem FCPD, wovon knapp 80% insulinpflichtig sind [47]. Dabei erfolgt die Diabetes-Entwicklung infolge einer reduzierten Betazellfunktion, nicht durch den Einfluss einer Insulinresistenz. Zudem korreliert die TCP-Dauer invers mit dem Funktionsniveau der Betazellen [46].

2.3. Verlauf der hereditären Pankreatitis

Schon im Kindesalter imponieren erste mit einer HP kongruente Symptome bei den betroffenen PRSS1-MutationsträgerInnen. Verglichen mit anderen CP-Formen liegen dabei die kumulativen Werte für die exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz deutlich höher. Im Krankheitsverlauf besteht weiterhin eine erhöhte Risikowahrscheinlichkeit für das Auftreten eines pankreatischen duktales Adenokarzinoms, wenn der Indexfall bereits die fünfte Lebensdekade erreicht hat, was

nicht vom PRSS1-Genotyp abhängig ist [3]. Etwa 40% weisen zumindest eine Mutation auf [5]. Weiters sind Kombinationen aus prädisponierenden Mutationen, beispielsweise häufig CFTR mit SPINK1, bei Kindern mit der Entwicklung einer ARP (acute recurrent pancreatitis) oder CP eng assoziiert. Gerade im Kindesalter ist es vital, toxische oder metabolische Einflussgrößen, welche in offensichtlichem Zusammenhang mit der Genese einer ARP gesehen werden, zu erkennen. Insbesondere können zudem Medikamente, wie etwa 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, an der Entstehung einer ARP beziehungsweise CP beteiligt sein und müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden [52].

2.3.1. Erstmanifestation und Frühstadium

Die hereditäre Pankreatitis im Kindesalter kann chronisch oder akut-rezidivierend (schubhaft) ablaufen, daneben sind auch akute Exazerbationen möglich [9,10,20,52-55]. Diese seltene Pankreatitis-Entität manifestiert sich mit frühem Krankheitsbeginn, und zwar bereits binnen der ersten beiden Lebensdekaden [1-5,9,20,24,53-58]. Beide Geschlechter sind dabei gleich häufig betroffen [53]. Erste Symptome manifestieren sich, abhängig von der Mutationsvariante der HP, im Median mit etwa 10 Jahren [1,3-5,20,53,55,56]. Laut Sibert et al. zeigen sich zwei Altersmaxima, nämlich bei 5 und 17 Jahren. Dabei scheint jedoch, dass der letztere Alterspeak durch Alkohol ausgelöst und somit nicht in einer genetischen Heterogenität begründet ist [9]. Die Erstsymptomatik imponiert bei den Kindern meist mit epigastrischen Schmerzen, ganz ohne Ausstrahlung in den Rücken oder gürtelförmiger Schmerzcharakteristik. Die Kleinen können aber auch an Nausea sowie Emesis leiden [5,9,10,55]. Die abdominalen Schmerzen sind bei der Erstmanifestation der HP in über 95% der juvenilen Betroffenen anzutreffen [5]. In fast 5% ist eine Einweisung auf die ICU (intensive care unit) indiziert gewesen [1]. Selbst wenn das Alter bei Krankheitsbeginn gleich ist, zeigen HP-Fälle dennoch eine schwerere Klinik als nicht-HP-PatientInnen [54]. Bei der Diagnose der hereditären Erkrankung liegt ferner ein medianes Alter von 6,5 bis 13 Jahren vor [1,55].

Die Frühphase im Verlauf der hereditären Krankheit ist durch rezidivierende Pankreatitisschübe gekennzeichnet und verglichen mit der ACP ist deren Dauer mehr als fünf Mal so lang [9,52,53]. Kinder mit PRSS1- oder SPINK1-Mutationsvarianten weisen eher eine CP als eine ARP auf, verbunden mit häufigeren Krankenhauseinweisungen sowie endoskopisch-chirurgischen Eingriffen. Im Krankheitsverlauf nennen ungefähr 80% der Kinder Bauchschmerzen infolge der Pankreatitis als die führende Beschwerdesymptomatik, wobei sie diese meist als episodisch beschreiben [52]. Pankreatitisattacken bei PRSS1-Kindern dauern in der Regel nie länger wie sieben Tage. Dabei wird deren Frequenz nicht sonderlich durch PRSS1-Mutationsvariante oder Geschlecht beeinflusst [3]. In fast 90% der juvenilen HP-Krankheitsfälle existiert eine positive Familienanamnese hinsichtlich der genetischen Erkrankungsgrundlage [54]. Studien in Hinblick auf die Vererbung sind nicht uniform: Während Rebours et al. eine viel frühere Manifestation von Symptomen bei maternaler Mutationserbfolge beschreiben [1], geht in der Arbeit von Oracz et al. hingegen die paternale Weitervererbung mit einem früheren Zeitpunkt der Erstmanifestation einher [54], wobei beide Studienarbeiten ein Kollektiv mit PRSS1-Mutationen analysiert haben. Auch inkongruent bei PRSS1-Studien ist, dass einerseits ein früheres Symptomauftreten beim weiblichen Geschlecht beobachtet worden ist [1], jedoch andererseits laut Howes et al. gar keine geschlechtsabhängige Beeinflussung vorliegt [3].

2.3.1.1. Klinisch relevante Thematiken im Zuge der akuten Pankreatitis

Das Auftreten einer SIBO (small intestinal bacterial overgrowth, bakterielle Überwucherung im Dünndarm) ist viel häufiger bei PatientInnen mit einer CP mit höherem Schweregrad zu finden.

Die Dünndarmfehlbesiedlung manifestiert sich binnen 72 Stunden nach AP-Beginn. Zudem ist bei SIBO-Fällen die Gefahr des Organversagens signifikant höher [59]. Gerade im Rahmen einer ANP (acute necrotizing pancreatitis) korreliert die Länge des MMC (migrating motor complex) mit der bakteriellen Fehlbeseidlung im proximalen Dünndarm. Somit bestimmt der Schweregrad der Pankreatitis die MMC-Funktion. Die Genese einer SIBO kann als Risikofaktor hinsichtlich der Infektion von pankreatischen Nekrosen agieren [60].

In Zuge der akuten ödematösen Pankreatitis resultiert eine gesteigerte Apoptose, während eine beeinträchtigte Mikrozirkulation sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität für Albumin und Proteine eher mit der nekrotischen Pankreatitis assoziiert sind. Ferner steigt die Expression von claudin2 bei der ANP und bei der akut ödematösen Pankreatitis in den Azinuszellen an, was kohärent mit der Permeabilitätsbeeinträchtigung erscheint [61].

Alleinig bei einer Pankreatitis mit hohem Schweregrad, was auf die ANP zutrifft, ist eine elevierte Anaphylatoxin-Konzentrationen (wie C3a oder C5a) eruierbar [62,63]. Im Gegensatz zur akuten ödematösen Pankreatitis kann im Zuge der ANP eine signifikante frühe Komplementaktivierung nachgewiesen werden [62]. Weil mit der Aktivierung des terminalen Komplementweges auch die reaktive Lyse angestoßen wird, resultiert infolge der Anaphylatoxin-Abspaltung die Erhöhung der vaskulären Permeabilität, wodurch systemische und organbezogene Komplikationen folgen [63]. Per therapeutischer Gabe von sCR1 (soluble complement receptor 1) können pankreatische und pulmonale Organschädigungen sowie die Interaktion von Leukozyten und Endothel verbessert werden [62].

Laut Hoffmeister et al. ist im Rahmen der AP eine schnelle sowie ausreichende Substitution des Flüssigkeitsdefizits von vitaler Relevanz, bei schwerer Verlaufsform kann zur Säureblockade ein PPI (proton-pump inhibitor) zur Stressulkus-Prophylaxe verabreicht werden. Sofern keine Hinweise für einen Ileus oder Subileus bei der betroffenen Person bestehen, ist keine Indikation zur Magensondenlegung gegeben. Schmerzen sind adäquat zu therapieren. Je nach klinischem Zustand des AP-Falls kann die orale Nahrungskarenz initial durchaus unterstützend wirken, aber nach Möglichkeit wird alsbald die orale Ernährungsform favorisiert [64,65]. Kinder mit milder AP profitieren von einem raschen Start der oralen Ernährung während der Pankreatitis-Attacke. Ein oraler Ernährungsversuch kann bei PatientInnen mit SAP (severe acute pancreatitis) gestartet werden, ansonsten ist die enterale Ernährung der parenteralen vorzuziehen. Ist eine vorwiegend parenterale Ernährung notwendig (anhaltendes Motilitätsproblem), sollte doch eine minimale enterale Zusatzernährung für die Integrität der enteralen Epithelien gegeben werden. Für ARP-Kinder gilt langfristig zwischen den Schüben eine ausgewogene Kost als empfehlenswert. Bei CP-Verläufen ist das Monitoring hinsichtlich Wachstum, Mangelerscheinungen und exokriner sowie endokriner Pankreasinsuffizienz essentiell [64,65].

2.3.2. Spätstadium

Während die AP als ein inflammatorischer Prozess der Bauchspeicheldrüse bezeichnet wird, der mit elevierten Pankreasenzymen in Blut und Harn einhergeht, ist bei der CP das pankreatische Parenchym infolge des wiederkehrenden, schubhaften Krankheitsverlaufs bereits durch Fibrose irreversibel in seiner Morphologie verändert [64,66]. Bildgebend sind bei der AP rein fokale Inflammationsherde, eine Vergrößerung des Pankreas sowie entzündliche Alterationen sichtbar [1]. In der Analyse der HP-Krankheitsverläufe von Kumar et al. wird deutlich, dass ARP und CP ein Kontinuum darstellen, da die mehrheitliche Zahl der Kinder mit CP eine Vorgeschichte von ARP-Ereignissen erlebt hat [52]. Die Mehrheit der symptomatischen PRSS1-Fälle imponiert mit einer milden oder moderaten Verlaufsform, nur ein einstelliger Prozentsatz der PatientInnen hat mit einer schweren CP-Krankheitsform zu kämpfen [20]. Überdies fallen all jene Erkrankten, die

einen heterozygoten Genotyp in Kombination mit einer CFTR- und SPINK1-/PRSS1-Mutation vorweisen, mit einer CP auf [55].

Die stetige pankreatische Inflammation bewirkt bei der chronischen Krankheitsform Alterationen wie zum Beispiel Kalzifikationen, Atrophie und duktale Änderungen (Irregularitäten wie Dilatation oder Obstruktion, Calculi sowie auch pathologische Seitenäste) [1,2,52,67]. Mit einem medianen Alter von etwa 23-24 Jahren treten bei den HP-PatientInnen morphologische Veränderungen des Pankreasgewebes wie parenchymale Kalzifikationen auf, wobei letztere in 60-70% der Fälle zu finden sind. Ferner kann eine Pankreasgangdilatation mit in etwa identer Häufigkeit bei den Betroffenen präsent sein [1,56]. Neben einer exokrinen und endokrinen Drüseninsuffizienz sind auch Schmerzen möglich [64,66]. Akute Exazerbationen kommen im Verlauf der CP durchaus vor, werden jedoch oftmals völlig schmerzlos empfunden, da HP-PatientInnen im Spätstadium ihrer Erkrankung infolge der fortgeschrittenen strukturellen Pankreasveränderungen auch ohne jeglichen Einfluss endoskopisch-chirurgischer Interventionen dauerhaft schmerzfrei sind [53,66].

2.3.2.1. Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz

Bei der PRSS1-bedingten HP manifestiert sich die exokrine Pankreasinsuffizienz laut Rebours et al. mit einem Medianalter von 29 Jahren, wohingegen in der Folge die endokrine Insuffizienz des Pankreas mit zirka 38 Jahren zu erfassen ist [1]. Das kumulative Risiko des Eintretens beim Stichpunkt von 50 Jahren macht für die exokrine pankreatische Insuffizienz fast 40% und für die endokrine Funktionsschwäche beinahe 50% aus [3]. Ferner sind 60% der PatientInnen mit einer PRSS1-Mutation und pankreoprivem Diabetes mellitus insulinpflichtig [1]. Werden nicht nur die PRSS1-Varianten, sondern auch andere HP-Mutationen einbezogen, so beträgt die kumulative Risikowahrscheinlichkeit für die exokrine beziehungsweise endokrine Pankreasinsuffizienz beim Betrachtungszeitpunkt von 40 Lebensjahren 45% respektive fast 30% [57]. Bei der Manifestation der malabsorptiven Komponente der Drüseninsuffizienz spielen Mutationsstatus und Geschlecht keine wesentliche Rolle bei der PRSS1-Mutation. Anders ist dies bei der endokrinen Funktion: Männer scheinen einen früheren Beginn des Diabetes mellitus TypIIc zu haben und die PRSS1-N29I-Variante zeigt zudem einen etwas früheren Ausbruch der endokrinen Pankreasinsuffizienz, was sich aber beides laut den Analysen von Howes et al. nicht als signifikant erwiesen hat [3].

2.3.2.2. Pankreatische Neuropathie

Die größte Beschwerde stellen die Schmerzen als typisches Symptom der Erkrankung dar [64]. Laut der Studie von Sultan et al. leiden 35% der PatientInnen mit HP infolge ihrer Erkrankung an einem chronischen Schmerzsyndrom [55]. Zu typischen histopathologischen Charakteristiken von neuropathischen Schmerzen und Pankreasneuropathie gehören die neuronale Hypertrophie sowie eine gesteigerte neuronale Dichte, wobei diese jedoch nicht nur bei der HP, sondern auch bei anderen Ursachen einer CP (wie ACP, TCP oder ICP) zu finden sind [68]. Überdies zeigen die Nerven infolge der pankreatischen Neuritis eine Infiltration mit zytotoxischen T-Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen. Das neuropathische Schmerzempfinden steht dazu in Konnex mit einem gehäuften Vorliegen von perineuralen Mastzellen, die überwiegend Chymase bilden. Dies bedeutet somit eine durch Mastzellen induzierte viszerale Hypersensibilität im Pankreas, sodass die Pankreasneuropathie in der neuroimmunen Interaktion ähnlich der enterischen Neuropathie viszerale Schmerzen generiert [69]. Ferner liegt im Rahmen der CP eine signifikant verringerte sympathische Pankreasinnervation vor, wohingegen sich die parasympathische Innervation des Organs ohne Alteration darstellt. Bei schwerer Pankreasneuritis oder Abdominalschmerzen ist auch die cholinerge Innervation deutlich reduziert. Ein neuronaler Umbau besteht, da bei der CP intrapankreatisch die Qualität der Nervenfasern und der gliale Aktivierungszustand stark von der Norm abweichen [70]. Bei steigendem Schmerzgrad reichern chronische Pankreatiker in den

pankreatischen Nerven nNOS (neuronal nitric-oxide-synthase) an. Die nNOS-Hochregulation in den sensorischen Neuronen erfolgt via Tryptase, das von perineural lokalisierten Mastzellen freigesetzt wird [71]. Infolge der chronischen Schmerzen bei CP-Betroffenen imponieren auch alterierte kortikale Projektionen des nozizeptiven Systems. Folglich ergeben sich aufgrund der neuropathischen Komponente bei Pankreasschmerzen neue Therapieansätze [72].

2.3.3. Mutationsspezifische Verlaufstypologien

Unter PRSS1-PatientInnen zeigt das weibliche Geschlecht ein erhöhtes Resektionsrisiko infolge der höheren Interventionsrate bei Frauen. Weiters ist auch die PRSS1-N29I-Mutation mit einem kürzeren Intervall bis zur Pankreatektomie assoziiert. Dabei scheint die hohe Resektionsrate bei der PRSS1-N29I-Variante verantwortlich für die geringeren Spitalseinweisungen zu sein. Zudem bestehen bei der PRSS1-R122H-Mutationsform eine signifikant frühere Erstmanifestation sowie auch ein höherer Schmerzmittelbedarf [3,23]. HP-Fälle nach einer schweren Pankreatitisattacke oder Betroffene nach einer Periode von Pankreatitiden (meist im mittleren Alter) scheinen mit der Zeit eine Besserung zu erfahren. Bei schon älteren Erkrankten stehen ferner Faktoren wie Alkoholkonsum und fettreiche Ernährung in Assoziation mit der Triggerung einer Pankreatitis [9]. Klinisch gesehen weisen Kinder mit einer SPINK1-Genmutation zu einem höheren Anteil eine Kalzifizierung des Pankreas als auch Verlaufskomplikationen wie intraduktale Pankreascalculi und pankreatische Pseudozysten auf [73,74]. Die Progression bis zur Dilatation des Ductus pancreaticus und zum Auftreten des pankreopriven Diabetes mellitus geht bei Vorliegen einer SPINK1-Variante (indifferent, ob homozygot oder heterozygot) jedoch deutlich schneller als bei der PRSS1-Mutation von statten [74]. Dabei imponiert im Vergleich zur PRSS1-Mutation bei den SPINK1-N34S-Fällen eine etwas spätere Erstmanifestation [23]. Im Gegensatz zur CFTR- oder CTRC-Genmutation scheint gerade die SPINK1-N34S-Variante zum frequenteren Auftreten akuter Pankreatitiden und zu einem schwereren Krankheitsverlauf zu prädisponieren, vor allem falls als weiterer Risikofaktor noch ein Alkoholabusus vorliegt [75]. In der pädiatrischen Studie von Palermo et al. stehen die CFTR-Mutationsvarianten in signifikanter Assoziation mit einem chronischen Verlauf [76]. Neben PRSS1- zeigen auch CTRC-Varianten eine frühe Erstsymptomatik [77]. CLDN2- und PRSS1-Mutationen sind im weiblichen PatientInnenkollektiv signifikant öfter nachzuweisen, wobei bei ihnen ein höheres Progressionsrisiko für die chronische Verlaufsform assoziiert wird [78].

2.4. Verlaufskomplikationen

Durch den fibrotischen Umbaus des pankreatischen Parenchyms treten typische Komplikationen wie etwa pankreatische Pseudozysten, eine Duodenal- oder Gallengangstenose, Malnutrition oder vaskuläre Beteiligungen auf. Im Verlauf der hereditären Erkrankung kann sich ein duktales Adenokarzinom des Pankreas entwickeln. Da die symptomatische chronische Verlaufsform der hereditären Pankreatitis einen entscheidenden Einfluss auf Lebensqualität sowie -erwartung nimmt, sind diese Komplikationen bei PatientInnen mit HP im Kindesalter und der Adoleszenz als auch im Erwachsenenalter zu bedenken [64].

2.4.1. Pankreaspseudozysten und Pankreasabszesse

Pseudozysten gelten als lokalisierte Flüssigkeitsretentionen, die einerseits intrapankreatisch und andererseits peripankreatisch oder entfernter vom Organ hohe Pankreasenzym-Konzentrationen aufweisen [66,79,80]. Diese Verlaufskomplikation imponiert bei 23-36% der Kinder [1,56], wobei

im Zuge der SPINK1-Mutation in bis zu 50% der Fälle pankreatische Pseudozysten festgestellt werden [23]. Akute Pankreaspseudozysten infolge einer AP verschwinden in zirka 60% nach 60 Tagen, wobei Formationen mit einer Größe unter 5 Zentimeter und solche mit Lokalisation in der Cauda pancreatis mit rund 90% eine deutlich höhere spontane Rückbildung aufweisen [81]. Chronische Pankreaspseudozysten hingegen bilden sich nur selten spontan zurück, sodass sie bei deutlicher Klinik sofort behandelt werden [82,83]. Bei akuten pankreatischen Pseudozysten wird primär abgewartet, nur bei Komplikationen erfolgt eine Therapie [81]. Das klinische Hauptsymptom sind abdominelle Schmerzen, bei Infektion Fieber. Aber je nach Lokalisation der Pseudozyste zeigen sich anderweitige Beschwerden wie etwa Dysphagie. Dabei zählen zu den sehr seltenen atypischen Pseudozystenlokalisationen mediastinale, intra- oder intrahepatische, perisplenische sowie renale Positionen [84,85]. Diese Komplikationen der AP oder CP können auch thorako-abdominell liegen, wobei Pleuraergüsse dabei eruierbar sind [80,86]. Mediastinale Pankreaspseudozysten können via Komprimierung von Herz sowie Ösophagus zur Entwicklung von Palpitationen, Dysphagie und einer bis in den Rücken ausstrahlender Schmerzsymptomatik führen, wobei sich die Flüssigkeitsformation vom Pankreas über den Hiatus oesophageus ins Mediastinum ihren Weg bahnt [84,86]. Selten, aber dennoch vermag eine Pankreaspseudozyste des hinteren Mediastinums zu einem Perikarderguss mit konsekutiver Perikardtamponade führen [79]. Milzpseudozysten als sehr seltene Komplikationen einer AP oder CP können sich mit lebensgefährlicher Klinik zeigen und sind bei Beteiligung des Milzparenchyms eher schlecht via perkutaner Drainage zu therapieren [85,87].

Pankreasabszesse sind ebenfalls Folgen einer Pankreatitis, wobei diese peripankreatisch liegen sowie mit Fieber einhergehen [66,88]. Ferner existieren weitere Abszesslokalisationen, wie etwa ein subphrenischer Abszess. Dieser zeigt sich neben der febrilen Temperatur zudem mit einem positiven Kehr-Zeichen, das einen in die linke Schulter projizierten starken Schmerz infolge von zwerchfellnaher Affektion meint. Überdies gilt der Psoas-Abszess als seltene Komplikation einer Pankreatitis. Zu bedenken ist, dass in diesem Kontext diese Komplikation durch einen Diabetes mellitus noch zusätzlich begünstigt wird [88].

2.4.2. Lokoregionäre Stenosen

Als Folge einer chronisch-rezidivierenden Pankreatitis resultiert in 6-20% der PatientInnen eine Duodenalstenose, deren Ursachen heterogen sind, wobei oftmals eine Kompression durch das Pankreascaput beziehungsweise eine Peripankreatitis mit Duodenitis vorliegt. Hier besteht aber keine Assoziation mit dem Schweregrad der Pankreatitiden, weiters sind keine Pseudozysten im Zuge der lokoregionären Stenose erfasst worden. Stenoselokalisation des Duodenums stellt die Pars descendens dar, jedoch kann auch der komplette Duodenalbogen betroffen sein. Folge ist in fast 70% eine Obstruktion. In Assoziation mit der Duodenalstenose liegt in bis zu 53% der Fälle eine Stenose des Ductus choledochus vor, die sich mit Cholestase präsentieren kann, aber auch normale Leberwerte sind möglich [89,90].

Ferner sind Kolonstenosen eine weitere extrem seltene Komplikation infolge einer AP, welche etwa 6 Wochen nach der Pankreatitis auftreten [91-93]. Von bildgebender Seite stellt das Colon-cut-off-Zeichen bei Pankreatitis-PatientInnen mit progressiven Oberbauchschmerzen und febriler Temperatur einen konkreten Hinweis einer Stenosierung dar [91]. Durch die anatomische Nähe der linken Kolonflexur sowie des angrenzenden Colon transversum zum Pankreas sind diese Kolonbereiche betroffen. Essentiell ist eine zeitgerechte Operation per Resektion, um weitere Probleme abzuwenden. [92]. Bei Vorliegen einer Kolonstenose infolge einer AP erweist sich die Platzierung eines Stents als therapeutisch zielführend, da im Zuge der akuten Phase einer SAP aufgrund der Inflammation keine operative Sanierung sinnvoll ist. Per enterischem Stent als

bridging-to-operation-Methode bessern sich Inflamationsprozess und Obstruktion, wodurch die Operation elektiv im Intervall erfolgen kann [93].

Überdies ist im Krankheitsverlauf eine Stenosierung des Ductus choledochus bei Pankreatitikern möglich. Diese Gallengangstenosen können sich mit symptomatischer Cholestase, ikterischem Hautkolorit oder per Cholangitis präsentieren, sind aber meist symptomfrei [94].

2.4.3. Vaskuläre Komplikationen

Im Verlauf der HP resultiert in etwa 3% der PatientInnen eine spleno-portale Thrombose [1]. Die Milzvenenthrombose tritt insbesondere bei Fällen mit Pseudozysten oder bei Rauchern auf. Mit Resolution der Pseudozyste geht laut Pandey et al. in fast 10% eine komplette Auflösung der thrombosierte Milzvene einher. Beinahe 20% der Fälle mit Milzvenenthrombose präsentieren sich mit oberen gastrointestinalen Blutungen [95,96]. Milzkomplikationen (etwa eine Milzruptur oder subkapsuläres Hämatom) sind mit ungefähr 2-3% im CP-Verlauf selten. Jedoch werden sie durch Pseudozysten, einer Nekrose der Pankreascauda oder einer Okklusion der Milzvene begünstigt [96]. Die Klinik einer Milzruptur, die als rare Verlaufskomplikation einer AP oder CP auftreten kann, stellt sich mit Anämie sowie hämorrhagischem Schock dar [97]. Weiters ist eine Pfortaderthrombose infolge einer Pankreatitis im pädiatrischen Bereich sehr selten [98].

Blutungen aus dem Pankreasgang (Hämosuccus pancreaticus) sind auch im Krankheitsverlauf der HP möglich. Erste Wahl der Therapie eines blutenden Pseudoaneurysma des Pankreas ist mittels interventioneller Embolisation [64,99]. Bei den CP-Fällen, selbst im pädiatrischen Setting, werden Blutungen in den Pankreasgang durch Gefäßarrosion embolisiert [100].

2.4.4. Peptisches Ulkus

PatientInnen mit AP können an einer PUD (peptic ulcer disease) leiden, wobei neben einer SAP Alkohol- oder Nikotinabusus, männliches Geschlecht und erhöhte Triglyzeride mit der Genese eines Ulkus assoziiert sind [101].

Auch bei der CP sind Magen- oder Duodenalulzera möglich. Bei höherem Grad der exokrinen Pankreasinsuffizienz liegt durch die Säuresekretion ein niedrigerer Magen-pH-Wert bei höherem Gastrinspiegel vor. Jedoch imponiert eine Hypergastrinämie nicht bei allen Pankreatitis-Fällen mit Ulzera, sodass wohl eine alterierte physiologische Funktion des gastric-inhibitory-polypeptide mitspielen könnte [102]. Ferner differiert das zirkadiane Muster des gastralen pH-Werts bei CP-PatientInnen nicht von dem der gesunden Kontrollpersonen. Deshalb scheinen bei der Ulcus-Entwicklung bei Pankreatitis-Fällen noch andere Faktoren beteiligt zu sein [103]. Die Arbeit von Imoto et al. macht nachvollziehbar, dass durch einen gesteigerten Pankreasgangdruck infolge der CP die Genese eines Duodenalulkus bewirkt werden kann [104].

Die Prävalenz einer Infektion mit *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) bei CP-PatientInnen ohne PUD liegt bei 22%, während sich hingegen 60% der CP-Fälle mit Duodenalulkus als *H. pylori*-positiv zeigen. Da aber KontrollpatientInnen mit einfachem duodenalem Ulkus eine *H. pylori*-Prävalenz von 86% aufweisen, wirkt die *H. pylori*-Infektion zwar an der PUD-Entwicklung bei Personen mit CP beeinflussend mit, kann aber nicht als einzige Ulkus-Kausalität angesehen werden [105].

2.4.5. Fistelbildung

Eine weitere Verlaufskomplikation ist die Entwicklung von Fisteln des Pankreasgangsystems in die freie Bauchhöhle, die mit Aszites infolge der CP imponieren, wie Rao et al. in ihrem Case-report über ein adoleszentes Mädchen mit HP berichten [106].

Die pankreatikopleurale Fistel präsentiert sich mittels Pleuraerguss [107-109]. Gesichert wird die Diagnose der PPF (pancreaticopleural fistula) durch die Flüssigkeitsanalyse des Ergusses, in dem sich eine hohe Amylasekonzentration zeigt [107,108]. Der Pleuraerguss kann infolge der PPF auch zu einem Mediastinalshift führen [109]. Die Symptomatik des Pleuraergusses besteht in Dyspnoe, Tachypnoe und vermehrter Atemanstrengung [107,109]. Die betroffenen Kinder werden meist lethargisch [109]. Neben der strikten Nahrungskarenz und totaler parenteraler Ernährung erzielt besonders die Verabreichung von Octreotid (ein langwirksames Somatostatin-Analogon) eine effektive Wirkung. Dies führt zu einer markanten Reduktion des Pleuraergusses, sodass folglich auch die PPF abheilt [107,108].

Ferner sind pankreatikokolonische Fisteln eine eher seltene Folge einer schweren akuten oder chronischen Pankreatitis [110,111]. Per OTSC-System (over-the-scope clip) als eine nicht-chirurgische Methode kann bei CP-Fällen in 80% ein Fistelverschluss erzielt werden [110].

Die pankreatokutane Fistel tritt nach perkutaner Drainage von Flüssigkeitsretentionen auf, wobei sie als katheterdrainierte Pankreasflüssigkeit von täglich mehr als 10 Milliliter über den Zeitraum von zumindest vier Wochen nach Anlage des perkutanen Drainagesystems definiert wird. Diese Fistel kommt mit 70% signifikant häufiger bei einer schweren Pankreatitis als bei einer mildereren Form vor [112].

2.4.6. Adenokarzinom des Pankreas

Im Laufe des Lebens ist bei hereditären Pankreatitikern mit einem Adenokarzinom des Pankreas zu rechnen. Es tritt mit einem medianen Alter von 55 Jahren in 5-6% der Fälle auf [1,3,113]. Dabei liegt das kumulative Risiko, im Alter von 50 Jahren ein Karzinom zu erleiden, bei 8-11%, mit 70-75 Jahren bei 23-55% [1,57,58,113]. Das Zeitintervall bis zum Karzinomaufreten bei der PRSS1-Mutation wird nicht signifikant durch die Mutationsvariante beeinflusst [3,113]. Ferner ist ein kumulatives Pankreatektomierisiko von 18% mit 50 Jahren anzunehmen [3]. Wenngleich im HP-Verlauf das pankreatische Inflammationsgeschehen als risikoreich hinsichtlich der Genese eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas ist, kann aufgrund der raren wissenschaftlichen Datenlage nicht allgemein bei allen Mutationstypen von einem basal erhöhten Karzinomrisiko ausgegangen werden, weil die Tumorassoziation lediglich bei der PRSS1-Mutation umfassend analysiert worden ist [1,3,113]. Hamoir et al. zufolge äußert sich bei Vorliegen einer HP-Mutation (PRSS1, CFTR oder SPINK1) ein signifikant häufigeres Karzinomaufreten verglichen mit ICP-Kontrollfällen. Bei Fällen mit CFTR-Mutation fällt ein deutlich höheres Pankreaskarzinomrisiko auf [114]. Durch Mutationsvarianten, die einen ER-Stress induzieren (wie die CPA1-Mutation), ist aufgrund der mutationsbedingten Wirkung auf pankreatische Azinuszellen eine Disposition für ein Adenokarzinom des Pankreas vorhanden [33].

Während Howes et al. zeigen, dass infolge der genetischen Krankheitskausalität hinsichtlich der Vererbung ein identes Pankreaskarzinomrisiko für die maternale und paternale PRSS1-Erbfolge existiert [3], legen Lowenfels et al. bei paternaler Mutationstransmission einen bemerkenswerten Anstieg des kumulativen Pankreaskarzinomrisikos auf rund 75% dar [58]. Bei den HP-Fällen ist abgesehen vom Adenokarzinomrisiko des Pankreas keine erhöhte Tumorzinzidenz (kein höheres Bronchus-, Blasen- oder Kopf-Hals-Karzinomrisiko) oder Mortalität zu verzeichnen [58,115]. HP-PatientInnen sollten keinen Alkohol konsumieren, da ein klarer Zusammenhang zwischen einem starkem Alkoholkonsum und dem Karzinomrisiko belegt ist [116]. Ein Nikotinabusus erhöht das Pankreaskarzinomrisiko, weswegen HP-Fälle zum Nichtrauchen angehalten werden [113,117].

2.5. Diagnostik

Für die hereditäre Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter ist essentiell, dass bei Diagnostik und Therapie die Fachbereiche Gastroenterologie, Kinderchirurgie, Viszeralchirurgie, interventionelle Endoskopie und Radiologie gut zusammenarbeiten, damit das Kind davon profitiert [64,118].

2.5.1. Histologie

Die initiale Phase einer AP, die ödematöse Pankreatitis, kann histologisch nur schwer verifiziert werden. Die früheste eruierebare Alteration im Pankreasgewebe stellt die Trennung der duktaalen Epithelzellen mit Schwellung und konsekutiver Zerstörung der zytoplasmatischen Organellen der pankreatischen Azinuszellen dar. Danach folgt die Nekrose, sodass histopathologisch zwei Formen der Schädigung identifiziert werden: einerseits die Nekrose der Ductusepithelzellen mit akuter periduktaaler Entzündung und andererseits eine perilobuläre Form der Nekrose, vermutlich bedingt durch verringerte Perfusion [66].

Histologisch imponiert die CP mit Fibrose, generiert durch einen früheren Inflamationsprozess, sowie Kalzifikationen, Gangabnormalitäten oder auch einem entzündlichen Infiltrat. Der Wechsel zwischen Stenose und Dilatation ist ebenso möglich wie segmentale Gangdilatationen. Dabei ist das endokrine Pankreas (Insulae pancreaticae) nicht betroffen, wobei es aber eine Hypertrophie im Sinne eines Kompensationsmechanismus erfahren kann [66].

2.5.2. Labor

Diagnostisch valide und beweisend für die AP ist der Anstieg der Pankreasenzyme (Amylase und Lipase) im Serum um zumindest das Dreifache des ULN (upper limit of normal) [1,66]. Am zielführendsten erweist sich hierbei die Lipasekonzentration im Serum, da sie in fast 95% mit der AP-Diagnose stimmig ist. Die Serumamylase zeigt sich im Vergleich nur in 54% treffsicher [119]. Nach dem Akutereignis können die Pankreasenzyme binnen 48-72 Stunden durchaus wieder auf Normalniveau zurückkehren. Zu bedenken ist dabei, dass hohe Amylase-Konzentrationen im Serum ohne ein akutes Entzündungsgeschehen vorkommen können, wie beispielsweise bei PatientInnen mit Zysten. Ein normales Pankreasenzym-Niveau trotz akuter Inflammation ist ferner möglich, falls eine CP vorliegt [66]. Erniedrigte Amylase- und Lipasekonzentrationen im Serum sind daher mit einer Spezifität von 95% als Indiz eines fortgeschrittenen, chronischen Krankheitsverlaufs zu sehen, wobei die Sensitivität bei 30-40% liegt [120,121]. Bei Vorliegen einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz ist in mehr als 50% der Fälle eine reduzierte Lipase-Serumkonzentration eruierebar [121].

Bei manchen PatientInnen mit schwerer Pankreatitis fallen niedrigere Serumkonzentrationen von Calcium und Albumin auf, was ein ungünstiges Prognosezeichen ist [118]. Ebenfalls sind im peripheren Blut Procalcitonin, C-reaktives Protein und die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio bei einer SAP signifikant höher im Gegensatz zu PatientInnen mit einer milden akuten Pankreatitis [122,123]. Auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf deuten LDH (lactate dehydrogenase) und CRP (C-reactive protein) hin. Laut Rau et al. sprechen ein CRP >140mg/l sowie eine LDH >290U/l eher für eine nekrotisierende als eine akute interstitiell-ödematöse Pankreatitis [124]. Ein Hämatokrit von 44% und ein Harnstoff-Anstieg nach 24 Stunden machen einen schweren Verlauf der AP wahrscheinlicher [125]. Auch eine Hyperglykämie mit >125mg/dl Blutglukose gilt als prognostisch ungünstig [126]. Weiters imponiert die Homocystein-Plasmakonzentration bei vorliegender AP signifikant höher, was mit der Inflammation assoziiert zu sein scheint, zumal sich im weiteren Verlauf nach der stattgehabten Pankreatitisattacke eine signifikante Reduktion

dieses Laborparameters verzeichnen lässt. Ebenfalls kann das Serum-Kreatinin im Zuge der AP im Vergleich zum Ausgangsniveau als Nierenauffektion eleviert sein. Im Follow-up zeigt sich nach der Entzündung der Laborparameter wieder rückläufig [123]. Erhöhte C3a-Spiegel sind infolge der frühen Komplementaktivierung bei nekrotisierender Pankreatitis zu erfassen, nicht aber bei ödematöser. Zirkulierende Komponenten des Komplementsystems werden zu Peptiden wie C3a gespalten, die in weiterer Folge lokale und systemische Gewebsschäden bedingen [62,63].

Eine 8-fach erhöhte Konzentration von ALT (Alanin-Aminotransferase) ist im Zuge einer AP mit einer biliären Genese assoziiert (positiv-prädiktiver Wert von 95%) [127]. Bei einer biliären AP zeigt sich die Lipase-Serumkonzentration höher wie bei alkoholischer, medikamenten-induzierter oder idiopathischer AP [128]. Jedoch kann aus der Höhe der Lipase-Auslenkung nicht auf die Schwere der Pankreatitis rückgeschlossen werden [129].

Differentialdiagnostisch ist bei einer Hyperamylasämie ohne gleichzeitige Lipase-Erhöhung bei PatientInnen ohne Hinweis einer pankreatischen oder renalen Krankheit eine Makroamylasämie zu bedenken. Diese harmlose biologische Variation zeigt sich mit deutlich niedrigerer Amylase-Kreatinin-Clearance (Harnuntersuchung). Die makromolekularen Amylase-Komplexe im Serum können durch Polyethylen-Glykol-Präzipitation bestätigt werden [130-132].

Bei Pankreaskarzinom-PatientInnen zeigen sich verglichen mit CP- und Kontrollfällen signifikant höhere Serumspiegel von CRP, IL-6 (Interleukin-6), CEA (carcinoembryonic antigen) und CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9), die mit fortschreitendem Tumorstadium ansteigen. Die Serum-IL-6-Konzentration gilt in dem Kontext als ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der PatientInnen, da IL-6 bei nicht-resezierbaren Tumoren deutlich höher zu verzeichnen ist [133].

2.5.3. Molekulargenetik

Diagnostisch relevant für die HP ist die humangenetische Untersuchung der PatientInnen, wobei verschiedene Methoden möglich sind, wie etwa: direct DNA (deoxyribonucleic acid) sequencing, [1,47], WES (whole exome sequencing) für ein schnelles Gen-Screening, NGS (next generation sequencing) als Variante mit Parallelsequenzierung (mit Sequenzierung des gesamten Genoms und Exons) [18], Realtime PCR (polymerase chain reaction) für bekannte Genloci [73] oder Schmelzkurven-Analysen (auch kombiniert mit direct DNA sequencing zur Bestätigung) [47].

2.5.4. Bildgebung

Die Sonographie ist nach Anamnese und klinischer PatientInnen-Untersuchung als das erste bildgebende Mittel zu favorisieren. Sind neben dem klinischen Verdacht unsichere Zeichen einer Pankreatitis präsent, soll zur Klärung eine EUS (Endosonographie) folgen. Bei unklaren pankreatischen Alterationen in EUS und Sonographie ist eine weiterführende Bildgebung zielbringend, wie CT (Computertomographie, bei Kindern wegen Strahlenbelastung ungeliebt), MRT (Magnetresonanztomographie) und MRCP (Magnetresonanztomographisch-pankreatikographie). Für die Darstellung des Pankreasgangsystems ist dabei die MRCP sinnvoll [64].

Die Radiologie wird für die HP-Diagnose sowie das Komplikationsmonitoring verwendet. Dabei präsentieren die Kinder in der Bildgebung eine Pankreasgangdilatation (in den meisten Fällen ohne erweiterte Seitäste) mit häufig intraduktalen Kalzifikationen sowie eine Parenchymatrophie, wobei letztere in keinem Konnex zur exokrinen oder endokrinen Drüsenfunktion steht [134]. Im pädiatrischen Setting wird weiters für die CP im Gegensatz zur ARP häufiger eine Bildgebung veranlasst [52]. Falls bei Kleinkindern die Querschnittsbildgebungen für die CP-Diagnostik nicht ausreichen, ist die EUS-Durchführung möglich. Die ERCP (endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie) wird zur Therapie und nicht zur Diagnose verwendet. Für die ERCP zeigen

sich Kinder unter 10 Kilogramm als technisch sehr anspruchsvoll. Gleiches gilt für pädiatrisches PatientInnen mit weniger als 15 Kilogramm in Hinsicht auf eine EUS-Durchführung [64,135].

2.5.4.1. Sonographie

Als primäre Bildgebung bei CP im Kindesalter gilt die transabdominelle Sonographie [64], wobei die Sensitivität der Eruierung von Gangalterationen 51% und der Erfassung von pankreatischen Kalzifikationen oder intraduktalen Calculi 45% beträgt [136]. Liegt ein Ductus pancreaticus mit einem Diameter >1,5mm bei Kindern von 1-6 Jahren vor beziehungsweise 1,9mm bei jenen mit 7-12 Jahren oder ein >2,2mm messender bei Juvenilen mit 13-18 Jahren, liegt eine Assoziation mit Pankreatitis-bedingter Organveränderung vor. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen Pankreasgangdurchmesser und Lipasekonzentration im Serum [137]. Der Diameter des Ductus pancreaticus stellt sich bei der CP gegenüber Gesunden weiter dar [137,138]. Der Durchmesser des Corpus pancreatis differiert nicht zwischen CP-Kindern und KontrollpatientInnen [137]. Die diagnostische Genauigkeit der transabdominellen Sonographie ist gut. Duktale Charakteristiken wie Calculi, Kaliberschwankungen, Gang- und Seitastdilatationen sowie weiters parenchymale Alterationen, beispielsweise Zysten, hyperechogene Herde, honeycombing, Kalzifikationen und Lobulation, sind im Rahmen der CP vorfindbar (Rosemont-Kriterien der EUS) [139,140]. Das Ausmaß der sonographisch detektierten Pankreasalterationen steht in Korrelation mit der exokrinen Pankreasfunktion [139]. Zwischen EUS und Sonographie herrscht eine deutliche Übereinstimmung beim Nachweis von Kalzifikationen, bei Pankreasgangveränderungen und bei Zysten ist diese moderat [141].

Eine Limitation der transabdominellen Sonographie ist die Gasüberlagerung, das Pankreas kann daher nur partiell visualisiert werden. Somit ist in mehr als 30% mit unvollständigem Bildmaterial zu rechnen [142]. Laut Sumi et al. kann die Cauda pancreatis nur in 33% vollständig dargestellt werden. Die Einschränkung der Schallbarkeit des Pankreas korreliert mit BMI und Taillenumfang [143]. Bei der Sonographie von Kleinkindern stört abdominelles Gas die Untersuchung nicht, da dieses durch den Schallkopf beiseite gedrückt werden kann [144].

Mit zunehmender CP steigt das Verhältnis des Blutflusses in der Arteria mesenterica superior und im Pankreasparenchym an, weswegen somit der CEUS (contrast-enhanced transabdominal ultrasonography) zur Diagnostik der frühen CP als nicht-invasive sichere Variante herangezogen werden kann [145].

In der Ultraschall-Elastographie korrelieren Fibrosegrad und PEM (pancreatic elastic modulus) signifikant positiv miteinander. Hierbei bestehen vier Fibrorestadien: normal, mild, moderat und schwer. Die Elastographie per transabdomineller Sonographie ergibt sich als eine nicht-invasive, objektive, genaue und reproduzierbare Methode zur Diagnose einer CP [146,147].

2.5.4.2. MRT und MRCP

Im pädiatrischen Setting wird die MRCP als das primäre Schnittbildverfahren zur Abklärung des Gallengangsystems sowie des Ductus pancreaticus verwendet, wobei der Aussagewert dieser Bildgebung per Sekretin-Gabe verbessert wird [52,64,148], indem Hauptpankreasgangsegmente oder Seitäste besser visualisiert werden. Dadurch ist auch die Evaluation der exokrinen Reserve möglich. Bei Fällen mit schwerer CP imponiert eine verminderte Duodenalfüllung. Weiters erfolgt die MRCP ebenso zur Abklärung eines Pancreas divisums [148]. Intraduktale Calculi werden mit einer Sensitivität von 62% und Gangalterationen mit 80% eruiert [99,136]. Neben Abnormitäten des Pankreasgangs werden auch das Ausmaß einer Parenchymatrophie und Pseudozysten in der MRT- beziehungsweise MRCP-Bildgebung ersichtlich [109]. In der MRT/MRCP zeigen sich bei Fällen mit CP ohne exokriner Pankreasinsuffizienz überwiegend fokale Auffälligkeiten, etwa Dilatation oder Striktur des Ductus pancreaticus, Seitenast-Ektasie, Hohlraumbildung, Atrophie,

verringertes Parenchymsignal oder vermindertes arterielles Enhancement [149]. Die Messung der pankreatischen Signalintensität per dynamischer Gadoliniumchelate-MRT unterstützt ferner die Diagnose einer frühen oder milden CP [150]. Die MRCP imponiert mit einer Sensitivität von 91% und Genauigkeit von 92%, was eine äußerst gute Korrelation zwischen MRCP und ERCP widerspiegelt. Dies bedeutet, dass mit der MRCP eine ERCP (zu rein diagnostischen Zwecken) vermieden werden kann [151].

2.5.4.3. Computertomographie

Per CT kann die Schwere einer Pankreatitis akkurater wie per Sonographie festgestellt werden [118]. Durch diese Bildgebung wird die AP in vier Schweregrade kategorisiert: ödematös, serös-exsudativ, hämorrhagisch-nekrotisierend sowie abszedierend. Mittels dynamischer CT kann zum einen das Pankreas selbst und zum anderen das nekrotische vom intakten Pankreasparenchym aufgrund der fehlenden Perfusion abgegrenzt werden [152]. Parenchymkalzifikationen, duktale Alterationen und intraduktale Calculi sind mit einer Sensitivität von 71-88% eruierbar [136].

Auch ist die CT-Untersuchung in der Diagnostik von lokalen Komplikationen bei Kindern mit AP zielführend [153,154]. Flüssigkeitsretentionen können hierbei detektiert werden, wobei nur selten intrapankreatische Flüssigkeit vorkommt, hingegen extrapankreatische Flüssigkeit aber zirka bei jedem zweiten der juvenilen Betroffenen vorliegt. Extrapankreatische Flüssigkeitsansammlungen imponieren oft umfangreich, verringern sich jedoch spontan in bis zu 80% der Fälle [154]. Das colon-cut-off-sign präsentiert sich im Rahmen der AP durch deutliche Dilatation des Kolons und einer abrupten Termination des Gases [91]. Pleuraergüsse, Kolonstenosen, Pseudozysten oder Fisteln als weitere Verlaufskomplikationen können per CT detektiert werden [107,109].

In der MDCT (multidetector computed tomography) liegt das charakteristische bull's-eye-pattern, auch target-sign genannt, infolge von Pankreasgangsteinen in zwei Drittel der HP-PatientInnen vor, wobei dies als Kalzifikation mit dichten peripheren Rändern bei einem strahlendurchlässigen zentralen Kern definiert ist. Duktale Calculi mit zumindest 15mm gelten so als ein bildgebender Hinweis für das Vorliegen einer HP, da in anderen CP-Entitäten die pankreatischen Gangsteine kleiner sind und das bull's-eye-pattern in nur zirka 10% vorkommt [155]. Wird dabei die erste CT binnen eines Jahres nach Symptombeginn durchgeführt, finden sich sehr selten duktale Steine, welche dann aber verkalkt und homogen erscheinen. Liegen jedoch das Symptomaufreten und die Erst-CT-Untersuchung mehr als 25 Monate auseinander, weisen laut Graziani et al. alle HP-Fälle Pankreasgangsteine auf, wobei in 50% das bull's-eye-pattern detektierbar ist [156].

2.5.5. Endosonographie

Die Endosonographie wird gegenüber der ERCP als bevorzugte Diagnosemodalität favorisiert, da sie ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweist [135]. Sie erfolgt im pädiatrischen Setting bei der ERCP in 3% der ARP-Fälle sowie in rund 20% der CP-Kinder [52]. Die Sensitivität der EUS imponiert bei CP-Fällen in den frühen Formen, wo per ERCP keine oder nur sehr minimale Alterationen präsent sind, mit 86%. Sensitivität, Spezifität sowie Genauigkeit der EUS in der CP-Diagnostik liegen bei 80%, 86% und 84%. Folgende Merkmale deuten auf eine CP hin: Zysten, echogene Foci sowie fokale Bereiche verminderter Echogenität innerhalb der Drüse, erhöhte Echogenität der Wand des Ductus pancreaticus, akzentuierte Lobulierung der Drüse, irregulärer oder erweiterter Pankreashauptgangs sowie Seitenastdilatation (Rosemont-Kriterien) [140,157]. Ferner ist die Durchführung einer EUS-FNA (Feinnadelaspiration) zu diagnostischen Zwecken auch bei pädiatrischen PatientInnen sicher, aber selten notwendig [158].

2.5.6. ERCP

Die ERCP gilt nicht als primäre Diagnostikmodalität, sondern wird dann herangezogen, falls eine unzureichende Aussagekraft durch EUS und MRT/MRCP vorliegt [64]. Für frühe Formen der CP liegt die Sensitivität der ERCP bei 50%, sodass oftmals keine oder nur minimale Alterationen bei diesen PatientInnen entdeckt werden und beispielsweise die EUS zielführender erscheint [157]. Schmerzen sind mit etwa 90% die häufigste Indikation für die ERCP-Durchführung zur Therapie mit Drainage. Als typische CP-Befunde zählen in etwa 64% ein dilatierter oder irregulärer Ductus pancreaticus, das Vorhandensein von Pankreasgangsteinen in über 50%, ein Pankreas divisum in zirka 25% oder eine Pankreasgangstriktur in rund 20%. Eine Pankreasgang-Leckage sowie eine Striktur des Ductus choledochus sind mit 5% und 2% seltenere Ergebnisse [107,159,160]. Im Zuge der ERCP kann ein Füllungsdefekt infolge eines Pancreaticolithen im Pankreatogramm zur Darstellung kommen [107]. Laut der Studienarbeit von Kargl et al. imponiert die HP in 67% der pädiatrischen PatientInnen als obstruktive Pankreatitis, sodass therapeutische Konzepte wie ein Stentingprogramm bei diesen HP-Betroffenen veranlasst worden sind [161].

2.6. Aggravierung und Risikofaktoren

Bei der HP liegt neben den bereits vorliegenden (und vermutlich weiteren, aber noch nicht oder noch nicht vollends erforschten) Mutationen ein multifaktorielles Geschehen vor. Dabei wird die Pankreatitis-Pathogenese durch obstruktive oder exogene Risikofaktoren aggraviert, weswegen diese Einflüsse mitentscheidend für den Krankheitsverlauf der betroffenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen sind [52].

2.6.1. Pankreas divisum

Ein Pankreas divisum als angeborene Fusionsanomalie des Pankreas lässt sich in zirka 7% aller Kinder mit Pankreatitis (entsprechend der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung) und bei fast 20% der pädiatrischen PatientInnen mit rezidivierender oder chronischer Pankreatitis feststellen, wobei hier die Erstsymptomatik im Mittel mit einem Alter von 6 Jahren auftritt [52,162,163]. Die Mehrzahl der PatientInnen mit PD (Pankreas divisum) bleibt lebenslang asymptomatisch [164]. Bei Kindern mit dieser kongenitalen Pankreasvariante imponiert kein vermehrtes Auftreten von Mutationen, die mit HP assoziiert sind. Bei juvenilen PD-Fällen liegen sogar deutlich seltener PRSS1-Mutationen vor [52,163]. Nach den Studien von Lin et al. und Agha et al. manifestiert sich bei Frauen verglichen mit Männern frequenter ein PD [163,164]. Die Erstmanifestation zeigt sich, wenn überhaupt, mit rezidivierenden epigastrischen Schmerzepisoden und begleitender Übelkeit inklusive Erbrechen. Die Attacken sind von variabler Dauer, von nur wenigen Tagen bis hin zu etwa zwei Wochen. Bei längerer Zeitspanne ist jedoch ein Gewichtsverlust assoziiert. Überdies stellt sich eine sehr heterogene Häufigkeit der Episoden bei den juvenilen Betroffenen dar, die von monatlich bis einmal alle 18 Monate variiert. Die Zeit von der Erstmanifestation bis zur ersten diagnostischen ERCP umfasst im Mittel fast 6 Jahre, was eine lange Latenz abbildet, weswegen das durchschnittliche Alter bei der Erst-ERCP rund 12 Jahre beträgt [162,164]. Im Verlauf treten laut Neblett et al. bei den Kindern keine Pseudozysten auf. Zudem erscheint eine exokrine Pankreasinsuffizienz eher unwahrscheinlich [162,163].

Der akzessorische Pankreasgang besitzt in 20% eine offensichtliche Öffnung ins Duodenum, ansonsten ist die Papilla duodeni minor meist nur nadellochgroß [160]. Das PD kann in eine komplette und eine inkomplette Variante unterteilt werden. Die AP findet deutlich häufiger bei

PatientInnen mit komplettem PD statt. Die Symptomatik scheint jedoch nicht zwischen beiden PD-Formen zu differieren [165].

2.6.2. Alkoholabusus

Im Unterpunkt 2.4.9. ist bereits die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der Genese eines Adenokarzinom des Pankreas dargelegt worden, hier folgen noch spezifische Ergänzungen. Im pädiatrischen Setting ist Alkohol mit einem Vorkommen von 1% in der ARP und CP als sehr ungewöhnlich anzusehen (abhängig von Alter und sozialer Schicht) [52,166]. Im Gegensatz zu Abstinenz und leichtem Alkoholkonsum besteht eine signifikante Assoziation des schweren oder sehr schweren Trinkverhaltens mit der CP [167]. In der Analyse von Whitcomb et al. stellt sich bei HP-Fällen bei Symptombeginn ein Alkoholkonsum als Umweltrisikofaktor dar. Die Effekte werden infolge der vorliegenden Mutation (etwa PRSS1-PRSS2- oder CLDN2-Genlocus) durch diesen starken exogenen Risikofaktor amplifiziert, wobei aber gerade das Pankreatitisrisiko per CLDN2-Mutation stark angehoben wird [8]. Nach wiederholten AP-Attacken folgt die Fibrose, welche nochmals durch den Alkohol potenziert wird, weil durch die gesteigerte Expression von anti-inflammatorischen Zytokinen durch den Alkoholkonsum Fibrose-assoziierte Gene vermehrt exprimiert werden [168].

Zudem präsentieren sich alle symptomatischen PD-PatientInnen (indifferent, ob komplettes oder inkomplettes PD) mit Alkoholabusus in der Arbeit von Kamisawa et al. mit AP oder CP, was erneut den starken Einfluss dieses exogenen Risikofaktors unterstreicht [165].

2.6.3. Nikotinabusus

Aufgrund des schon im Unterpunkt 2.4.9. erwähnten Zusammenhangs zwischen Tabakkonsum und der möglichen Entwicklung eines Adenokarzinom des Pankreas wird an dieser Stelle diese Assoziation nicht erneut dargebracht.

Bei pädiatrischen Fällen ist Nikotinabusus mit nur 4% bei der ARP und CP nicht als prävalenter exogener Risikofaktor im PatientInnengut anzutreffen (sozial- und altersabhängig) [52,166]. Um das Rauchverhalten zu quantifizieren, wird die Angabe py (pack years) verwendet. Rauchen agiert als unabhängiger und dosisabhängiger Risikofaktor im Rahmen der CP und ARP [167]. Weil Nikotinabusus die Progression der CP beschleunigt, wird zur Nikotinabstinenz geraten [64]. Durch Tabakkonsum erfolgt ein zellulärer Stress, der sich auf die Azinuszellen des Pankreas auswirkt. Infolge der Inflammation wird eine Schädigung mit konsekutiver Fibrosierung bewirkt. Ein reduzierter Pankreasenzymgehalt resultiert als Folge der morphologischen Alteration des exokrinen Pankreas [169]. Zudem bedingt Rauchen eine verringerte Expression und Funktion des CFTR-Gens, sodass die Chloridsekretion in den Epithelzellen der Bronchien gehemmt wird. Dieser erworbene CFTR-Mangel scheint überdies mit der Pathogenese von Tabak-induzierten Erkrankungen wie der chronischen Bronchitis assoziiert zu sein [170].

2.6.4. Langer common-channel

Die pankreatikobiliäre duktale Junktion wird per ERCP erfasst und in zwei Typen differenziert. Typ-I zeichnet sich durch einen langen common-channel (sprich über 5mm) in der Papilla Vateri aus, wohingegen als Typ-II ein kürzerer oder nicht sichtbarer common-channel definiert ist [171]. Laut der Studie von Sterling kann von einer durchschnittlichen Länge des common-channels von 4,4 Millimetern ausgegangen werden [172]. Ein abnorm langer gemeinsamer Verbindungsgang von Pankreas- und Gallengang steht in starkem Zusammenhang mit einem Rückfluss in beide Gangsysteme, was folglich zu Gallengangsdilatation, Cholangitis (inklusive duktaler Calculi) und

rezidivierender Pankreatitis führt [173]. Unter Fällen mit langem gemeinsamen Verbindungsgang zeigt sich in 13% eine AP durch biliopankreatischen Reflux [174]. Ein langer common-channel steht auch in Assoziation mit der Genese eines Gallenblasen- oder Gallengangskarzinoms, das gehäuft mit K-ras-Mutationen auftritt [171,173-175].

2.6.5. Sphinkter-Oddi-Dysfunktion

Weiters gilt ebenso die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion als Kausalität rezidivierender Pankreatitiden oder intermittierender Abdominalschmerzen [162,176-180]. Bei cholezystektomierten Personen kann mit beinahe 50% etwas häufiger als wie bei den Nichtoperierten (31-40%) eine Sphinkter-Dysfunktion per ERCP mit Sphinkter-Oddi-Manometrie eruiert werden [176-178]. Unter Kindern ist die SOD (Sphinkter-Oddi-Dysfunktion) selten. Die führende Klinik, welche bei den juvenilen PatientInnen vorzufinden ist, sind postprandiale Oberbauchschmerzen, die mit Übelkeit und/oder Erbrechen sowie einer Ausstrahlung in den Rücken einhergehen können. Möglich ist dabei auch eine Erhöhung der Leberfunktionsparameter [178,179].

In manchen Fällen mit Postcholezystektomie-Schmerzen stellt sich ein elevierter biliärer und/oder pankreatischer Sphinktertonus dar, was folglich eine Sphinkterotomie indiziert (je nach Klinik nur den dilatierten Sphinkter beziehungsweise dual, falls beide dilatiert sind). Auch der Zugangsweg mit sofortiger dualer Sphinkterotomie besteht. Kinder, welche weniger als 12 Monate symptomatisch sind, sprechen eher auf die interventionelle Behandlung an. Die SOD-Therapie ist wie bei den Adults auch im pädiatrischen Setting effektiv. Jedoch ist mit einer post-ERCP-Pankreatitis-Rate von bis zu 30% zu rechnen [176,178-182].

Die SOD wird nach Hogan und Geenen in drei Subtypen unterteilt. SOD-Typ-I-PatientInnen sind durch biliäre Schmerzen, abnormes Labor (Anstieg von ALT (Aspartat-Aminotransferase) und alkalischer Phosphatase >2fach erhöht, zumindest zwei Mal unabhängig voneinander getestet), Kontrastmittel-Retention nach ERCP von >45 Minuten und Dilatation des Ductus choledochus >12mm charakterisiert. Fälle mit SOD-Typ-II fallen mit ein oder zwei der genannten Kriterien und biliärem Schmerz auf. Bei SOD-Typ-III-Betroffenen liegt der biliäre Schmerztyp ohne fassbaren Befund vor [183]. SOD-Typ-I-PatientInnen werden ohne weitere Diagnostik der Sphinkterotomie zugeführt, was eine langfristige Schmerzfreiheit erbringt [184]. Bei SOD-Typ-II besteht auch ein Benefit durch die endoskopische Sphinkterotomie [184,185]. Vor der Intervention kann jedoch eine Probetherapie mit Botox oder Stenting (für etwa 12 Wochen) erfolgen, wobei bei Erfolg die Sphinkterotomie durchgeführt wird [186,187]. Bei SOD-Typ-III-Fällen wird infolge der fehlenden Schmerzlinderung keine Sphinkterotomie empfohlen [188].

2.7. Abgrenzung zur sekundär bedingten Pankreatitis

Bei rezidivierenden Pankreatitiden wird neben der Eruiierung einer genetischen Kausalität die Abklärung von etwaigen zugrunde liegenden Krankheiten, etwa Stoffwechselerkrankungen wie zystische Fibrose oder metabolische Ursachen wie Hyperkalzämie und Hypertriglyzeridämie empfohlen [64]. Wichtig ist auch die Medikamentenanamnese, Autoimmun Diagnostik und MRCP (zur Feststellung von Ganganomalien, etwa bei Pankreas divisum, Pankreas anulare oder Ansa pancreatica) [52,148,189,190]. Bei präadoleszenten AP-Fällen ohne ein erkennbares Trauma kann simultan in 20% eine systemische Erkrankung oder Autoimmunerkrankung vorliegen [191]. Daher soll bei Kindern und Erwachsenen eine sekundär bedingte Pankreatitis bedacht werden.

2.7.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Während die früh einsetzende ARP (unter 10 Jahren) in enger Assoziation mit einer HP steht, spielen ab etwa dem 12. Lebensjahr häufiger Medikamenteneinnahme, eine CED (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) oder eine Hypertriglyzeridämie eine kausale Rolle [77]. Die aHR (adjusted hazard ratio) zeigt sich bei den CED-PatientInnen fast 3fach höher verglichen mit dem Kontrollkollektiv [192]. Zudem besteht bei CP eine >10fach elevierte Gesamtinzidenz für CED, was signifikant ist. Dabei wird für CD (Crohn's disease) ein deutlich höheres Risiko (aHR von fast 13) im Gegensatz zu UC (ulcerative colitis, aHR von beinahe 3) in einer mehr als 17000 PatientInnen erfassenden Kohorte belegt [193]. Bei vorliegender CD-Erkrankung ist gerade bei einem duodenalen Befall eine besondere Assoziation mit AP gegeben [194]. Im Zuge der CED im pädiatrischen Setting präsentiert sich häufiger bei weiblichem Geschlecht sowie bei einer CED-Krankheitslokalisation im Kolon eine AP, weshalb in Hinsicht auf eine Pankreasschädigung eine Kontrolle der exo- und endokrinen Funktion geraten wird [195]. Schmerzen infolge der CP sind hingegen bei CED-Betroffenen als eine Seltenheit anzusehen, jedoch zeigen sich dennoch frequenter Veränderungen des Ductus pancreaticus sowie eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Als Medikamentennebenwirkung besteht die AP-Induktion, insbesondere bei Azathioprin und 6-Mercaptopurin [194]. Eine Kehrseite der Azathioprin-Wirkung im Zuge der CD-Therapie ist das in fast 5% erfasste AP-Auftreten, wobei bei anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit Azathioprin behandelt werden, deutlich seltener eine AP eruiert worden ist [196]. Zudem gilt Tabakkonsum als bedeutender Risikofaktor für die Azathioprin-bedingte-AP [197]. Auch stellt sich ein Genotyp-abhängiges AP-Risiko unter Azathioprin-Therapie dar: Während Personen mit Wildtyp-Gen (HLA-DQA10*2:01-HLA-DRB1*07:01) ein 0,5% Risiko tragen, steigt dieses bei der heterozygot-mutierten Anlage (rs2647087) auf über 4% und bei homozygoter Mutation auf rund 15% an [198]. Weiters zeigt sich bei 23% der CD- und 21% der UC-Fälle eine toxische Azathioprin-Nebenwirkung, sodass das Absetzen des Medikaments nötig ist [196]. Laut Teich et al. stoppen CED-PatientInnen in 37% die Azathioprin-Einnahme aufgrund der Toxizität, welche sich mit Nausea, Emesis, Fieber sowie peripankreatischer Flüssigkeitsretention präsentiert [197].

2.7.2. Zöliakie/Sprue

Im Zuge der Zöliakie/Sprue gibt es mehr Daten hinsichtlich einer Leberbeteiligung (wie erhöhte Transaminasen, Zeichen einer reaktiven Hepatitis) [199] und einer Immunthyreopathie [200], jedoch ist auch eine Affektion des Pankreas belegt [201-203]. Fast 30% der Adulten und 26% der pädiatrischen Betroffenen weisen eine erhöhte Pankreasamylase und/oder -lipase im Serum auf. Die meisten Parameter übersteigen nicht das 2fache ULN. Die Abdomensonographie liefert keine Pathologie [201]. Laut der Studie von Sadr-Azodi et al. zeigen 1,4% der Zöliakie-Fälle im Verlauf ein Pankreatitis-Ereignis, was verglichen mit der Normalbevölkerung einer RR (risk ratio) von zirka 3,0 entspricht. Die HR (hazard ratio) der Notwendigkeit einer Pankreasenzymtherapie nach der Zöliakie-Diagnose liegt bei 5,3. Das größte Risiko einer nicht-biliären AP verzeichnen dabei Zöliakiefälle, die vor Beginn ihrer fünften Lebensdekade diagnostiziert worden sind [202]. Ferner belegen Patel et al. in ihrer Studienarbeit, dass sowohl die Papillensklerose als auch eine rezidivierende Pankreatitis oder der Verdacht einer SOD mit einer Zöliakie assoziiert sind. Unter PatientInnen mit intermittierenden Abdominalschmerzen und/oder Pankreatitiden liegt in bis zu 7% ursächlich eine glutensensitive Enteropathie zugrunde. Bei diesen Fällen ist manometrisch der Befund einer SOD erhoben worden, additiv sind eine periampulläre Inflammation sowie eine mit der Zöliakie vereinbare Histologie nachgewiesen worden. Während 17% per glutenfreier Ernährung therapiert worden sind, ist in den übrigen Fällen eine Sphinkterotomie oder auch die Verlängerung einer bereits früher erfolgten Papillotomie als Therapie indiziert gewesen [203].

2.7.3. Kollagenosen

2.7.3.1. Systemischer Lupus erythematosus

Pädiatrische PatientInnen mit einem SLE (systemic lupus erythematosus) zeigen etwa 20% eine gastrointestinale Krankheitsmanifestation, die in einem medianen Alter von 11 Jahren erstmalig auftritt. Abdominalschmerz ist dabei in fast 90% der Betroffenen vorzufinden [204], in 2,6-6% durch eine Pankreatitis [204,205]. Sie präsentiert sich in 91% als AP, in den übrigen 9% besteht eine ARP [205]. Wird hingegen der Fokus nicht alleine auf SLE mit rein kindlichem Onset gelegt, ergibt sich eine Pankreatitis-Prävalenz von 0,9% bei SLE, in 0,1% eine Lupus-induzierte CP [206]. Die meisten Pankreatitiden finden unter aktivem SLE statt und zeichnen sich durch die Affektion mehrerer Organsysteme aus [205,206]. Die juvenilen SLE-Pankreatitiker präsentieren verglichen mit Erkrankten ohne Pankreasbeteiligung eine höhere Krankheitsaktivität. Deshalb resultieren signifikant öfter Fieber, Serositis, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Nephritis, akutes Nierenversagen, MAS (macrophage activation syndrome) sowie Tod [205]. Klinisch signifikante MAS-Anzeichen unter SLE-PatientInnen sind Fieber, Hyperferritinämie und Hypertriglyzeridämie [207]. Als ein Indiz der systemischen SLE-Reaktion sind ein erhöhter ANA-Titer (antinuclear antibodies) sowie erniedrigte Komplementfaktoren (C3, C4) als Aktivitätszeichen im Rahmen der Pankreatitis zu erfassen [208]. Die SLE-AP steht mit Hypertriglyzeridämie in Konnex, wobei die Höhe dieses Parameters und das Risiko einer Begleitinfektion mit der AP-Schwere korrelieren. Insgesamt liegt die Mortalität der AP bei SLE bei 33% [206]. Verglichen mit SLE-Adulten führt im Zuge des juvenilen SLE das MAS-Auftreten bei AP zu einer signifikant höheren Mortalität [207]. Der unverzügliche Therapiestart mit Kortikosteroiden ist somit vital [204,208]. Cyclophosphamid als Additivum kann zum Erreichen einer kompletten Remission zielführend sein [204].

2.7.4. Vaskulitiden

2.7.4.1. ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Bei ANCA-assoziierten (antineutrophil cytoplasmic antibody) Vaskulitiden imponiert in 5% eine atypische Krankheitspräsentation, wobei darunter die Pankreatitis mit fast 40% am häufigsten zu finden ist. Dabei fallen diese AAV-PatientInnen (ANCA-associated vasculitis) insofern auch auf, weil sie mit unter 30 oder über 70 Jahren ein eher untypisches Alter aufweisen und diagnostisch eher eine PR3-Antikörper-Positivität (proteinase 3) erbringen. Im klinischen Verlauf erleiden alle untypischen Fälle eine Nierenschädigung. Die richtige Diagnose ist wichtig, zumal die AAV-Fälle gut auf die Standardinduktionstherapie ansprechen [209].

2.7.4.1.a Mikroskopische Polyangiitis

Die MPA (microscopic polyangiitis) als eine Subform der AAV kann sich initial im Rahmen der Erstmanifestation mit einer rasch progressiven Glomerulonephritis sowie einer AP präsentieren, was zum einen mit einer deutlich schwereren Form der Vaskulitis assoziiert ist und zum anderen das heterogene Bild dieser Systemerkrankung darlegt. Unter konservativer Standardtherapie der AP bessert sich bei zugrunde liegender MPA die renale Funktion nicht. Eine klinische Besserung kann nur infolge einer adäquaten Induktionstherapie mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid nach der vorherigen Diagnostik (Positivität der perinukleären ANCA und von Myeloperoxidase-Antikörpern) eintreten. [210]. Eine MPA-Reaktivierung ist unabhängig von der Höhe der ANCA-Titer möglich, also auch falls diese im Krankheitsverlauf bei erneuter klinischer Verschlechterung negativ sind [211].

2.7.4.1.b Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA (granulomatosis with polyangiitis) als weitere AAV kann sich ebenfalls mit Beteiligung des Pankreas präsentieren [212,213]. Bei einer bereits zuvor diagnostizierten GPA kann infolge der Grunderkrankung eine AP mit Abdominalschmerz und Pankreaspseudozysten entstehen, so dass von therapeutischer Seite eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosierung zur Resolution der Pankreatitis sowie der Pseudozystenbildung führt. Somit kann die AP als Reaktivierung einer GPA-bedingten pankreatischen Vaskulitis erachtet werden [212].

Jedoch kann sich eine AP selten als Erstmanifestation einer GPA darstellen, was die endgültige Diagnose dementsprechend verzögern kann und sich konsekutiv ebenfalls auf das Outcome der Betroffenen auswirkt. Infolge der diagnostischen Schwierigkeiten kann sich eine SAP mit einem eventuell schlechten oder sogar infausten Ausgang entwickeln. Nach Ausschuss häufiger AP-Ursachen soll bei Verdacht der vaskulitischen Pankreasaffektion die Diagnose per Immunologie (positive zytoplasmatische ANCA und Proteinase-3-Antikörper), Bildgebung (etwa per CT) sowie Histologie (Biopsie eines betroffenen Organs) bestätigt werden. Dadurch kann ehestmöglich die Therapie eingeleitet werden, bevor es im schlimmsten Fall im Zuge eines progressiven GPA-Verlaufs zu einem Multiorganversagen mit Tod kommt [213].

2.7.4.1.c Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Selten kann auch die EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) mit einer AP infolge einer nekrotisierenden pankreatischen Vaskulitis einhergehen [214].

2.7.4.2. ANCA-negative Vaskulitiden

Im Rahmen der ANCA-negativen Vaskulitiden sei aufgrund der Kindesalter-Thematik besonders auf Vaskulitiden im Kindesalter ein Fokus gelegt.

2.7.4.2.a Kawasaki-Syndrom

Im Rahmen des Kawasaki-Syndroms ist eine Manifestation mit persistierendem Fieber (welches definitionsgemäß schlecht mittels antipyretischer Medikation zu senken ist), bilateraler zervikaler Lymphadenopathie, AP sowie erythematös-makulösem Exanthem am Rumpf bei pädiatrischen PatientInnen möglich. Im Verlauf erscheinen eventuell mukokutane Zeichen, wie eine seröse Konjunktivitis oder eingerissene Lacklippen respektive geschwollene Hände, die endgültig den Verdacht auf das Kawasaki-Syndrom lenken [215]. Jedoch kann auch von Anfang an allein eine AP als einziges Symptom vorliegen [216]. Per Gabe von intravenösen Immunglobulinen, welche die adäquate Therapie darstellen, folgt ein rasches Ansprechen mit konsekutiver Besserung der Klinik. Daher soll das Kawasaki-Syndrom im pädiatrischen Setting als eine Differentialdiagnose der AP bedacht werden [215].

2.7.4.2.b IgA-Vaskulitis

Im pädiatrischen Setting präsentieren Fälle mit einer IgA-Vaskulitis (vormals Purpura Schönlein-Henoch), die als eine Vaskulitis der kleinen Gefäße gilt, abdominelle Krankheitsmanifestationen neben der typischen kutanen Purpura. Bei Kindern, bei denen eine AP als seltene Symptomatik im Rahmen der Erkrankung festgestellt wird, stellt ein akuter Abdominalschmerz die Hauptklinik dar. Zudem klagen fast 70% der Juvenilen über Emesis und beinahe jeder zweite der kleinen Betroffenen weist Meläna auf. Dennoch besteht bei laborchemisch elevierten Pankreasenzymen nur in 15% mittels diffuser Pankreasschwellung ein fassbares sonographisches Korrelat. Nach erfolgter Diagnostik zeigt die Glukokortikoidtherapie ein gutes Ansprechen bei prädominanter gastrointestinaler Symptomatik mit AP. Im Follow-up des juvenilen Kollektivs stellen sich keine erneute Aggravierung dar, auch keine Komplikationen sind aufgetreten. Die alsbaldige Diagnose

und Therapie der IgA-Vaskulitis im Kindesalter ist vital, da sie ein gutes klinisches Outcome der PatientInnen bedingt [217].

2.7.5. Hypertriglyzeridämie

Als Kausalität einer rezidivierenden Pankreatitis kann ferner eine Hypertriglyzeridämie zugrunde liegen, sowohl im pädiatrischen als auch im adulten Bereich [77,218,219]. Dabei besteht eine starke Assoziation zwischen maximalen Triglyzeridspiegeln von >3000 Milligramm pro Deziliter und Triglyzeridbasisspiegeln von >500 Milligramm pro Deziliter mit rezidivierenden Episoden von Pankreatitiden. Auch ein Diabetes mellitus wird häufiger in Zusammenhang damit gesehen [77, 218-220]. PatientInnen mit HTG-AP (Hypertriglyzeridämie-bedingter AP) tragen in den meisten erwachsenen Fällen ebenfalls ein Stoffwechsel-Risikoprofil in sich, wie etwa einen hohen BMI (body mass index) oder eine Steatosis hepatis. Die Betroffenen sind eher männlich und pflegen eine fettreiche Ernährungsweise [220]. Überdies ist das kardiovaskuläre Krankheitsrisiko eleviert [219]. Treten systemische Komplikationen bei Fällen mit Hypertriglyzeridämie auf, existiert dabei ein signifikant gesteigertes Risiko für Ereignisse wie beispielsweise ein akutes Atemnotsyndrom, tiefe Venenthrombosen, eine akute Nierenschädigung oder ein Multiorganversagen [220]. Durch niedrigere Triglyzeridkonzentrationen, am besten <200 Milligramm pro Deziliter, kann signifikant neben dem Pankreatitisrisiko die Höhe der Inzidenzraten von Myokardinfarkten, Herzversagen, akuten Koronarsyndromen und ischämischen Schlaganfällen abgesenkt werden [219]. Daher ist die frühe Diagnose einer HTG-AP samt ihrer prompten Behandlung relevant für das Outcome der Betroffenen [218,221]. Zur Senkung der erhöhten Triglyzeridspiegel im Zuge der Pankreatitis werden zwei Methoden angewendet: einerseits die kontinuierliche intravenöse Infusionstherapie mit Insulin und Heparin und andererseits der Plasmaaustausch. In der therapeutischen Wirkung beider Konzepte imponiert kein Unterschied. Jedoch verursacht die Infusionstherapie weniger medizinische Kosten bei gleicher Effektivität. Im Gegensatz zum Plasmaaustausch bedingt sie zudem auch keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen [221].

2.7.5.1. Familiäres Chylomikronämie-Syndrom

Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom schließt den Apolipoprotein-C2-Mangel und auch den Lipoproteinlipase-Mangel als zwei autosomal-rezessive Erkrankungen ein, die mit Pankreatitiden sowie schwerer Hypertriglyzeridämie in Assoziation stehen [222-227].

Infolge einer APOC2-Mutation (apolipoprotein C2) resultiert ein Apolipoprotein-C2-Mangel, der sich bei homozygoten Fällen mit rezidivierender Pankreatitis und schwerer Hypertriglyzeridämie präsentiert, während bei heterozygoten MutationsträgerInnen eine auf zirka 30-50% reduzierte Apolipoprotein-C2-Aktivität bei normalwertigen Plasma-Triglyzeridkonzentrationen festzustellen ist [222-224]. Somit ist bei heterozygoten APOC2-Varianten nur eine partielle Funktionsstörung des Apolipoprotein-C2, das als Kofaktor der Lipoproteinlipase fungiert, eruierbar. Folglich ist die Clearance der Triglyzeride sowie der Apolipoprotein-C3-reichen Partikel etwas gemindert, was aber zu keiner Alteration der Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen, Apolipoproteinen und Gesamtlipiden bei nüchternen Betroffenen führt [224,225]. Heterozygote MutationsträgerInnen fungieren ferner als KonduktorInnen für das homozygote Krankheitsbild [222-224].

Die autosomal-rezessive Hyperchylomikronämie kann sich auch durch einen Defekt im Enzym Lipoproteinlipase darstellen, die eine Prävalenz von 1/1.000.000 aufweist und somit als orphan-disease gilt. Sie muss als eine Differentialdiagnose bei Pankreatitiden im Neugeborenen- und Säuglingsalter bedacht werden, gerade falls stark erhöhte Plasmatriglyzeride von beispielsweise >4000 Milligramm pro Deziliter oder zusätzliche Manifestationen (wie Hepatosplenomegalie, Meläna, Anämie, Xanthome oder lipämische Retinitis) bei den Kleinen festgestellt werden [225].

Unter einer fettarmen Ernährungsweise, bei welcher maximal 15% der gesamten Kalorien aus Fett bezogen werden, können erneute Pankreatitiden verhindert werden [225-227].

2.7.6. Hypercalcämie

Durch akut induzierte elevierte Calcium-Konzentrationen im Serum steigen in dosisabhängiger Weise auch die Spiegel von Serumamylase sowie TAP an [228], der Calciumgehalt im Gewebe zeigt sich jedoch unverändert. Die Basalproduktion von Pankreassaft, Protein und Amylase stellt sich hingegen signifikant vermindert dar [229]. Die Konzentrationen von TAP im Gewebe sowie Amylase bleiben erhöht, bis dann ebenfalls der TAP-Spiegel im Serum angestiegen ist, was eine fokale Nekrose der Azinuszellen bedingt. Zuvor ist nur eine makroskopische und mikroskopische Ödembildung und eine Leukozyteninfiltration evident gewesen [228]. Zymogen-Granulat reichert sich durch die Hypercalcämie in der Azinuszelle an, ultrastrukturell sind autophagische Vakuolen vorzufinden [229]. Aufgrund der erhöhten Calciumkonzentration in Serum erfolgt eine ektope, verfrühte Aktivierung von Trypsinogen, folglich wird eine Pankreatitis klinisch manifest [228,229].

2.7.6.1. Primärer Hyperparathyreoidismus

Unter den PatientInnen mit primärem Hyperparathyreoidismus ist bei zirka 3% eine Pankreatitis zu verzeichnen, wobei in 45% eine AP und in 35% bereits eine CP vorliegt. Im Serum zeigt sich bei Fällen mit verglichen mit jenen ohne Pankreatitis ein signifikant erhöhter Calciumspiegel. Durch die chirurgische Parathyreoidektomie kann in fast 95% eine Spontanheilung der AP erzielt werden. Bei subakuter oder chronischer Pankreatitis ist in rund 30% mit Pankreatitis-bedingten Komplikationen (wie Pankreasgangstenose oder Diabetes mellitus) zu kämpfen. Da die erhöhte Serum-Calciumkonzentration für die Pankreatitis-Genese kausal erscheint, besteht bei Fällen mit renalem Hyperparathyreoidismus, die niedrige Calcium- bei erhöhten PTH-Serumspiegeln (Parathormon) aufweisen, keine Assoziation mit Pankreatitiden [230]. Die Hypercalcämie infolge eines primären Hyperparathyreoidismus bedingt somit eine AP, ARP beziehungsweise CP, was besonders in der Differentialdiagnostik von nicht-biliärer und nicht-alkoholischer Pankreatitis zu bedenken ist [230,231].

2.7.6.2. Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Ferner gilt die AP als eine äußerst selten auftretende, schwere Komplikation von PatientInnen, welche postoperativ nach einer Nierentransplantation eine Hypercalcämie infolge eines tertiären Hyperparathyreoidismus bei präoperativ vorbestandenem sekundären Hyperparathyreoidismus entwickelt haben [232].

2.7.6.3. Vitamin-D-Intoxikation

Die Eruiierung der 25-OH-Vitamin-D-Serumkonzentration als Marker der Vitamin-D-Versorgung ist bei ARP mit Hypercalcämie unklarer Genese sehr zielführend, um eine eventuelle Vitamin-D-Intoxikation als Kausalität der Pankreatitiden zu identifizieren. So kann beispielsweise eine von Betroffenen eigenmächtig initiierte Vitamin-D-Supplementation ursächlich für die Hypercalcämie sein, weshalb nach Beendigung der Zufuhr keine Pankreatitiden mehr auftreten [233].

2.7.6.4. Exzessive Kalziumzufuhr

Überdies bedingt eine Hypercalcämie infolge einer oralen Supplementation mit Calcium das Auftreten von Pankreatitiden. Therapeutisch ist das Absetzen des Präparats indiziert, wodurch sich die Calcium-Konzentration wieder normalisiert [234].

2.7.6.5. Genetische Beeinflussung der Calciumhomöostase

Neben der FHH, die eine relevante Differentialdiagnose der Hypercalcämie darstellt [44], sind auch genetisch-metabolische Ursachen einer ARP mit elevierter Calciumkonzentration möglich, zum Beispiel infolge einer compound heterozygoten SPINK1- und AP2S1-Genmutation (adaptor protein-2 α 1-subunit). Mittels Cinacalcet-Therapie kann das Wiederauftreten von Pankreatitis-Episoden zufriedenstellend verhindert werden [235]. Wichtig ist eine langfristige Surveillance der PatientInnen, gerade im Kindesalter [64].

2.8. Abgrenzung anderer Differentialdiagnosen

In der Diagnosefindung sind dementsprechend mögliche Differentialdiagnosen abzugrenzen, im pädiatrischen Setting wie auch bei adulten PatientInnen.

2.8.1. Autoimmunpankreatitis

Als Kausalität von ARP und CP gilt auch eine AIP (autoimmune pancreatitis), die in zwei Typen differenziert wird [52,236-238]. Laut Kumar et al. ist im pädiatrischen Setting in nur 3% von einer AIP-Typ-I mit erhöhten IgG4 (immunoglobulin G4) auszugehen [52]. Histologisch ist für die AIP-Typ-I ein dichtes lymphoplasmozytäres Infiltrat, vor allem innerhalb und um die Pankreasgänge, in Kombination mit intra- und interlobulärer Fibrose, Azinusatrophie sowie obliterativer Phlebitis typisch [239]. Zur definitiven Diagnose der beiden AIP-Typen können die ICDC (international consensus diagnostic criteria) herangezogen werden [240]. Die AIP-Typ-II, histologisch durch eine idiopathische gangzentrierte Pankreatitis charakterisiert, steht in Assoziation mit CED, wobei zirka 67% an UC und 33% an CD leiden [236,237,238]. Dabei tritt in ungefähr 20% die AIP früher als die CED in Erscheinung. Die UC geht oftmals mit einer Proktitis einher, die CD mit nicht-stenosierend und nicht-penetrierenden Verläufen. Jedoch wird diesen AIP-Fällen mit CED im Vergleich mit CED-PatientInnen ohne AIP häufiger eine Kolektomie durchgeführt wird [238]. Bei AIP-Typ-II-Betroffenen liegt ein jüngeres Alter bei Erstmanifestation vor, daneben schildern sie häufiger Abdominalschmerzen. Laborchemisch bestehen bei der AIP-Typ-II normale IgG4-Konzentrationen. Ein obstruktiver Ikterus stellt sich bei diesen Personen weniger prävalent dar, was mit einer viel selteneren Schwellung des Pankreaskaputs und einer nicht so frequenten unteren Gallengangsstenose zusammenhängt [237]. In bis zu 30% der beiden AIP-Typen wird (versehentlich) eine Pankreatektomie als Therapie gewählt. Hingegen erfolgt in etwa 60% die Steroidgabe, welche sich (definitionsgemäß) bei allen behandelten PatientInnen effektiv erweist [236,241]. Bei 27-34% der steroidtherapierten AIP-Betroffenen kommt es zu einem Rückfall, im Median nach etwa einem halben Jahr [236,238]. Ein hoher IgG4-Spiegel, extrapankreatische Manifestationen sowie Schmerzen zum Diagnosezeitpunkt sind mit einem Rückfall assoziiert [236]. Ferner kann im AIP-Krankheitsverlauf eine exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz resultieren [236,238,241]. Dabei stehen weibliches Geschlecht, hohes Alter und AIP-Typ-I mit dem Erscheinen der endokrinen Insuffizienz in Zusammenhang. Zudem sei erwähnt, dass die Steroide (beziehungsweise Azathioprin-Therapie bei Steroidabhängigkeit oder Nichtansprechen von Steroiden) jedoch keine Pankreasinsuffizienz zu verhindern vermögen, sodass im Mittel mit 40% exokriner und 30% endokriner Insuffizienz gerechnet werden kann [236,241].

Von pathogenetischer Seite sind bis dato zur AIP aber noch viele Zusammenhänge unklar oder kontrovers [242-249]. Bei AIP-Fällen bestehen laut Frulloni et al. Homologien zum Plasminogen-binding protein von *Helicobacter pylori* als auch zur Ubiquitin-Protein Ligase E3 Komponente n-Recognin 2, wobei letztere in pankreatischen Azinuszellen stark exprimiert wird und Antikörper

gegen ersteres in 95% der Betroffenen feststellbar sind [242]. Hingegen beschreiben Buijs et al. zirka sieben Jahre später, dass bei der Eruiierung von Plasminogen-binding-protein-Antikörpern keine signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnengruppen und Kontrollpersonen vorliegen, weswegen sie auch nicht sinnvoll zur Diagnostik erscheinen [243]. Auch differieren die Th1- und Th2-Zytokinantwort sowie das immunologische B-Zell-Gedächtnis für das Helicobacter-pylori-Plasminogen-binding-protein nicht zwischen IgG4-assoziierten Erkrankungen und den gesunden KontrollprobandInnen. Dies erhärtet, dass das genannte Protein keine Rolle als ein mikrobielles Antigen im Kontext der AIP-Typ-I einnimmt [244]. Signifikante Homologien bestehen zwischen humaner Carboanhydrase-II und der Alpha-Carboanhydrase von Helicobacter pylori. Somit kann eine Helicobacter-pylori-Infektion bei genetisch prädisponierten Personen die Genese einer AIP triggern [245]. Ferner sind ebenfalls Jesnowski et al. von einem Mechanismus mit molekularem Mimikry überzeugt [246]. Zudem spielt auch das Komplementsystem eine Rolle [247-249]. Dabei fungieren die Komplementfaktoren als Biomarker der Krankheitsaktivität, wobei deren Reduktion mit der Krankheitsverschlechterung und die klinische Besserung mit Normalisierung einhergeht [247]. Bei aktiver Autoimmunerkrankung sind erhöhte zirkulierende Immunkomplexe im Serum nachzuweisen [248]. Ferner ist hierbei die Ablagerung der Immunkomplexe an Kollagen-Typ-IV-Basalmembranen der Azini, Pankreas- und Gallengänge charakteristisch für die AIP, wodurch infolge der Immunkomplex-medierten Kaskade die Gewebsdestruktion resultiert [249].

2.8.2. Mukoviszidose

Die Diagnose einer klassischen beziehungsweise typischen Mukoviszidose wird durch Vorliegen von zumindest einem phänotypischen Erkrankungshinweis (wie etwa chronisch sinupulmonale Symptomatik, gastrointestinale sowie nutritiv-bedingte Charakteristika, obstruktive Azoospermie und Salzverlustsyndrom) kombiniert mit erhöhten Schweißchloridwerten (>60 Millimol pro Liter) als Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung gestellt, wobei bei den Erkrankten meist auch zwei krankheitsverursachende CFTR-Mutationen (autosomal-rezessiv oder compound-heterozygot) vorliegen [52,250]. Unter den CFTR-Varianten gelten beispielsweise F508del, G542X, W1282X, N1303K und S549R als schwer, während D1152H, G85E, R334W und I1234V als mild oder variabel kategorisiert werden [52,251]. Überdies können die erkrankten Personen eine exokrine Pankreasinsuffizienz ausbilden [250]. Laut Augarten et al. sind fast 30% pankreassuffizient, was auf den Einfluss einer milden CFTR-Mutation mit ausreichender mRNA-Produktion zum Erhalt der exokrinen Funktion zurückzuführen ist [251]. Mukoviszidose-Fälle mit Pankreassuffizienz zeigen in zirka 14% eine Pankreatitis, während hingegen bei pankreassuffizienten Erkrankten sehr selten oder nie eine AP auftritt [251,252]. Zudem ist im Verlauf die Konversion von der pankreassuffizienten in die pankreassuffiziente Mukoviszidose möglich [251]. Diese Krankheit kann ferner eine schnelle Symptomprogression nehmen oder sich nur mit wenig Progredienz und milder Klinik präsentieren [250,253]. 7% der Bevölkerung weisen seltene CFTR-Mutationen auf, wodurch diese PatientInnen bei Erstdiagnose älter sind, eine etwas bessere Lungenfunktion zeigen, weniger mit Pseudomonas aeruginosa kolonisiert und nicht so oft pankreassuffizient sind. Jedoch ist die Krankheitsschwere sehr variabel, sodass auch rare CFTR-Genvarianten als kausaler Genotyp schwerkranker Mukoviszidose-Betroffenen vorkommen können [254].

2.8.2.1. Atypische Mukoviszidose

Die nicht-klassische oder atypische Mukoviszidose stellt sich mit phänotypischen Hinweisen in zumindest einem Organsystem und einem normalen (<30 Millimol pro Liter) oder grenzwertigen (30-60 Millimol pro Liter) Schweißchloridbefund im Schweißtest dar. Daher sind für die Diagnose der Erkrankung zwei krankheitsverursachende CFTR-Mutationen (Schweißchlorid-unabhängig)

oder der Nachweis einer gestörten CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung hinzuzuziehen [250,252]. Der Phänotyp kann sich neben der Affektion eines einzigen Organs ebenfalls mit einer Multiorganbeteiligung zeigen. Die meisten Fälle mit atypischer Mukoviszidose weisen keine exokrine Pankreasinsuffizienz auf und bringen bei einer Lungensymptomatik eine mildere Klinik zur Darstellung [26,250], zum Beispiel liegen signifikant weniger positive Kulturen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylokokkus aureus* verglichen mit der typischen CF vor [252]. Zudem sind viele PatientInnen mit atypischer CF bei der Erstdiagnose auch älter. Deutlich seltener sind so Mekoniumileus, distales intestinales Obstruktionssyndrom und eine hepatische Involvierung bei der atypischen Mukoviszidose zu erfassen [252].

Ein Begriff, der im Zusammenhang mit der atypischen Mukoviszidose verwendet wird, ist der der CFTR-RD (CFTR-related-disorder). Dies beschreibt eine klinische Entität, welche mit der CFTR-Dysfunktion assoziiert ist und nicht die diagnostischen Kriterien einer Mukoviszidose erfüllt [255]. Hierbei liegt kein positiver Schweißtest vor und von humangenetischer Seite kann keine oder nur eine pathogenetische CFTR-Mutationsvariante eruiert werden [256]. Als CFTR-RD gelten demnach CBAVD (congenital bilateral aplasia of vas deferens), disseminierte Bronchiektasien sowie rezidivierende Pankreatitiden (als ARP und CP), wenn sie mit gestörter CFTR-Funktion einhergehen [29,255]. Wenn eine CFTR-Dysfunktion mit Pankreatitiden (im Sinne der Affektion von nur einem Organ, nämlich dem Pankreas) besteht, kann daher bei Pankreatitikern auch eine ätiologische Klärung sinnvoll sein [255-257]. Zu CFTR-Varianten, welche nicht mit der typischen Mukoviszidose assoziiert sind, sondern mit dem Pankreatitis-Auftreten, zählen D1152H, R117H, R170H, S1235R, R74Q, R75Q, D1270N, L967S und L997F. Diese CFTR-Varianten bedingen einen selektiven Bikarbonatdefekt in der Funktion des CFTR-Anionenkanals, der hinsichtlich der Pankreatitis lokal auf die Bikarbonatsekretion im Pankreas eine Auswirkung hat [29]. So zeigen alle Pankreatitiker mit zumindest einem mutierten CFTR-Allel weiters eine pathologische nasale Potentialdifferenzmessung, was die CFTR-Dysfunktion belegt [258]. Ferner steht auch die PSC (primary sclerosing cholangitis) als Einzelorgan-Manifestation mit einer CFTR-RD in Assoziation, natürlich abhängig je nach Schweißtest, Genotyp und nasaler Potentialdifferenzmessung [259]. Anzumerken in Bezug auf typische und atypische Mukoviszidose sowie CFTR-RD ist, dass auch bei identem Mukoviszidose-Genotyp verschiedene Phänotypen bestehen können [260,261], was zum einen die Heterogenität der Erkrankung erneut darlegt und zum anderen den Gedanken der phänotypischen Beeinflussung durch modifizierende Gene aufkommen lässt [261].

2.8.3. Benigne pankreatische Hyperenzymämie

Die benigne pankreatische Hyperenzymämie, auch als CAPH (chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia) bezeichnet [262,263], stellt sich bei Gesunden ohne jegliche pankreatische Symptomatik dar. Dabei kann die Lipase-Serumkonzentration auf das 1,6-18-Fache des ULN erhöht vorliegen. Auch ist eine gesteigerte Amylasurie eruiert. Jedoch ist der dieser benignen Störung zugrunde liegende Defekt bis dato noch unklar [262]. Zwar sind SPINK1-Mutationen bei rund 10% der CAPH-Betroffenen nachgewiesen worden, doch dies zeigt sich in etwa ähnlich prävalent wie in der Allgemeinbevölkerung [264]. Weiters kann kein Zusammenhang der Hyperenzymämie mit einer Zöliakie belegt werden [263]. Per MRCP ist in 10-57% ein abnormer Pankreasbefund zu erheben [265,266], wobei in bis zu 19% der Fälle ein Pankreas divisum und in 17% mit der CP vereinbare morphologische Alterationen zu eruieren sind. Intrapankreatische kleine zystische Läsionen (unter 1 Zentimeter) liegen zudem bei bis zu fast 30% vor [265,266]. Ferner imponiert die Höhe der Hyperenzymämie bei einem Teil der CAPH-Betroffenen aber sehr variabel, sodass intermittierend sogar eine Normalisation der Pankreasenzym-Konzentrationen festzustellen ist. Deshalb schließen Gullo et al. eine kausale Relation der Hyperenzymämie mit

der Entstehung von pankreatischen Läsionen tendenziell jedoch eher aus [265]. Laut Amodio et al. zeigen sich im mittleren Follow-up von fast 10 Jahren keine Schmerzen und keine AP. Auch per Sekretin-MRCP wird im CAPH-Verlauf ein unveränderter Befund objektiviert, sodass nach initialer Sekretin-stimulierter MRCP ohne Hinweis einer Pankreaserkrankung keine Surveillance zu erwägen ist [267].

3. Begründung der Themenwahl / Zielsetzung / Fragestellung

Wenngleich die Datenlage zur endoskopisch-interventionellen Therapie (Stentingprogramm) bei hereditärer juveniler Pankreatitis rar ist und manche Zentren eine obligate chirurgische Strategie (Puestow-Operation) im Anschluss befürworten, liegen wenig Ergebnisse zum längerfristigen Follow-up vor. Ob beim Kind ein großer chirurgischer Eingriff vorgenommen wird oder nicht, bringt Fragen über Komplikationen und Compliance der jungen Betroffenen (hinblickend auf Diabetes mellitus Typ-IIIc) mit sich. Das Kind soll eine möglichst gute Lebensqualität durch die gewählte Therapie erhalten, wobei eine Operation erst nach dem Wachstumsabschluss günstig erscheint. Allein schon die Verlaufsbeobachtung des kindlichen beziehungsweise adoleszenten Gedeihens unter dem Gesichtspunkt, welche Therapiestrategie adäquat für das Kind mit der HP erachtet wird, ist neben der abnormen Pankreasmorphologie wissenschaftlich interessant.

Wissenschaftliches Interesse gilt weiters dem hohen Pankreaskarzinomrisiko, das zwar bei den juvenilen hereditären Pankreatitisfällen noch kein Thema ist, aber doch als Verlaufskomplikation keinesfalls ignoriert werden sollte. Daher soll in der Surveillance die Aufklärung über Tabak und Nikotin einen fixen Bestandteil einnehmen. Die PatientInnenbildung (wie Information zu Krankheit und Risikofaktoren, Schmerztherapie, adäquate Dosierung der Enzyersatztherapie bei exokriner Insuffizienz, Schulungen und Diätologie bei Diabetes mellitus Typ-IIIc) ist wichtig, da sie das modifizierbare Risiko für Exazerbationen senken kann (Alkohol- und Nikotinkarenz).

Die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist für das Gedeihen der Kinder wichtig. Die Entwicklung der Kinder wird per BMI und Perzentilen evaluiert, damit eine eventuell auftretende exokrine Insuffizienz rechtzeitig erkannt und bei erniedrigter fäkaler ELA-1 (Elastase-1) eine Enzymsubstitution eingeleitet werden kann. Infolge von Inflammation im Krankheitsprozess kann eine SIBO eintreten. Die Malassimilation wirkt sich negativ auf Lebensqualität, Anthropometrie und Ernährungsstatus aus, weshalb eine adäquate Therapie notwendig ist.

Essentiell ist auch das Erkennen einer diabetischen Stoffwechselerkrankung, falls sich eine endokrine Pankreasinsuffizienz im Krankheitsverlauf einstellt.

Die durch die Studie gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, therapeutische Konzepte zur besseren Surveillance und zum Komplikationsverlauf der Kinder mit einer HP zu formulieren, um somit den Betroffenen das bestmögliche Outcome bieten zu können.

4. Erklärung der zentralen Begriffe und Konzepte / related work

Durch die sukzessive Parenchymläsigung des Pankreas aufgrund der genetisch bedingten Inflammation resultiert das Spätstadium der HP mit zuerst exokriner und dann hinzukommender endokriner pankreatischer Drüseninsuffizienz.

4.1. Exokrine Pankreasinsuffizienz im Zuge des Verlaufs der juvenilen chronischen Pankreatitis

In der Beschreibung der Charakteristik der HP ist im Kontext des Krankheitsverlaufs bereits kurz auf die exokrine Pankreasinsuffizienz eingegangen worden. Im Folgenden wird dieses zentrale Thema noch näher betrachtet.

4.1.1. Klinik und Charakteristik

Symptome wie Blähungen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe und Malnutrition sind Hinweise für das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [268]. Weil sich die EPI (exocrine pancreatic insufficiency) erst bei weniger als 10% normaler Lipaseproduktion klinisch bemerkbar macht, tritt diese Symptomatik deutlich später als die Schmerzen auf [269]. Laut Dumasy et al. wird bereits eine Dekade nach Krankheitsbeginn in fast 95% der Pankreatitiker eine EPI festgestellt. Dies ist heterogen, belegt aber doch die individuelle Variabilität in der Abnahme der Pankreasfunktion. Für das Gedeihen im Kleinkindes- und Kindesalter ist die Beachtung einer EPI vital, da selbst bei fehlendem Fettstuhl eine nicht oder unzureichend behandelte Malabsorption weitreichende negative Auswirkungen bedingen kann [1,53,270]. Neben der reduzierten Sekretion von Lipase, welche die Schwere der exokrinen Pankreasinsuffizienz darlegt, ist die duodenale Abgabe von Gallensäuren bei den EPI-Betroffenen vermindert. Ein abnormes Verhältnis von primären zu sekundären Gallensäuren besteht, nämlich höher wie bei Gesunden, was auf die beeinträchtigte Gallensäuretransformation durch die Darmflora zurückzuführen ist. Bei Pankreatitis-Fällen sind laut Humbert et al. Gallensäure-Konzentrationen gefunden worden, die unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration liegen und mit Lipidmalabsorption in Kontext stehen [271]. Ferner zeigen sich infolge einer undiagnostizierten oder suboptimal behandelten EPI bei Pankreatitis-PatientInnen Malnutrition sowie ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen, wobei Mängel an Vitamin A, D und E bei Frauen häufiger als wie bei Männern vorkommen [268].

4.1.1.1. Vitamin A

Unter chronischen Pankreatitikern liegt laut Min et al. in ungefähr 35% ein Vitamin-A-Mangel vor [268]. Besteht bei einem klinischen Verdachtsfall eine Vorgeschichte mit Nachtblindheit, Bitot-Flecken und Ulzeration der Kornea, ist diese Konstellation pathognomisch für einen Vitamin-A-Mangel [272]. Weil das Retinol, die intestinal absorbierte Form von Vitamin-A, wichtig ist für die Phototransduktion, resultiert die Nachtblindheit als frühes Xerophthalmie-Symptom. Die Funktion der Zapfen (Sehen bei Tag) bleibt in den frühen Stadien des Mangels erhalten [273], im weiteren Verlauf wird die Zapfenfunktion sukzessive beeinträchtigt. Verschwommensehen, Augenjucken und Photophobie sind möglich. Die Xerophthalmie infolge des Mangels wird per Schirmer-Test, wo sich eine abnorme Tränenproduktion darstellt, belegt. Ein erniedrigter Vitamin-A-Spiegel im Serum bestätigt laborchemisch die Diagnose des Vitamin-A-Mangels. Relevant ist eine baldige Therapie mittels Supplementation, da die Erblindung folgt, falls diese Mangelsituation weiterhin unbehandelt bleibt [272]. Binnen etwas mehr als einer Woche mit Vitamin-A-Supplementation regeneriert sich die Sehfunktion wieder, wobei sich hier die Funktion der Zapfen rascher wie die der Stäbchen (skotopisches Sehen) erholt [273].

4.1.1.2. Vitamin D

Laut Min et al. besteht bei fast zwei Drittel der chronischen Pankreatitiker ein Vitamin-D-Mangel, wobei bei den PatientInnen eine Osteopenie oder Osteoporose festgestellt und eine signifikant höhere Osteopathie-Rate unter RaucherInnen eruiert worden ist [268,274]. Dreifach so hoch wie

bei Gesunden zeigt sich die Osteoporose-Rate bei PatientInnen mit CP [274]. Hierbei definiert ein T-Score von -2,5 in der Densitometrie die Osteoporose, die ein Risikofaktor für Frakturen ist [194]. Eine verminderte Knochendichte stellt sich häufig bei CP-Fällen dar, selbst wenn diese Personen noch eine suffiziente exokrine Pankreasfunktion vorweisen [275]. Der Schweregrad der CP, auf Basis der ERCP mit Einteilung nach der Cambridge-Klassifikation gemessen, sowie die EPI (per Pankreaselastase im Stuhl bestimmt) korrelieren invers mit dem Vitamin-D-Spiegel und der Knochendichte der CP-PatientInnen. Dies ist pathogenetisch mit inflammationsbedingter Pankreasgewebsdestruktion erklärbar [276,277]. So zeigt die ELA-1 im Stuhl für die Cambridge-Grade I, II und III eine Sensitivität von 14%, 87% und 95% [276]. Mittels ERCP und fäkaler ELA-1 kann daher neben dem Schweregrad der CP je nach Krankheitsverlauf auch das Risiko eines Vitamin-D-Mangels eruiert werden [277].

4.1.1.3. Vitamin E

Etwa 18% der chronischen Pankreatitiker zeigen laborchemisch einen Vitamin-E-Mangel [268]. Befunde einer Vitamin-E-Mangelsituation sind eine sensorisch-ataktische Neuropathie und ein Rückgang der kognitiven Fähigkeiten, welche sich signifikant und rasch durch eine Hochdosis-Vitamin-E-Supplementation bessern [278]. Auch eine Ataxie infolge des Mangels kann unter der Substitution von Vitamin-E wieder verschwinden [279]. Vitamin E reguliert die Produktion von Wasserstoffperoxid in den Mitochondrien. Aufgrund des Vitamin-E-Mangelzustands resultiert die Überproduktion von ROS (reactive oxygen species), die in weiterer Folge zu Gewebsschäden führen. Auch moduliert das fettlösliche Vitamin als Antioxidans zum Beispiel die Expression und Aktivierung von Signaltransduktionswegen [280].

4.1.1.4. Vitamin K

Neben Vitamin D ist auch Vitamin K am Knochenmetabolismus involviert. Die Osteopathie-Rate unter den CP-PatientInnen ist hoch. Ein Vitamin-K-Mangelzustand besteht in rund einem Drittel der CP-Fälle, wobei laut Stigliano et al. bei Männern ein Vitamin-K-Mangel der einzige mit einer Osteoporose assoziierte Risikofaktor ist [281]. Als ein Indikator für den ossären Vitamin-K-Status gilt das Verhältnis zwischen nicht-carboxyliertem zu carboxyliertem Osteocalcin im Serum. Kinder mit schlechterem Vitamin-K-Knochenstatus haben demnach ein bis zu 78fach eleviertes Frakturrisiko [282].

Der Vitamin-K-Mangel bedingt einen Rückgang der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX und X), wodurch es zu spontanen, generalisierten Hämatomen sowie einer verlängerten Prothrombin- und aktivierten Thromboplastinzeit kommt [283,284]. Ferner sind auch Ekchymosen (kleinflächige, fleckige Hautblutungen) möglich, da die gerinnungsfördernde Wirkung durch den Vitaminmangel eingeschränkt ist [285]. Nach Vitamin-K-Supplementation (intravenös) folgt die Normalisierung der Gerinnung sowie die Regredienz der Hämatome [283].

4.1.1.5. Vitamin B12

Das Pankreas ist zudem für die Aufnahme von Vitamin B12 relevant [286-289]. Bei PatientInnen mit EPI kann durch die Pankreasenzymsubstitution die Malabsorption von Vitamin B12 korrigiert werden [286,287], da diese nicht in einer alterierten gastrischen Aktivität des IF (intrinsic-factor) oder einer beeinträchtigten Funktion des intestinalen Rezeptors zur Aufnahme des IF-Vitamin-B12-Komplexes begründet ist [286]. Dabei ist unter den proteolytischen Enzymen laut Toskes et al. und Allen et al. besonders Trypsin für eine adäquate Cobalamin-Absorption nötig, während hingegen Pepsin keine Rolle spielt [287,289]. Vitamin B12 liegt im sauren Magenmilieu fast nur an Haptocorrin gebunden vor. Haptocorrin wird im leicht alkalischen pH-Milieu des Duodenums von den pankreatischen Proteasen aber teilweise abgebaut, sodass Vitamin B12 an IF binden

kann [289]. Allen et al. haben in ihrer Arbeit dargelegt, dass im Rahmen der EPI das Haptocorrin infolge des Pankreasenzymmangels nicht adäquat partiell abgebaut werden kann, weshalb das Cobalamin nicht an den IF gekoppelt und daher auch nicht intestinal absorbiert werden kann. So resultiert eine Vitamin-B12-Malabsorption [288,289]. Der Kontext belegt zudem, dass durch die Neutralisation der Magensäure per Bikarbonat eine Verbesserung der Cobalamin-Malabsorption eintritt, weil bei einem leicht alkalischen pH-Wert der IF teilweise mit Haptocorrin um die Bindung von Vitamin B12 konkurriert [289].

Bei der Eruiierung einer Vitamin-B12-Mangelsituation infolge einer EPI müssen andere Ursachen wie etwa IF-Antikörper, IF-Mangel, SIBO oder auch ileale Erkrankungen differentialdiagnostisch bedacht werden [290].

4.1.2. Diagnostik

Bei Diagnose einer CP soll laut Hoffmeister et al. eine Funktionstestung des Pankreas erfolgen. Auch bei neuen oder progressiven Symptomen, welche mit einer EPI vereinbar sind, wird zur neuerlichen Eruiierung der Pankreasfunktion geraten. In der Klinik wird die fäkale ELA-1 wegen der leichten Durchführbarkeit zur EPI-Diagnostik eingesetzt [64].

4.1.2.1. Laborchemische Hinweise

Laborchemisch kann bei Pankreatitikern bei Albumin, Präalbumin, Retinol-bindendem Protein, Magnesium, Osteocalcin als auch Vitamin A, D und E ein Mangel eruiert werden, was auf einen Malnutritionszustand respektive eine EPI hinweist [276,291-293]. Alternativ zur Stuhlfettanalyse kann weiters eine erniedrigte $\dagger$ -Carotin-Serumkonzentration (mit einer Sensitivität von 58% und Spezifität von 93% bei einem Grenzwert von 47 Mikrogramm pro Deziliter bewertet) als ein spezifischer Indikator für eine Steatorrhoe angesehen werden. Ergebnisse über diesem Cut-off sprechen jedoch nicht gegen eine Steatorrhoe. Wird der Grenzwert auf 100 Mikrogramm pro Deziliter hinaufgesetzt, so stellt der $\dagger$ -Carotin-Spiegel einen guten Suchtest hinsichtlich Fettstuhl dar, da dadurch die Sensitivität auf 88% gestiegen ist [294]. Im Zuge der EPI liegt eine positive Korrelation zwischen der ELA-1 im Stuhl und dem Zinkgehalt in Erythrozyten vor. Verglichen mit Gesunden und Pankreatitis-Betroffenen ohne EPI weisen CP-Fälle mit EPI signifikant niedrigere erythrozytäre Zinkspiegel auf [295]. Laut Dutta et al. besteht bei EPI-Betroffenen eine Reduktion der intestinalen Zinkaufnahme auf die Hälfte. Daneben zeigt sich die renale Zinkausscheidung um bis zu vierfach erhöht, die fäkale Zinkelimination ist bei der fortgeschrittenen chronischen Erkrankung verringert [296]. Der renale Verlust ist einerseits etwa im Rahmen der Osteoporose bei CP und andererseits als Folge einer eventuell bestehenden Hyperglykämie (beginnende Inselzellfunktion beziehungsweise konkomitante endokrine Pankreasinsuffizienz) zu sehen [297,298]. Einen hochsensitiven Test zur Feststellung eines Vitamin-B12-Mangelzustands stellt die Messung von Methylmalonsäure und Homozystein dar (Sensitivität von 98% respektive 96%). Beide Parameter sind bei einem Mangel erhöht. Normale Konzentrationen der beiden Metabolite schließen klinisch einen Cobalamin-Mangel mit Signifikanz aus [299].

4.1.2.2. Stuhluntersuchungen

Die 72-Stunden-Stuhlfettanalyse gilt als Goldstandard zur EPI-Eruiierung, wobei Sensitivität und Spezifität dieser quantitativen Methode bei 50% respektive 100% liegen. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 100% [300]. Als Fettstuhl wird eine tägliche fäkale Fettexkretion von mehr als 7,5 Gramm definiert, wobei die Ausscheidung über 15 Gramm Fett im Stuhl pro Tag eine schwere Steatorrhoe bezeichnet. Für die Messung muss für fünf Tage jeweils 100 Gramm Fett verzehrt werden [293]. Der Säure-Steatokrit als einmalige Stuhlprobe zur Evaluation der Steatorrhoe und

der quantitativen Stuhlfettabschätzung korreliert linear mit der 72-Stunden-Stuhlfettanalyse. Diese Methode zeigt sich klinisch von Nutzen, da Sensitivität und Spezifität bei 100% respektive 95% liegen [301]. Die Bestimmung beim Säure-Steatokrit geht im Vergleich zur 72-Stunden-Stuhlfettanalyse rascher von statten, wobei sie gleichzeitig auch reliabel sowie kostengünstig ist [270,301]. Zur EPI-Diagnose in der Praxis wird der Säure-Steatokrit im deutschsprachigen Raum aber nicht verwendet [64].

Die fäkale ELA-1 weist ferner als reproduzierbarer Parameter eine Spezifität von 90% bei einem Cut-off von 200 Mikrogramm pro Gramm Stuhl auf, zeigt jedoch nur bei schwerer EPI mit 72% eine hohe Sensitivität, während sie mit jeweils unter 20% bei milder sowie moderater Insuffizienz nicht reliabel ist [302]. Gangdilatation, Parenchymatrophie und Pankreaskalzifikation stehen in Korrelation mit einer erniedrigten fäkalen ELA-1. Auch korreliert die ELA-1 im Stuhl positiv mit dem BMI sowie negativ mit dem Säure-Steatokrit. Die fäkale ELA-1 erscheint somit sehr hilfreich zur frühen Eruiierung eines malabsorptiven Zustands bei Pankreatitis-PatientInnen [303]. Jedoch ist die ELA-1 im Stuhl nicht zur Abklärung einer Malabsorption bei operierten Personen valide. Zu bedenken ist, dass die fäkale ELA-1 bei Kindern mit erfolgter Operation stärker erniedrigt ist als bei jenen ohne chirurgische Intervention. Deshalb kann bei diesen PatientInnen schon eine Steatorrhoe präsent sein, auch wenn die Pankreaselastase im Stuhl nur minimal unter der Norm liegt. Bei einer Steatorrhoe von 7g liegt nach dem Regressionsmodell von Bernini et al. ein ELA-1-Wert von 15µg/g im Stuhl vor, bei Pankreasoperierten entspricht dies infolge der schwereren Steatorrhoe jedoch einer fäkalen ELA-1 von 225µg/g [304].

Als Limitation der fäkalen ELA-1 zur EPI-Diagnose ist die Fehleranfälligkeit dieser Bestimmung bei Durchfall zu erwähnen, da durch die Verdünnung ein falsch-positiver Befund folgt [305,306].

4.1.2.3. 13C-Triglyzerid-Atemtest

Für den 13C-Triglyzerid-Atemtest ist laut Wejnarska et al. eine Sensitivität von 42% und Spezifität von 99% eruiert worden, positiv sowie negativ prädiktiver Wert liegen bei 83% respektive 92%. Zur EPI-Evaluierung pädiatrischer Pankreatitis-PatientInnen zeigt sich ein mit dem Goldstandard vergleichbares Ergebnis, wobei der Atemtest aber einfacher durchzuführen ist [300]. Die ELA-1 im Stuhl und der 13C-Triglyzerid-Atemtest korrelieren signifikant miteinander, jedoch ist zur EPI-Abklärung bei operierten Personen der Atemtest der fäkalen ELA-1 vorzuziehen [307].

4.1.2.4. Historische Verfahren

Die direkte Messung der exokrinen Pankreassekretion als invasive Funktionsdiagnostik kann mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test erfolgen (Pankreozymin als Cholezystokinin-Analogon). Diese EPI-Quantifizierungsmethode ist aufwendig, braucht eine nasoduodenale doppelläufige Sonde (Lagerlöf-Sonde zum getrennten Absaugen von Magen- und Duodenalsekret) und ist teuer [64, 308,309]. Der Sekretin-Pankreozymin-Test wird in der Klinik nicht mehr durchgeführt [64].

Ein indirekter historischer Funktionstest des exokrinen Pankreas stellt der PABA-Test dar (p-Aminobenzoesäure), bei dem oral verabreichte N-benzoyl-L-tyrosyl-p-Aminobenzoesäure durch Chymotrypsin in freie PABA gespalten und per 6-Stunden-Urinsammlung quantifiziert wird [310, 311]. Ähnlich verhält sich der Pankreolauryltest, bei dem ein Fluoreszein-Dilaurin-Säureester per os verabreicht, durch pankreasspezifische Arylesterasen gespalten und die Menge des renal in 10 Stunden ausgeschiedenen Fluoreszein (als Korrelat der exokrinen Drüsenfunktion) analysiert wird [312,313].

4.1.2.5. Hinweise anhand interventioneller Befunde

Im Zuge der EUS steht das Vorliegen morphologischer Kriterien (intraduktale Kalzifikationen, die Dilatation des Ductus pancreaticus, hyperechogene Foci mit Schattenbildung) in unabhängiger

sowie signifikanter Assoziation mit einer EPI. Intraduktale Calculi im Pankreashauptgang weisen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% auf eine EPI bei Pankreatitis-Betroffenen hin [314]. Ferner könnte auch durch den Grad der Pankreasfibrose anhand der EUS-gesteuerten Elastographie die EPI-Wahrscheinlichkeit bei Pankreatitis-PatientInnen eruiert werden [315].

4.1.2.6. Assessments hinsichtlich Ernährungsstatus

Handkraft sowie Fett- und Muskelgewebe sind oftmals bei Pankreatitis-Betroffenen reduziert. In vielen CP-Fällen sind Auslenkungen im Vitaminstatus zu finden, weswegen eine Evaluierung der Ernährungssituation inklusive Anthropometrie und Vitaminversorgung förderlich erscheint [316]. Dabei stellt das MUST (malnutrition universal screening tool) ein in drei Kategorien gegliedertes Assessment in Hinsicht auf den Ernährungsstatus dar, das aufgrund der Reliabilität, Einfachheit und der guten Akzeptanz bei PatientInnen im ambulanten Bereich empfohlen wird [317]. In etwa 32% der Pankreatitiker besteht laut MUST ein moderates oder hohes Malnutrisionsrisiko, das mit einem gesteigerten Osteopathie-Risiko und Mangelzuständen bei den fettlöslichen Vitaminen in Verbindung steht [268].

4.1.3. Einflussfaktoren

Hinsichtlich der vorliegenden Thematik der juvenilen chronischen Pankreatitis wird aufgrund der im Erkrankungsverlauf möglichen EPI der Einflussfaktor Pankreatitis nicht nochmals erwähnt.

4.1.3.1. Chronische Darmerkrankungen

Im Rahmen der CED können Autoantikörper gegen die azinösen Zellen des exokrinen Pankreas nachgewiesen werden, wobei diese in zirka 27-40% bei CD-PatientInnen und nur in etwa 4-20% bei UC-Betroffenen zu detektieren sind [318-321]. Jedoch finden sich einzig bei CD-Fällen stark erhöhte Titer der PAB (pancreatic autoantibodies) [318], wobei zwei PAB-Subtypen anhand der Immunoglobulin-Subklassen sowie ihres typischen Färbemusters differenzierbar sind [319]. Die PAB weisen eine Spezifität von 100% hinsichtlich einer CED auf, während ihre Sensitivität aber niedrig ist [320]. PAB gelten laut Seibold et al. als ein spezifischer CD-Marker. Ferner sind unter nicht-erkrankten Familienmitgliedern diese Antikörper nur seltenst nachweisbar [319]. Überdies steht eine PAB-Positivität bei CED-PatientInnen mit keiner gesteigerten Krankheitsaktivität und keinen chirurgischen oder therapeutischen Interventionen in Assoziation [320,321]. Jedoch liegt laut Seibold et al. bei fast 30% der PAB-positiven CD-Betroffenen eine EPI vor, verglichen mit nur 8% der PAB-negativen CD-Fälle, was einen signifikanten Konnex zwischen PAB und EPI darlegt. Unklar jedoch ist bis dato noch, wie hoch die Wahrscheinlichkeit bei Vorliegen von PAB explizit ist, eine EPI im Krankheitsverlauf zu entwickeln [321].

Die exokrine Pankreasfunktion ist pathologisch, falls eine Zottenatrophie vorliegt, wobei hier die Enzymaktivität invers mit der villösen Atrophie bei Zöliakie korreliert. Die ELA-1-Aktivität sinkt so nach einer Glutenbelastung auf unter 200 Mikrogramm pro Gramm Stuhl ab [322]. Neben diesen undiagnostizierten Zöliakie- beziehungsweise Sprue-Fällen ist laut Vujasinovic et al. in 4,4% der Zöliakie-Betroffenen im Krankheitsverlauf eine EPI zu eruieren. Deswegen soll bei anhaltenden gastrointestinalen Symptomen oder bei Malnutrisionsverdacht trotz der strengen Einhaltung einer glutenfreien Ernährung eine EPI abgeklärt werden [323]. Bei Zöliakie-PatientInnen, welche sich glutenfrei ernähren und dabei dennoch an chronischer Diarrhoe leiden, kann in 30% eine EPI festgestellt werden, wodurch sich mittels Enzym-Supplementation die Stuhlfrequenz in 90% der Betroffenen reduziert [324,325]. Relevant zu bedenken ist, dass die Zöliakie respektive Sprue in jedem Alter zu einer EPI führen kann [325].

4.1.3.2. Alkohol- und Tabakkonsum

Da auf Risikofaktoren hinsichtlich der Aggravierung und Chronologie im Verlauf der chronischen juvenilen Pankreatitis bereits eingegangen worden ist, wird an dieser Stelle nur die Assoziation zwischen den beiden Noxen Alkohol und Rauchen mit der EPI erwähnt.

Die EPI steht laut Campbell et al. signifikant mit dem Alkoholabusus als beeinflussende Größe in Assoziation, sodass eine Lebensstilinterventionen mit Minimierung des Alkoholkonsums deshalb einen Benefit bringen kann [326]. Ein Zinkmangel liegt bei etwa einem Viertel der CP-Fälle vor, wobei in 77% der Zinkmangel-PatientInnen eine EPI besteht. Wenngleich ein Zinkmangel unter CP-Fällen verbreitet ist, so ist das Vorhandensein einer EPI laut Vujasinovic et al. nicht mit dem Mangel dieses Spurenelements assoziiert. Ein Zinkmangel steht dabei mit einem Alter über 60 Jahren, Rauchen und der py-Anzahl (pack years) in Zusammenhang [327].

4.1.3.3. Tumorerkrankungen und Bariatrik

In der Genese des duktaalen Pankreaskarzinoms resultiert relativ früh ein Verlust von Fett- und Muskelgewebe. Aufgrund der beeinträchtigten exokrinen Pankreasfunktion wird die Abnahme von Fettgewebe sogar noch gesteigert, weshalb die Pankreasenzym-Gabe zielführend ist, um diesen peripheren Gewebsabbau hintanzuhalten. Dabei sei aber angemerkt, dass ein Fett- und Muskelgewebsschwund zum Diagnosezeitpunkt nicht selten vorkommt, aber dies nicht mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist [328]. Bei Personen mit einem starken Gewichtsverlust (mehr als 10% des Körpergewichts binnen 6 Monaten) bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms zeigt sich infolge der PERT (pancreatic enzyme replacement therapy) ein fassbar längeres Überleben. Weiters erzielt die Pankreasenzym-Gabe auch bei jenen Fällen mit EPI und der Diagnose eines nicht-resektablen Pankreaskarzinoms einen Lebenszeitgewinn im Gegensatz zu denen, die keine PERT erhalten haben [329]. Personen, die eine Gastrektomie aufgrund eines Magenkarzinoms erhalten haben, entwickeln postoperativ alle eine EPI mit einer postprandial erhöhten Cholezystokin-Sekretion und verminderten Gastrin-Konzentration sowie einer spät-postprandialen Reduktion des PP-Spiegels (pancreatic polypeptide). Somit erklärt das die Maldigestion und Gewichtsabnahme nach der totalen Gastrektomie [330], weswegen in Sicht auf das postoperative Outcome der PatientInnen die PERT sinnvoll erscheint [330,331]. Infolge der PERT resultiert eine Verbesserung von Ernährungsstatus und Lebensqualität, wobei hier die ersten drei Monate nach der Gastrektomie relevant sind. Der BMI hingegen zeigt postoperativ zwischen PERT- und Kontrollgruppe laut Catarci et al. keine wirkliche Abweichung, während der nutritive Status jedoch im PERT-Studienarm signifikant besser imponiert [331].

Unter den PatientInnen, bei denen ein Roux-en-Y-Magenbypass durchgeführt worden ist, ist bei 31% nach einem mittleren postoperativen Verlauf von 12 Monaten eine EPI festgestellt worden. Klinisch von Relevanz zeigt sich die EPI-Prävalenz von fast 50% beim distalen RYGB (Roux-en-Y gastric bypass), verglichen mit den rund 20% beim proximalen RYGB, was einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellt. Ferner legen Borbély et al. in ihrer Arbeit dar, dass durch die jeweiligen Schenkellängen keine Beeinflussung der EPI nach dem distalen RYGB vorliegt [332]. Bei morbid-adipösen Personen findet sich vor der Durchführung der SG (sleeve gastrectomy) bei etwa 50% eine EPI, während postoperativ nach drei Monaten eine sehr signifikante Reduktion der EPI-Prävalenz besteht, denn nur mehr 10% weisen eine EPI auf. Somit belegen Akpinar et al. anhand ihrer Studie, dass die SG bei den PatientInnen mit deutlich erhöhtem BMI zur Regeneration der exokrinen Pankreasfunktion führen kann [333].

4.1.3.4. Autoimmunerkrankungen

Bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis findet sich im Vergleich mit der Normalbevölkerung kein vermehrtes EPI-Auftreten, während aber bei simultanem Vorhandensein eines sekundären

Sjögren-Syndroms eine beeinträchtigte exokrine Pankreasfunktion besteht. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe imponieren Sjögren-Syndrom-Betroffene mit signifikant niedrigerer fäkaler ELA-1, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen Personen mit alleinigem Sjögren-Syndrom sowie jenen mit rheumatoider Arthritis und sekundärem Sjögren-Syndrom zu verzeichnen ist [334].

4.1.4. Klinische Relevanz der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Bei PatientInnen mit schwerer EPI ist eine beeinträchtigte Funktion der Gallenblasenentleerung zu verzeichnen, was aber infolge der PERT-Einnahme normalisiert werden kann. Dabei bewirkt CCK (cholecystokin) die Gallenblasenkontraktion, wenn zuvor als Sekretionsreiz intraduodenal Fett gelangt [335]. Durch die EPI liegt eine beeinträchtigte Entleerung der Gallenblase vor, die in einer verringerten CCK-Wirkung begründet ist [335,336], denn die Konzentration von CCK ist im nüchternen Zustand bei Gesunden und EPI-Betroffenen fast ident [335]. Bei EPI-PatientInnen infolge einer CP besteht nüchtern und postprandial ein signifikant höheres Gallenblasenvolumen wie bei gesunden Vergleichspersonen. Die postprandiale Entleerung der Gallenblase steht in Zusammenhang mit dem EPI-Schweregrad und ist dementsprechend verglichen mit Gesunden signifikant reduziert [336]. Bei Menschen ohne EPI imponieren postprandial erhöhte Plasma-Gastrinspiegel, die in einer dosisabhängigen Wirkung zur vermehrten Sekretion und Aktivität der Magenlipase führen. Hingegen stellt sich bei Personen mit EPI diese Gastrin-Wirkung nicht ein, sondern scheint sogar beinahe aufgehoben zu sein, sodass die Magenlipasen nicht für die durch die EPI unzureichend produzierten pankreatischen Lipasen aufkommen können [337].

4.1.4.1. Kardiovaskuläres Risiko und Mortalität

Unter den EPI-PatientInnen ist ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich mit jenen ohne diese pankreatische Insuffizienz zu verzeichnen. Neben bekannten kardiovaskulären Einflussgrößen (wie arterielle Hypertonie und Rauchen) ist weiters unabhängig bei CP-Fällen die EPI (mit höherem Risikoprofil bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus) signifikant mit dem Eintreten kardiovaskulärer Vorkommnisse assoziiert [338]. Hierbei liegt die Mortalität bei rund 11%, wobei die Todesursache in 15% ein akutes kardiovaskuläres Ereignis darstellt. Die EPI wird mit einer HR von 2,5 mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert und gilt daher als ein signifikanter sowie unabhängiger Risikofaktor der Mortalität [339].

4.1.4.2. Intestinale Inflammation

Im Rahmen der Diagnostik mittels fäkaler ELA-1 kann leider nicht zwischen einer (primären) EPI und einem intestinalen Malabsorptionssyndrom mit Schleimhautatrophie differenziert werden. So sind bei PatientInnen mit Zöliakie/Sprue oder sekundären Malabsorptionssyndromen (wie etwa einer Enteropathie bedingt durch Giardiasis oder Kuhmilch) vor adäquater Therapie erniedrigte ELA-1-Befunde im Stuhl vorzufinden, wobei sich diese aber infolge der Therapie mit der dadurch resultierenden villös-mukosalen Regeneration wieder normalisieren. Somit liegt prätherapeutisch keine EPI vor, sondern eine sekundär verursachte verringerte Sekretion des exokrinen Pankreas (oder ein Verdünnungseffekt bei Diarrhoe) [305,306,340].

Aufgrund der exokrinen Drüseninsuffizienz kann eine intestinale Inflammation resultieren, deren Kausalität auf Änderungen des Darmmilieus basiert, weswegen ein Calprotectin-Anstieg möglich ist. Dadurch stehen Diarrhoe und erniedrigte ELA-1-Stuhlbefunde in signifikanter Assoziation mit einer hohen fäkalen Calprotectin-Konzentration [341]. Ferner imponiert die sekundäre Enteritis infolge der CP mit dystrophen mukosalen Alterationen sowie einem erhöhten Vorkommen und einem reduzierten Mitoseindex der Paneth-Körnerzellen. Dies kann in der Folge zu veränderten Verdauungsprozessen (per alterierter enzymatischer Aktivität), lokal geschwächter Immunität,

abnehmender absorptiver Funktion, rascherer Epithelabschilferung sowie zur SIBO-Entwicklung führen. Wichtig ist das Bedenken der SIBO im Rahmen der EPI-Therapie, denn aufgrund der mangelhaften Wirksamkeit der PERT kann eine Dünndarmdekontamination für die betroffenen EPI-PatientInnen zielführend sein. Weiters zeigt sich auch die jejunale Lamina propria mucosae mit einer evidenten oder schütterten lymphoplasmazellulären Infiltration und geringer Menge an Eosinophilen. Gubergrits et al. belegen, dass bei CP-Fällen intestinale Alterationen im Sinn einer chronischen Jejunitis ohne Atrophie vorliegen. Im Dünndarm liegt zudem bei den Betroffenen ein signifikanter Konzentrationsanstieg von IgG und IgA (immunoglobulin G, immunoglobulin A) vor. Ferner zeigt sich das sekretorische IgA ebenfalls eleviert [342].

4.1.4.3. SIBO als Folge intestinaler Inflammation

Unter Personen mit chronischer unspezifischer Diarrhoe (zumindest drei Stuhlgänge pro Tag für eine Dauer von mehr als 4 Wochen) besteht eine SIBO-Prävalenz von fast 50%, wobei für die Diagnostik eine Kultur aus dem Duodenum, der 14C-D-Xylose- oder der Lactulose-Atemtest die möglichen Methoden darstellen [343]. Bei CP-Fällen ist in 15-41% eine SIBO zu verzeichnen [344-347], wobei Parameter wie Alter, Geschlecht, BMI, Pankreasmorphologie und -funktion in keiner Korrelation zum SIBO-Auftreten stehen [344]. Bei Pankreatitis-Fällen, die eine PERT und einen PPI einnehmen, imponiert die SIBO häufiger. Weiters weisen jene Pankreatitis-Fälle mit EPI, deren endokrine Pankreasfunktion insuffizient ist und die, die über Gewichtsverlust klagen, signifikant gehäuft eine Dünndarmfehlbesiedlung auf [345]. Eine SIBO ist bei EPI-PatientInnen prävalenter, was vor allem auf jene mit einer gastroduodenalen Operation zutrifft [348].

Bei Personen mit Dünndarmfehlbesiedlung imponiert im Labor ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel sowie auch eine höhere Folsäure-Konzentration [346]. Infolge der SIBO resultiert eine de-novo-Synthese von Folsäure durch Bakterienspezies im Dünndarm, sodass nach Aufnahme dieses B-Vitamins die Serumkonzentration ansteigt. Der Mensch scheint diese von Bakterien produzierte Folsäure zu verwenden, aber unklar ist dennoch, welche Stellung sie im Kontext zur nutritiven Bedarfsdeckung einnimmt [349]. Als prädiktive Variablen des Eintretens einer SIBO gelten laut der Studie von Lee et al. folgende Faktoren: niedriger Zink-Spiegel, hohe Krankheitsaktivität der Pankreatitis per Mayo-Score, Opiatgebrauch, Albumin-Konzentration und das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Dabei entpuppt sich die Zinkkonzentration als einziger unabhängiger SIBO-Prädiktor [347]. Therapeutisch wird ein ausschließlich im Darmlumen wirksames Antibiotikum (Rifaximin, unterschiedliche Therapieregime, Wirkung nimmt mit Dosierung zu, 1200 Milligramm täglich für mindestens 12 Tage) gegeben, was die Klinik bessert [348,350-353].

Zwischen AP-PatientInnen und Gesunden ist keine signifikante Differenz hinsichtlich des SIBO-Auftretens zu eruieren, wobei jedoch bei den AP-Fällen deutlich höhere Messwerte im Glukose-Atemtest detektiert worden sind. Unter AP-Fällen mit SIBO scheint eine Glukosetoleranzstörung vorzuliegen, was aber in Kontext mit der Hyperglykämie im Zuge einer AP zu sehen ist [354].

Ferner wird bei etwa der Hälfte der PPI-einnehmenden Menschen eine Dünndarmfehlbesiedlung festgestellt, wobei eine SIBO signifikant gehäuft nach langjähriger PPI-Therapie erhoben wird, aber in rund 90% mittels Antibiose eradiziert werden kann. Auch wird eine SIBO bei 25-45% der Reizdarm-Betroffenen als Kausalität der gastrointestinalen Beschwerden festgestellt [355].

4.1.5. Differentialdiagnosen der exokrinen Pankreasinsuffizienz

4.1.5.1. Zollinger-Ellison-Syndrom

Dem ZES (Zollinger-Ellison-syndrome) liegt ein Gastrin-sezernierenden Tumor zugrunde, der zu einer Hypergastrinämie führt, die folglich eine erhöhte Basalproduktion der Magensäure bedingt.

Abdominelle Schmerzen (intermittierend, brennender Charakter) mit epigastrischer Lokalisation, Diarrhoe (welche sich teilweise auch wässrig präsentieren kann) und Steatorrhoe, Emesis (nicht schwallartig und nicht gallig), Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie zählen zum Symptombild der PatientInnen, wobei Kinder als auch Adulte betroffen sein können. Diagnostisch wegweisend ist das Vorfinden von multiplen Ulzerationen im Magen und Duodenum. Ferner sind lineare Ulzera im distalen Ösophagus sowie am gastroösophagealen Übergang möglich. Daher können sich eine verringerte Hämoglobin-Konzentration und ein mikrozytär-hypochromes Bild laborchemisch darstellen. Diagnostisch relevant imponiert der mehr als deutlich erhöhte Serum-Gastrinspiegel (>1000 Pikogramm pro Milliliter). Die Lokalisation des Gastrin-sezernierenden Tumors wird mit bildgebenden Verfahren eruiert, nämlich per CT-Abdomen, Gallium-68-Dotatate-Ganzkörper-PET-CT (Somatostatinrezeptor-PET-CT) sowie Sonographie. Dabei wird auch nach möglichen Metastasen gesucht, welche insbesondere in Lymphknoten und im Leberparenchym vorzufinden sind. Die neuroendokrine Natur lässt sich mittels Punktion von Herden, was per Leberbiopsie oder Zytologie infolge einer Feinnadelpunktion durchgeführt wird, prüfen. Um die gesteigerte Magensäureproduktion zu kontrollieren, wird den ZES-Betroffenen eine Hochdosis-PPI-Therapie verordnet, die das klinische Symptombild aus Bauchschmerzen mit Diarrhoe und Emesis lindert. Ferner ist eine Octreotid-Gabe zur Reduktion der Gastrinsekretion zielführend. Therapeutisch ist der Ausschluss einer multiplen endokrinen Neoplasie für den Krankheitsverlauf wichtig. Eine onkologische Betreuung scheint hinsichtlich der weiterführenden Therapie (abhängig, ob eine Metastasierung vorliegt oder nicht) empfehlenswert [356,357].

4.1.5.2. Maldigestion bei Gallensäureverlust-Syndrom

Bei Kindern mit Kurzdarmsyndrom und persistierender Diarrhoe liegt eine Fettmalabsorption als auch ein erhöhter fäkaler Gallensäureverlust vor, wobei diese Befunde infolge der Reduktion der absorptiven Dünndarmoberfläche sowie der Dysbalance der Darmflora begründet liegen. Somit ist ein verschobenes Verhältnis von primären zu sekundären Gallensäuren ersichtlich, wobei die primären einen Anteil von mehr als 95% der Gesamtgallensäuren ausmachen [358]. Unter jenen Personen, die nach einer Cholezystektomie mit Gallensäure-Malabsorption zu kämpfen haben, stellt sich ein Stuhlgewicht von mehr als 200 Gramm pro Tag sowie eine 3-10fach erhöhte fäkale Gallensäure-Ausscheidung dar. Durch die Cholestyramin-Therapie kann eine rasche Besserung der Klinik erreicht werden [359]. Auch erweist sich die Gallensäure-bindende Therapie bei einer chologen Diarrhoe infolge eines Gallensäureverlustsyndroms bei kollagener Kolitis laut Ung et al. in mehr als 90% mit sehr gutem sowie raschem Ansprechen [360]. Die anti-TNF α -Therapie bei CD-Fällen wirkt sich auch auf die Gallensäure-Reabsorption im Zuge des enterohepatischen Kreislaufs aus. Infolge der CED-Therapie steigen die sekundären Gallensäuren signifikant an, sodass ein höherer Anteil an Serum-Gallensäuren und damit ein physiologisches Verhältnis der Gallensäuren wiederhergestellt wird. So können in diesem Kontext sekundäre Gallensäuren als indirekte Biomarker der reduzierten Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden CED angesehen werden. Dies kann diagnostisch unter Umständen hilfreich sein [361].

4.1.6. Therapie

4.1.6.1. Substitution mit Pankreasenzymen

Infolge der EPI wird die Substitution mit Pankreasenzymen jenen PatientInnen empfohlen, bei denen eine klare Klinik mit schwerer Steatorrhoe (>15 Gramm Fett täglich), Diarrhoe und/oder Gewichtsverlust vorliegt [64,293]. Der Therapieerfolg wird per klinischer Symptomatik überprüft. Eine Gewichtszunahme, ein Rückgang abdominaler Beschwerden sowie ein zufriedenstellender

Vitaminstatus (Retinol-bindendes Protein, Transferrin sowie Präalbumin im Serum als nutritive Parameter) sind eindeutig als positives Therapieansprechen zu bewerten [64,293,326]. Bei allen CP-Fällen mit asymptomatischer Steatorrhoe sowie 52% jener mit symptomatischem Fettstuhl unter laufender PERT ist laut Domínguez-Muñoz et al. ein unzureichender Ernährungsstatus zu erheben [293], sodass die Kontrolle der nutritiven Laborparameter klinisch als sinnvoll erachtet wird [64]. Ferner werden die Pankreasenzyme zur Mahlzeit eingenommen, wobei bei erhaltener Magensäuresekretion die magensaftresistente Darreichungsform vorzuziehen ist. Die Dosierung der PERT soll an die Mahlzeit angepasst werden. Die enzymatische Aktivität der Präparate wird dazu per Lipaseaktivität charakterisiert. Für eine Hauptmahlzeit sind etwa 20.000-40.000 und für Zwischenmahlzeiten 10.000-20.000 Lipaseeinheiten als Richtwert zu sehen. Besteht unter dieser Dosis eine inadäquate Wirksamkeit der Substitution, so wird die initiale Pankreasenzym-Dosierung verdoppelt [64,293]. Bei EPI-PatientInnen mit einem bekannten Diabetes mellitus soll der Blutzuckerspiegel eng kontrolliert werden, falls eine PERT initiiert oder aber die PERT-Dosis gesteigert wird, da es infolge der verbesserten Kohlenhydraten-Absorption zum Auftreten einer Hyperglykämie kommen kann [64].

Ferner gibt es neben den magensaftresistenten Pellets (wie das oft verordnete Kreon®) ebenso ein Präparat pflanzlichen Ursprungs (wie etwa Nortase®), das aus Pilzstämmen gewonnen wird und Säurestabilität sowie hohe lipolytische als auch proteolytische Aktivität aufweist [293,362]. Zorn et al. bestätigen in ihrer Studienarbeit die Wirksamkeit der Rizolipase-PERT [362]. In dieser Hinsicht kann durch die PERT, sowohl tierischen als auch pflanzlichen Ursprungs betrachtet, in 80-96% eine Besserung der Symptomatik verzeichnet werden [326,362]. Auch normalisiert sich infolge der PERT eine eventuell bestehende Vitamin-B12-Malabsorption [363]. Bei zirka 10% der mit Pankreasenzymen therapierten EPI-Betroffenen sistieren die Beschwerden jedoch nicht. Bei diesen Fällen kann eine SIBO als additiver Einflussfaktor objektiviert werden [268].

Der pH-Wert im Duodenum sinkt signifikant bei Vorliegen einer EPI in der späten postprandialen Phase, wobei die zeitgleich eruierte duodenale Säurebelastung nicht erhöht ist, weswegen somit eine Minderung der Bikarbonatproduktion für die resultierende höhere Säurelast im Duodenum ursächlich ist. Laut Regan et al. liegt bei EPI-Fällen ohne PERT in der ersten postprandialen Stunde eine signifikante Minderung der Pepsin-, Säure- und Gesamtsekretionsfunktion vor, wobei nüchtern und in der anderen postprandialen Zeit eine Hypergastrinämie besteht [364]. Bei pankreassuffizienten Personen mit Normochlorhydrie besteht postprandial ein pH-Wert von zirka 6,1 im Duodenum, während dieser bei erhöhter Magensäureproduktion bei 5,5 beziehungsweise bei Hypochlorhydrie bei 6,5 liegt [365]. Hingegen bei schwerer EPI mit bekannter Normo- oder Hyperchlorhydrie fällt der pH-Wert auf teilweise unter 4,0 ab, was aber ein Säureniveau darstellt, wo Pankreasenzyme irreversibel inaktiviert werden [365,366]. Unter einer hochdosierten PPI-Therapie gleichzeitig mit PERT kann somit eine signifikante Besserung der Steatorrhoe erzielt werden. Durch den additiven PPI ist eine niedrigere therapeutische Pankreasenzymdosierung für eine effektive Wirkung notwendig [366]. Infolge der Hochdosis-PPI-Gabe tritt laut Pujahari et al. bereits nach zwei Wochen eine Schmerzlinderung bei chronischer Pankreatitis auf. In 95% der PatientInnen mit einjähriger Omeprazol-PERT-Kombination kann eine Gewichtszunahme objektiviert werden [367]. Hinsichtlich der säurebedingten Inaktivierung der oral eingenommenen PERT kann dabei auch ein Histamin-H2-Rezeptor-Antagonist (wie Cimetidin) als Additivum zur Pankreasenzymtherapie bei EPI-Betroffenen gegeben werden [368].

4.1.6.2. Adaption der Ernährung

Der Großteil der CP-PatientInnen, und zwar mehr als 80%, kommt gut mit einer normalen Kost aus, wobei eine Substitution von Pankreasenzymen erfolgt. Die restlichen 10-15% sind auf orale Ernährungssupplemente angewiesen, um somit ihren Bedarf an Makro- und Mikronährstoffen zu

decken. Malabsorption und konsekutiv Malnutrition sollen verhindert werden [369], weshalb auf eine adäquate PERT geachtet wird. Auch eine reduzierte Kalorienaufnahme durch Schmerzen oder ein Alkoholabusus müssen bedacht werden, da beides zu einem Gewichtsverlust oder/und einem schlechten Ernährungsstatus beitragen kann [64,369]. Ferner ist bei 30-50% der CP-Fälle der Ruheenergieverbrauch erhöht, was nicht außer Acht gelassen werden darf [369].

Neben der PERT soll den Betroffenen eine individuelle Ernährungsberatung in Bezug auf die CP helfen, den Energie- und Vitalstoffbedarf zur Vermeidung einer Katabolie zu decken. So werden den PatientInnen die Alkoholabstinenz und häufige kleinere Mahlzeiten empfohlen [64,369,370]. Zur genügenden Kalorienzufuhr werden 25-30 kcal (Kilokalorien) pro Kilogramm Körpergewicht (je Ernährungszustand auch bis 35 kcal pro Kilogramm Körpergewicht) täglich als adäquat angesehen [370]. Eine Proteinzufuhr von 1,0-1,5 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht wird als ausreichend erachtet [369,370]. Durch Fett können 30% der Gesamtkalorien gedeckt werden, vorausgesetzt dass dies gut toleriert wird [369]. Je nach individueller Verträglichkeit muss bei Fettreduktion die Zufuhr von Kohlenhydraten adaptiert werden [370], wobei sich die Aufnahme von Kohlenhydraten hinsichtlich eines interkurrenten Diabetes mellitus problematisch darstellen kann [369]. Prinzipiell wird jedoch keine Restriktion von Fett angeraten, falls durch die PERT der pankreatische Enzymmangel gut kompensiert wird [370]. Verspüren CP-PatientInnen aber nach Fettzufuhr Beschwerden, können die Symptome partiell mittels fettarmer Ernährungsweise (was einer Fettaufnahme von 0,5 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht täglich entspricht) kontrolliert werden [369]. Allgemein ist die Ernährungsberatung zur selbstständigen Umsetzung der nötigen Empfehlungen einer ausgewogenen Kost laut der Studie von Singh et al. genauso effektiv wie Nahrungsergänzungsmittel, um den Ernährungsstatus aufzubessern [371]. Bei CP-Fällen sollen erst Mikronährstoffe oder fettlösliche Vitamine supplementiert werden, wenn dafür ein klinisches Mangelsymptom auffällig wird [64,369]. Im pädiatrischen Bereich erfolgt jedoch die Indikation zur Substitution etwas großzügiger, und zwar bereits vor dem Auftreten klinischer Defizite [64].

Ferner wird PatientInnen mit CP zu einer ballaststoffarmen Ernährung geraten [369,372], da infolge der ballaststoffreichen Kost einerseits Stuhlmenge und Steatorrhoe zunehmen sowie andererseits ein vermehrtes Auftreten von Flatulenzen auftritt [372]. Eine Reduktion der Aktivität der PERT resultiert durch einen erhöhten Ballaststoffgehalt, da die Fasern die Pankreasenzyme absorbieren und somit zu einer verringerten Aufnahme von Nährstoffen führen [369,372]. Falls der BMI nicht in den adäquaten Bereich angehoben werden kann und weiterhin die Steatorrhoe anhält, kann die Gabe von MCT (medium chain triglycerides) erfolgen [369]. MCT werden ohne Einwirkung von Gallensäuren und Pankreaslipase resorbiert [64,227,369,373]. Sie werden nicht in Chylomikronen eingebaut, weshalb keine Lipoproteinlipase benötigt wird [227]. Mittelkettige Triglyzeride weisen im Vergleich zu den langkettigen eine geringere Energiedichte (8,3 kcal pro Gramm) auf, was in der Energiebilanz eingerechnet werden muss. Auch Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Diarrhoe und Übelkeit können initial auftreten [369].

In etwa 5% der CP-PatientInnen erfolgt die enterale Ernährungstherapie [369]. Die Indikation zur Sondenernährung ist dann gegeben, wenn der betroffene CP-Fall trotz individuell-adaptierter Ernährungsberatung und adäquater PERT nicht genügend Kalorien zu sich nehmen kann oder falls eine Malabsorption beziehungsweise ein Gewichtsverlust persistiert [369,370].

4.2. Endokrine Pankreasinsuffizienz im Zuge des Verlaufs der juvenilen chronischen Pankreatitis

CP-Fälle sollten auf das Eintreten eines Diabetes mellitus Typ-IIIc überwacht werden, besonders falls Einflussfaktoren vorliegen, die mit einem höheren Risiko assoziiert sind (frühe Manifestation

mit kalzifizierender Krankheitsform, lange Krankheitsdauer, erfolgte partielle Pankreatektomie). Wichtig ist das Erkennen der pankreopriven Diabetesgenese [374]. Laut Girish et al. präsentiert sich eine ENPI (endocrine pancreatic insufficiency) unter den PatientInnen mit CP mit höherer Prävalenz, wenn bereits eine EPI vorbesteht [303].

4.2.1. Diagnostik

Hinweisend für eine ENPI gilt dabei ein im Labor über dem ULN liegendes HbA1c (glycosylated hemoglobin) [292]. Nüchtern glukose und HbA1c stellen die initialen Parameter dar, um einen pankreopriven Diabetes mellitus zu eruieren. Zeigt sich hier ein abnormaler Befund, so bedarf dies der weiterführenden standardisierten Evaluation mittels OGTT (oraler Glukosetoleranztest) mit 75 Gramm Glukose [374]. Bei CP-PatientInnen lässt sich sowohl nüchtern als auch nach der Glukosebelastung eine signifikant erniedrigte C-Peptid-Konzentration im Plasma feststellen, was mit einer frühen Inselzell dysfunktion assoziiert ist, auch ohne das Bestehen eines offenkundigen Diabetes mellitus [375]. Bei CP-Fällen kann ferner ein reduzierter Insulinmetabolismus präsent sein, was sich mit erhöhter beziehungsweise mit unveränderter Insulin-Plasmakonzentration bei erniedrigtem C-Peptid-Spiegel darstellt [375]. Im OGTT stellt sich bei CP mit ENPI ein höherer Blutglukose-Spiegel wie bei Gesunden dar [375,376]. Weiters zeigt sich die Glukose-induzierte Glukagon-Suppression bei vorliegender ENPI gemindert. Unter hypoglykämischen Bedingungen besitzen CP-PatientInnen mit pankreoprivem Diabetes mellitus ident wie beim Typ-II-Diabetes mellitus erniedrigte Glucagon-Konzentrationen. Jedoch ist aber in der Hypoglykämie-bedingten Wachstumshormonreaktion bei ENPI keine Alteration zu erheben [376].

Darüber hinaus stellt sich bei CP-Betroffenen mit ENPI der erythrozytäre Zinkgehalt signifikant niedriger als bei Kontrollpersonen dar, wobei der Zinkmangel mit der exokrinen und endokrinen Insuffizienz in Korrelation steht. Unklar bleibt jedoch bis dato, ob eine Supplementation mit Zink bei CP-Fällen einen Benefit bringen kann [295]. Auch können durch den Typ-IIIc-Diabetes ein erniedrigter Selen-Plasmaspiegel sowie eine gesteigerte renale Kupferausscheidung bestehen. Die chronische Hyperglykämie ist mit erhöhter renaler Zinkelimination und Aktivitätsminderung der Superoxiddismutase verbunden [377], sodass der pankreoprive Diabetes mellitus neben der längeren CP-Erkrankungsdauer mit dem Bestehen einer geringeren antioxidativen Kapazität in Assoziation steht [378].

4.2.2. Therapie

PatientInnen mit Diabetes-mellitus-Typ-IIIc benötigen eine spezielle Adaptierung der Ernährung und pharmakologische Therapien. Die Adhärenz hinsichtlich der strikten Glukosekontrolle ist relevant, um Hypoglykämie-Episoden, Malnutrition sowie einen Gewichtsverlust infolge einer Hyperglykämie abzuwenden [64,374,379]. In diesem Kontext bedingt besonders das gesteigerte Hypoglykämierisiko eine erhöhte Letalität [64,380]. In Bezug auf die HP ist laut Dytz et al. bei der Insulintherapie im Durchschnitt von einer Dosis von rund 0,7 IE (internationale Einheiten) pro Kilogramm Körpergewicht auszugehen, wobei bei den Betroffenen eine labile Glukosekontrolle mit hypo- und hyperglykämischen Ereignissen auffällt [380]. Durch eine schlechte metabolische Kontrolle können infolge der ENPI diabetes-assoziierte Spätfolgen, etwa eine nicht-proliferative diabetische Retinopathie oder eine diabetische Polyneuropathie, resultieren [64,380].

4.3. Klassifikation der chronischen Pankreatitis

4.3.1. Cambridge-Klassifikation

Für die Klassifikation der chronischen Pankreatitis mit verschiedenen Untersuchungsmodalitäten sollen Modifikationen der Cambridge-Klassifikation, welche erstmalig 1983 postuliert worden ist, zur Bewertung des Schweregrads der Erkrankung benutzt werden. Hierbei liegen für die ERCP, die Abdomensonographie, die EUS und die CT/MRCP Kriterien zur Bewertung vor. Jeweils fünf Grade werden bei den einzelnen Untersuchungsmethoden differenziert [64,66].

4.3.2. COPPS

Der COPPS (chronic pancreatitis prognosis score) gilt als ein objektives Monitoring-Tool für die Prognoseeinschätzung der chronischen Pankreatitis. Dabei werden drei Stadien, die aufsteigend die Krankheitsschwere anhand eines Punktesystems kategorisieren, differenziert (Tabelle 1). In der Entwicklung dieses Scores sind fünf Parameter involviert, welche jeweils einzeln nach dem COPPS-Schema beurteilt werden: Schmerzsituation mittels NRS (numeric rating scale), HbA1c, CRP, BMI und die Zahl der Thrombozyten. Die berechnete Gesamtpunkteanzahl kann von 5-15 Punkte reichen und gibt das Schwerestadium der CP (A, B oder C) an, wobei hier jedoch mit der Cambridge-Klassifikation kein Zusammenhang eruierbar ist. Laut Beyer et al. steht der COPPS in Korrelation mit den Krankenhauseinweisungen sowie der Spitalsaufenthaltsdauer, weswegen dieser Score eine prognostische Aussage geben kann [381].

Schweregrad per COPPS-Stadien: A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte), C (10-15 Punkte) [381]

COPPS-Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Schmerz per NRS	0-2	3-6	7-10
HbA1c in %	>6,0	5,5-6,0	<5,5
CRP in mg/l	<3,1	3,1-20	>20
BMI in kg/m ²	>25	18-25	<18
Thrombozyten in G/l	150-400	100-150	<100 und >400

Tabelle 1: COPPS-System zur objektiven Prognoseabschätzung der CP

4.4. Therapeutische step-up-Strategie als Behandlungskonzept

Wichtig ist bei der HP im Kindesalter ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn, wobei operative erst bei frustranen konservativen und endoskopisch-interventionellen Strategien erfolgen sollten. Die Schmerzlinderung gelingt gut via Medikation und Intervention [5,52,57,67,161,382-386].

4.4.1. Schmerzmedikation

PatientInnen mit CP klagen in mehr als 90% über Abdominalschmerzen, weswegen ein Konzept zur Schmerzlinderung notwendig erscheint [385]. Empfohlen wird hier die Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema (World Health Organisation), wobei die Dauer der medikamentösen Therapiemaßnahme individuell festgesetzt wird. Bleibt das pharmakologische Ansprechen aber erfolglos, ist eine Reevaluation nötig [64]. Allein mittels Medikation kann laut Shalimar et al. in

mehr als der Hälfte der Fälle eine signifikante Schmerzlinderung erzielt werden [385]. Im Zuge der ARP stellen Paracetamol und Ibuprofen die am häufigsten verwendeten Schmerzmittel dar, während CP-Betroffene eher auf Paracetamol sowie Hydrocodon zurückgreifen [52]. In diesem Kontext ist jedoch bei der Morphin-Einnahme zu bedenken, dass infolge der Disruption des MMC eine bakterielle Translokation mit konsekutiver SIBO eintreten kann [387]. Auch zeigt sich Pregabalin sehr effektiv in Bezug auf die Linderung von Schmerzen, weshalb es als adjuvantes Medikament in der Schmerztherapie der CP Anwendung findet [386].

4.4.2. Antioxidantien

Aufgrund der bis dato (2018 laut Abu-El-Haija et al.) unzureichend evidenzbasierten Datenlage wird die Therapie mit Antioxidantien zur Schmerzlinderung bei CP sowohl im pädiatrischen als auch adulten Setting nicht empfohlen [64,379]. Bei Kindern mit HP ist durch Antioxidantiengabe per os (Methionin, Selen, Vitamin C, E und A) eine signifikante Reduktion der Schmerzepisoden zu verzeichnen, was auf die Besserung von Inflammation und oxidativen Stress zurückzuführen ist [388]. Bei CP-Betroffenen ist eine niedrigere antioxidative Kapazität zu eruieren, welche mit einem höheren Ausmaß an Lipidschädigung und Proteinoxidation korreliert, wobei dies wohl zur CP-Genese beiträgt und somit eine antioxidative (Begleit-)Therapie zielführend erscheint [389]. Bei Pankreatitis-PatientInnen besteht zudem laut Curran et al. im Rahmen der AP eine inverse Korrelation zwischen der Peak-CRP-Konzentration und dem Antioxidantien-Spiegel [390].

Das Antioxidans NAC (N-acetylcysteine) unterbindet die Aktivierung von NF- κ B, wodurch die intrapankreatische Aktivierung des Enzyms Trypsin und die Expression von Zytokinen wie etwa Interleukin-6 inhibiert wird. Die Schädigung der Azinuszellen wird reduziert, was Parameter der AP bessert [391]. Zudem wirken ω -3-Fettsäuren (wie Docosahexaensäure) mit ihrem anti-entzündlichen sowie antioxidativen Potential einer Pankreatitis-Genese entgegen, indem sie die oxidative Degeneration von Lipiden als auch die Myeloperoxidase-Aktivität und die entzündliche Pankreaszellinfiltration hemmen [392,393].

4.4.3. Interventionen

Vielen Interventionen geht eine Planungsbildgebung voraus, um ein Bild zu bekommen, gegen welche Pathologie gekämpft wird. Damit soll das bestmögliche Interventionsergebnis und das bestmögliche Outcome der PatientInnen erreicht werden [394].

4.4.3.1. ESWL

Durch die ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy) werden duktale Pankreascalculi, welche eine Pseudozyste beziehungsweise Fistel unterhalten, Schmerzen infolge einer Abflussstörung des Pankreassekrets bedingen oder Pankreatitisschübe auslösen, durch fokussierte Stoßwellen therapiert [64]. Per extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie können eine signifikante Reduktion des Pankreasgangdiameters sowie ein niedrigeres Schmerzniveau erreicht werden, wobei sogar bei 45% der CP-Fälle laut Brand et al. eine vollständige Schmerzlinderung aufgetreten ist [395]. Die mittlere Steindichte fungiert dabei als signifikanter Prädiktor der ESWL-Wirksamkeit. Calculi mit geringerer Dichte (weniger als +1000,45 Hounsfield units) können effektiver und mit weniger Fragmentierungssitzungen behandelt werden als jene mit höherer [394]. Die Gabe von Sekretin während der ESWL ist nach der ersten Sitzung mit einer signifikant höheren Stein-Clearance im Ductus pancreaticus assoziiert, wobei jedoch bei der chronisch kalzifizierenden Pankreatitis die Anzahl der ESWL-Folgesitzungen mit oder ohne Sekretin-Verabreichung ähnlich ist [396]. Bei der HP wird interventionell häufiger als wie bei anderen chronischen Pankreatitiden mit identem

Krankheitsbeginn eine ESWL wegen der oftmals im Krankheitsverlauf eintretenden intraduktalen Kalzifizierung veranlasst [54,134].

4.4.3.2. ERCP

In 70-82% der HP-PatientInnen erfolgt infolge von Schmerzen bei pathologischem Befund der Pankreatographie und der oft schweren CP-Alterationen die Entscheidung zur Stentingtherapie [397,398]. Durch das interventionelle Management mit teils multiplen ERCPs können kurz- und langfristig mehrheitlich der Schmerz sowie erneute Pankreatitisepisoden gesenkt werden [67, 161,383,397,399]. Neben dem Stenting wird in mehr als 70% eine Sphinkterotomie sowie in fast 50% eine Steinextraktion bei HP-Fällen durchgeführt [398]. Infolge der obstruktiven Pankreatitis, die in zirka zwei Dritteln der Betroffenen auftritt, sind per ERCP Eingriffe wie Sphinkterotomie, Dilatation und Stenting (möglich mit kurzer Dauer oder 1-Jahres-Stentingprogramm) notwendig [161]. Laut den Arbeiten von Dever et al. und Kargl et al. liegt bei HP-PatientInnen das mittlere Alter der ersten therapeutischen ERCP bei 14 Jahren (9-19 Jahren) [161,383].

Eine endoskopische Stentingtherapie des Ductus pancreaticus wird bei einer Abflussstörung, beispielsweise aufgrund von duktalem Pankreascalculi oder auch einer proximalen Stenose des Pankreasgangs, durchgeführt. Die Stenting-Dauer ist jedoch abhängig je Fall sehr individuell, sodass keine einheitlichen Empfehlungen dazu vorliegen [64]. Neben Mono-Pigtail-Plastikstents und gerader Plastikstents ist die Legung von vollständig gecoverten Metallstents möglich, um benigne Strikturen des Ductus pancreaticus zu behandeln [107,400,401]. Die Metallstentlegung ist auch bei Kindern gut machbar, die mittlere Metallstent-Verweildauer beträgt ein halbes Jahr [400]. Bei der CP ist bei distaler Gallengangstenose mit symptomatischen Anzeichen (wie etwa Ikterus, Cholestase oder Cholangitis) die zügige Stentingtherapie indiziert [64,94]. Allerdings sollte ein Stentwechsel spätestens alle drei Monate passieren [64]. Die ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) empfiehlt zur Behandlung der benignen biliären Stenose einen FCSEMS (fully covered self-expandable metal stent) oder mehrere parallele Plastikstents [401]. Das pädiatrische PatientInnenkollektiv mit symptomatischem PD erhält abhängig von der Morphologie (AP oder CP) eine Pankreas-Sphinkterotomie oder endoskopische Interventionen (Stenting des dorsalen Pankreasgangs über die Papilla minor, 1-Jahres-Stentingprogramm mit Zwischenkontrollen für Evaluation oder Stentwechsel) als Therapie [162,163,402]. Bei 90-100% der PD-PatientInnen erfolgt eine Sphinkterotomie der Minor-Papille [159,176]. Auch bei langem common-channel etabliert die endoskopische Sphinkterotomie effektiv und sicher einen adäquaten Abfluss [173].

Leider ist aber in 17% der therapeutischen ERCP-Eingriffe bei CP-Kindern/Adoleszenten mit einer post-ERCP-Komplikation zu rechnen, welche sich in fast 90% als milde oder moderate Pankreatitis und weniger oft als eine Cholangitis darstellt (Prävalenz der post-ERCP-Pankreatitis in einem unselektierten PatientInnengut bei 5%, post-ERCP-Cholangitis bei 1%) [399,403,404]. Somit erscheint in diesem Kontext ein durchgängiger akzessorischer Pankreasgang als weiterer Drainageweg zu fungieren, wobei infolge des verringerten Drucks im Pankreashauptgang eine post-ERCP-Pankreatitis seltener eintritt [405]. Zudem zeigt sich eine post-ERCP-Pankreatitis signifikant weniger oft bei jenen PatientInnen, die 30-60 Minuten präinterventionell rektal 100mg Diclofenac eingeführt bekommen haben. Durch diese Maßnahme wird der postinterventionelle Schmerz auch weniger prävalent [406].

4.4.3.3. EUS-gestützte Drainage

Pankreatische Flüssigkeitsretentionen können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern via EUS-gestützter Drainage therapiert werden [407-411]. Die Intervention erweist sich technisch in 97-100% mit Erfolg, während die klinische Erfolgsrate bei 84-100% liegt [407-410] und dabei bei

der Abszessdrainage mit 80% noch etwas geringer ausfällt [411]. Ein wiederholtes Auftreten von pankreatischen Flüssigkeitsansammlungen ist in 4-18% zu erheben [407,411], wobei bei der Anwendung eines LAMS (lumen-apposing metal stent) im pädiatrischen Bereich laut Costa et al. mit einer jedoch kleinen Fallzahl an pankreatischen Pseudozysten eine komplette Auflösung der drainierten Läsion ohne Wiederauftauchen eruierbar ist [410]. In puncto Komplikationsauftreten sind Differenzen festzustellen: Einerseits zeigen Ramesh et al. bei Kindern weder sofortige noch verspätete Komplikationen [408], andererseits liegt laut Künzli et al. eine mit 20% nicht außer Acht zu lassende Komplikationsrate vor (konservativ und/oder endoskopisch fast alle Fälle zu beheben) [407] und Nabi et al. schildern im pädiatrischen Bereich in zirka einem Drittel das Eintreten eines unerwünschten Ereignisses [409]. In einer Vergleichsstudie von Sadik et al zur EUS-gestützten Drainage ist bei Pseudozysten eine Komplikationsrate von 6% zu erheben, bei Abszessen liegt diese mit 30% signifikant höher [411]. Pankreaspseudozysten an atypischen Lokalisationen (wie mediastinal oder perisplenisch) sind ebenfalls erfolgreich per EUS-gestützter transmuraler Drainage zu versorgen, wobei die Läsion in 91% der Pankreatitis-Betroffenen nach einem Monat zur Resolution gelangt ist [84]. Zystogastrische Plastikstents verbleiben langfristig in situ, um Rezidive zu verhindern [409,412].

Im pädiatrischen Setting, mit einem mittleren Alter von 13 Jahren [409], erweist sich die EUS-geführte Drainage mittels Plastikstents und LAMS als sichere und klinisch effektive Methode zur Therapie von pankreatischen Flüssigkeitsretentionen [408-410]. Bei Kindern und Adulten ist die endoskopische Drainage als Erstbehandlungsmethode (vor dem perkutanen oder chirurgischen Zugang) zu favorisieren [401,407,408,411]. Die Platzierung eines coaxialen Doppel-Pigtailstents in einem LAMS scheint dabei die Sicherheit der EUS-gestützten Drainage von pankreatischen Flüssigkeitsretentionen im Vergleich zur alleinigen LAMS-Anwendung zu verbessern [413].

4.4.3.4. EUS-gezielte Plexus-coeliacus-Blockade

Bei PatientInnen mit chronischem Pankreatitis-Verlauf kann die Durchführung der EUS-gezielten Plexus-coeliacus-Blockade in Allgemeinnarkose zur Schmerztherapie erfolgen [52,64,158,414]. Die EUS-CPB (celiac plexus block) ist bei benigner Situation verlassen. Die Indikation besteht bei infauster Prognose oder inoperablen CP-Fällen. Der Nervenblock erfolgt dabei, falls keine Kontraindikationen bestehen, als bilaterale Injektion [64] mit beispielsweise Bupivacain (20ml 0,75%) und nachfolgend Triamcinolon (40-80mg) [414]. Laut Kumar et al. wird der EUS-CPB in 3% der CP-Fälle zur Schmerzausschaltung im epigastrischen Bereich vorgenommen [52]. Der Truncus coeliacus und die Ganglia coeliaca werden aufgesucht, damit dann eine Nadel (20 oder 22 Gauge) durch die Magenwand in diese Region vorgeschoben werden kann, um die Ganglien oder ansonsten den Bereich vor und lateral des Truncus zu treffen [414]. Im Mittel erhalten die PatientInnen laut der Studie von Sey et al. rund drei EUS-CPB, welche in 3,6% zu nur leichten unerwünschten Ereignissen (wie transienter Diarrhoe, postinterventioneller Orthostase oder periinterventioneller Hypoxie) geführt haben. In fast 80% der CP-Fälle mit stattgehabter erster Plexus-coeliacus-Blockade ist im Median mit einem Ansprechen von 10 Wochen zu rechnen. Schmerzlinderung nach der initialen EUS-CPB und höheres Alter bei der ersten endoskopischen Prozedur stehen in signifikanter Assoziation mit einer weiteren erfolgreichen Blockade [414].

4.4.4. Chirurgie

Keine evidenzbasierten Empfehlungen eines zu favorisierenden Operationsverfahren oder eines Operationsalgorithmus zum operativen Vorgehen bei CP im pädiatrischen Setting bestehen bis dato laut Hoffmeister et al. (aktuelle Leitlinie zur chronischen Pankreatitis) [64].

Bleibt die endoskopische Intervention erfolglos, wird als nächster Therapieschritt der operative Zugang mit offenen chirurgischen Drainageverfahren gewählt [161,382,399]. Im Rahmen der HP sind im Krankheitsverlauf in rund 20% chirurgische Interventionen notwendig, wovon etwa 60% eine Pankreasresektion darstellen. Bei Frauen ist das Intervall bis zum operativen Eingriff im Vergleich zu Männern signifikant kürzer, sodass bei einem Alter von 50 Jahren bei weiblichen Betroffenen von einem kumulativen Resektionsrisiko von 24% auszugehen ist, während jedoch beim männlichen Geschlecht dieses Risiko mit rund 11% deutlich geringer ist. Etwas mehr als ein Drittel der chirurgischen Prozeduren fallen laut Howes et al. auf operative Pankreasdrainage-Verfahren [3]. Dieser Prozentsatz an operativen Interventionen bei HP-PatientInnen wird weiters durch Kargl et al. sowie Ceppa et al. untermauert, welche zu einem ähnlichen Resultat kommen, wobei bei ihnen im Mittel die Notwendigkeit eines chirurgischen Verfahrens bei rund 24% (16,7-32%) liegt [161,398], was ebenso Müllhaupt et al. belegen [53]. Das therapeutische chirurgische Konzept für HP-Betroffene, basierend auf den Indikationen für eine operative Behandlung der CP, erweist sich sicher als auch effektiv [56]. Operative Methoden stellen hierbei unter anderem die Pankreatektomie, totale Pankreatektomie mit autologer Inselzelltransplantation, longitudinale Pankreatikojejunostomie und die Pseudozystendrainage dar [52,382]. Im Kontext des PD erfolgt laut Schneider et al. bei Schmerzen trotz endoskopischer Prozeduren bei weichem Pankreas die Indikation zur Sphinkterplastik, während beim entzündlich veränderten fibrotischen Organ die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion gewählt wird [415]. Ferner ist auch das operative Management von Komplikationen (wie chirurgische Indikation zur Pseudozystendrainage oder lokoregionäre Stenosen) im HP-Krankheitsverlauf zu bedenken [92]. Negativ auf das Outcome der PatientInnen wirkt sich eine niedrige Albuminkonzentration aus, da infolge der gesteigerten operativen Morbidität eine höhere Infektionsrate und ein längerer ICU-Aufenthalt folgen [416].

4.4.4.1. Laterale Pankreatikojejunostomie: Puestow-Gillesby sowie Partington-Rochelle (modifizierte Puestow-Operation)

Die Indikation für eine laterale Pankreatikojejunostomie stellt ein erweiterter Ductus pancreaticus dar, wobei Nealon et al. als Operationsrichtwert eine Dilatation über 7mm stellen [162,417,418]. Im pädiatrischen Setting weisen HP-Fälle klinisch Bauchschmerzen, schlechtes Gedeihen sowie einen pankreatisch-bedingten Pleuraerguss oder Aszites auf, weswegen die Entscheidung zur duktalem Dekompression getroffen wird [384]. Kinder mit juveniler chronischer Pankreatitis werden im Mittel etwa mit 8 Jahren operiert [384,418]. Vor allem bei obstruktiver Pankreatitis zeigt sich die Chirurgie mit 75% Schmerzlinderung verglichen mit etwa einem Drittel bei den endoskopischen Eingriffen laut Cahen et al. effektiver, was sich mit einer signifikanten Reduktion des Izbicki-Schmerz-Scores und des Gesundheitsstatus darlegt [419]. Die modifizierte Puestow-Operation als laterales Pankreatikojejunostomie-Verfahren imponiert sicher [418,420]. Sie führt auch bei Kindern mit komplizierter HP zur Verbesserung der Pankreasfunktion sowie konsekutiv zu besserer Lebensqualität [384]. Ferner steigt die Perzentile des Körpergewichts postoperativ mit guter Tendenz in Richtung Normbereich. Von chirurgischer Seite gesehen bringt die direkte Lokalisation des Ductus pancreaticus bei der lateralen/longitudinalen Pankreatikojejunostomie weniger Morbidität mit sich verglichen mit jenen Fällen, welche einer Lokalisierung per distaler Pankreatektomie unterzogen werden [384]. Falls simultan eine Pankreaspseudozyste vorliegt, ist ein kombiniertes Verfahren (laterale Pankreatikojejunostomie mit Pseudozystendrainage) nicht notwendig, da die laterale Pankreatikojejunostomie laut Nealon et al. ausreicht. In 90% der Fälle kann so eine langfristige Schmerzlinderung erzielt werden, wobei in weniger als 1% eine assoziierte Pseudozyste wiederauftritt [417]. Neben dem primären Step-up-Ansatz mit Stenting und Chirurgie existiert ein anderes Therapieprotokoll, das nach bereits erfolgreicher ERCP- und

Stentingtherapie die Puestow-Operation obligat zur duktafen Dekompression vorsieht, womit laut Ford et al. eine gute mittelfristige Schmerzkontrolle erreicht werden kann [420].

4.4.4.2. Totale Pankreatektomie mit autologer Inselzelltransplantation

Obwohl die totale Pankreatektomie ein umfangreicher Eingriff ist, hat sich diese Operation in Hinsicht auf die Schmerzlinderung als sehr wirksam gezeigt, zumal in der Kombination mit einer autologen Inselzelltransplantation (in die Pfortader infundiert) eine Senkung der zu spritzenden Insulinmenge verzeichnet werden kann beziehungsweise so der postoperative Diabetes mellitus Typ-IIIc sogar damit komplett verhinderbar ist [421,422]. Die TP-IAT (total pancreatectomy with islet autotransplantation) ist durch den bestmöglichen Erhalt der Betazellmasse und konsekutiv damit auch der Insulinsekretionskapazität effektiv und als Operationsmethode sicher [422]. Eine Korrelation der Inselzell-Menge mit dem HbA1c und C-Peptid besteht, sodass präoperativ das spezifische Risiko eines pankreopriven Diabetes abgeschätzt und gegen den Mehrgewinn an Schmerzkontrolle infolge der Operation abgewogen werden kann [423]. Im Rahmen der TP-IAT steigen pädiatrische Betroffene besser aus, da bei ihnen die Ausbeute an Inselzellen signifikant höher wie bei Adulten liegt. Kinder sind postoperativ nach drei Jahren in mehr als 50% auf kein exogenes Insulin angewiesen und bei 25% liegt eine partielle Funktion der Inselzellen vor, was mit Signifikanz von erwachsenen Operierten (25% Insulin-unabhängig sowie etwa ein Drittel mit teilweiser Betazellfunktion) differiert [424,425]. Unter präadoleszenten Kindern (unter 13 Jahren) ist eine mit fast 70% viel höhere Wahrscheinlichkeit der Insulin-Unabhängigkeit gegeben als wie bei Adoleszenten, die in etwa 40% keine exogene Insulingabe benötigen. So erreicht das Kind umso mehr an Benefit, je früher eine notwendige TP-IAT in Betracht gezogen wird [425,426]. In 85-94% der TP-IAT-Fälle ist Linderung der pankreatischen Schmerzen laut Chinnakotla et al. und Sutherland et al. zu erheben [424,425]. Ein PD, eine präoperativ bestehende Adipositas Grad I-III, eine stattgehabte Whipple-Resektion und multiples Stenting gelten ferner als riskante Einflussgrößen für das Auftreten von postoperativen Pankreasschmerzen. PatientInnenoutcome und Inselzellmasse stehen in positiver Korrelation miteinander, sodass dosisabhängig mit einer höheren Transplantfunktion ein niedrigeres Risiko eines Betazelltransplant-Versagens eintritt [424,425]. Standardmäßig wird in den ersten drei postoperativen Monaten Insulin bei TP-IAT-Fällen gespritzt, um eine euglykämie Homöostase zu bezwecken. Dies soll Stresseinfluss auf die transplantierten Betazellen abwenden und schafft optimale Bedingungen, damit die Transplante rasch ihre Funktion bestens erfüllen können [424,427]. Dadurch ist in 90% der Operierten ein positives C-Peptid und in etwas mehr als 80% ein HbA1c <7% zu verzeichnen. Infolge einer Blutung ist in rund 16% eine Reoperation nötig, wobei mit 1,2% ein infauster Verlauf mit Tod während des Spitalsaufenthalts besteht [408]. Wird die TP-IAT frühzeitig durchgeführt, kann das Karzinomrisiko abgewendet werden. Auch bleibt die Inselzellfunktion durch weniger Fibrosierung und Funktionsverlust bei kürzerer Inflammationsexposition besser erhalten [426,428,429]. Unter PatientInnen mit TP-IAT ohne Insulinabhängigkeit treten laut Lin et al. spontane Hypoglykämien in der Hälfte der Fälle ein, wobei dieses Risiko durch kleine sowie häufige Mahlzeiten gesenkt wird. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist aber bis dato noch unklar [430].

4.4.4.3. Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion: Operation nach Beger und Operation nach Frey

Die Operation nach Beger (Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion) sowie die Operation nach Frey (limitierte Pankreaskopfresektion mit lateraler Pankreatikojejunostomie) kennzeichnen Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektionen im Zuge der CP. Das Frey-Konzept beinhaltet dabei ein nicht so massives Resektionsausmaß, weil der Processus uncinatus belassen und das Pankreas nicht oberhalb der Pfortader durchtrennt wird [431]. Beide Operationsverfahren zeigen

sich hinsichtlich der Schmerzkontrolle als äußerst effektiv. Weiters differiert auch das Auftreten einer EPI oder ENPI zwischen Beger- und Frey-Prozedur sowohl kurz- als auch langfristig nicht, sodass von keiner Funktionsverschlechterung infolge der Chirurgie ausgegangen werden kann. In Hinsicht auf Mortalität und Morbidität bestehen ebenso keine Unterschiede, weswegen beide Konzepte als gleich sicher gelten [431,432]. Laut Rollins et al. beweist sich die Operation nach Frey vor allem im pädiatrischen Bereich nach zuvor frustanem konservativem CP-Management sehr zielführend, da sie möglicherweise eine rezidivierende Pankreaskopf-Erkrankung verhindert [433]. Für Fälle mit juveniler chronischer Pankreatitis mit PD sowie einer Pankreasgangdilatation scheint das Frey-Verfahren ebenfalls als gute Strategie, weil mit der Resektion des fibrotischen Pankreaskaputgewebes auch der vermutliche Mittelpunkt der Schmerzen beseitigt ist [434].

4.4.5. Zukunft

Aufgrund der Kalzium-abhängigen Trypsin-Regulation haben Morinville et al. im Kontext der HP den Kalziumkanalblocker Amlodipin untersucht. Zwar haben alle PatientInnen eine Reduktion ihrer Symptome geschildert, aber die Schmerz-Scores vor und nach der Medikation haben nicht differiert. In zirka 60% ist dabei der Schmerzmittelbedarf gesunken, sodass mehr an Forschung notwendig ist, um einerseits eine pathophysiologische Verbindung zu stellen und andererseits diesen Zusammenhang in größerem Maße zu eruieren [435].

Gui et al. (Jänner 2020) belegen ferner mit Studienarbeit im PRSS1-R122H-Mausmodell, dass eine Trypsin-Hemmung kombiniert mit Antikoagulation bei der HP das weitere Fortschreiten in Richtung einer CP verhindert, sodass zukünftig Trypsin-Inhibitoren bei der chronisch juvenilen Pankreatitis an Bedeutung gewinnen könnten [436]. Dabei ist bereits der klinische Nutzen der intravenösen Infusion des Serinprotease-Inhibitors Gabexat-Mesilat als ein Additivum in der konservativen AP-Therapie durch Kim et al. in 2013 im pädiatrischen Setting bestätigt worden. Geringeren Schmerzen, eine verkürzte Hospitalisierung, signifikant niedrigere Pankreasenzyme und weniger Verabreichung von parenteraler Ernährung haben sich dargestellt [437].

Personen unter einer Statin-Einnahme zeigen unabhängig mit einer RR (risk ratio) von rund 0,3 (Simvastatin, Atorvastatin) ein reduziertes Pankreatitisrisiko [438], wobei laut Lee et al. bei jenen PatientInnen mit Statin-Therapie verglichen zu denen ohne diese Medikation ein nicht so großes Risiko der Nekrosebildung sowie einer SAP oder eines Multiorganversagens im Zuge einer AP (Matching auch nach den AP-Schweregraden zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe) zu verzeichnen gewesen ist. Der Stellenwert der Statine in der Pankreatitis-Therapie ist jedoch bis dato noch unklar, da hierfür Daten zur therapeutischen Wirksamkeit ausstehend sind [439].

Da in Abhängigkeit der Schmerzschwere bei CP-Betroffenen eine Anreicherung von neuronaler Stickoxidsynthase in pankreatischen Nerven vorliegt, erbringt in Bezug auf die Schmerzkontrolle die spezifische Inhibition dieses Enzyms via NPLA (N(%) -propyl-L-arginine) im Mausmodell eine signifikante Schmerzlinderung. So könnte NPLA aus diesem Grund als eine nicht-chirurgische Alternative bei starken Pankreasschmerzen eventuell zukünftig in Frage kommen [71].

Bei PatientInnen mit erhöhtem Risiko für ein duktales Adenokarzinom des Pankreas, demnach auf die HP zutreffend, kann infolge eines Screenings auf das lösliche Komplementfaktorprotein iC3b hochsensitiv eine frühe Karzinomeruierung stattfinden, da bis zu vier Monate vor Detektion in der Bildgebung laut Märten et al. ein erhöhter Plasmaspiegel nachweisbar ist. Weiters ist ein Sensitivitätsanstieg durch die kombinierte Bestimmung mit dem Tumormarker CA 19-9 möglich, um die Erkennung zu verbessern [440].

Zukünftig könnte bei der CP ein BD-SES (biodegradable self-expandable stent) zur Behandlung pankreatischer Strikturen an Stellenwert gewinnen (klinische Erfolgsrate 58%) [401,441].

4.4.5.1. Etablierung eines Surveillance-Programms

Im Allgemeinen ist eine Verlaufskontrolle von PatientInnen mit CP sinnvoll, um so behandelbare Komplikationen (etwa EPI, ENPI, Pseudozysten, Adenokarzinom des Pankreas) schon frühzeitig festzustellen. Dabei wird ein Kontrollintervall von 6-12 Monaten empfohlen, wobei Betroffene mit hohem Risiko RaucherInnen sowie Fälle mit PRSS1-Mutation darstellen [64]. Im pädiatrischen Setting sollen die Kleinen auf das Auftreten von Anzeichen einer Gedeihstörung und Malnutrition überwacht werden, was das Monitoring anthropometrischer Daten (Größe, Gewicht sowie BMI) umfasst. Dabei wird ein Surveillance-Intervall von 3-6 Monaten angeraten. Bei Kindern mit CP wird die halbjährliche bis jährliche laborchemische Kontrolle der fettlöslichen Vitamine nahe gelegt. Werden Mängel festgestellt, ist die Laborkontrolle etwa drei Monate nach der Anpassung angebracht. Ferner brauchen andere Vitalstoffe nicht routinemäßig geprüft zu werden, außer es wird der klinische Verdacht eines Mangelzustands geäußert. Die Messung der Knochendichte wird empfohlen, wenn bei CP-Kindern eine Malnutrition besteht, persistierend niedrige Vitamin-D-Spiegel vorliegen oder ein Frakturgeschehen zu erheben ist [379]. Eine Überprüfung der exokrinen Funktion soll bei Kindern alle 6-12 Monate per ELA-1 im Stuhl oder via 72-Stunden-Stuhlfettanalyse erfolgen [302,379]. Klinisch soll der Erfolg der PERT verfolgt, je nach Ermessen erneut diagnostisch untersucht und entsprechend adaptiert werden [379]. Nüchtern glukose und HbA1c werden im jährlichen Kontrollintervall zur ENPI-Evaluierung empfohlen [64,374].

Zu beachten ist ferner, dass laut Hamoir et al. gerade unter HP-PatientInnen mit CFTR-Mutation ein signifikant höheres Vorkommen eines duktales pankreatischen Adenokarzinoms festgestellt worden ist. Daher wird geraten, die Betroffenen bei präsenten Risikofaktoren in ein Surveillance-Programm einzubeziehen und ihnen den Rauchstopp nahe zu legen. Unklar in der Studie bleibt, wie mit HP-Fällen mit CFTR-Variante ohne exogene Risikofaktoren vorzugehen ist [114].

HP-PatientInnen gehören zur Hochrisikogruppe für die Genese eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas und benötigen laut Winter et al. eine Surveillance in Referenzzentren, wobei hier einmal im Jahr eine EUS durchgeführt sowie die Serumkonzentration des CA 19-9 ab dem 35. Lebensjahr jährlich kontrolliert werden sollte [442]. EUS als auch MRT/MRCP werden für CP-Fälle zur Verlaufskontrolle angeraten. Laut Goggins et al. (Jänner 2020) ist aber bis dato für das Krankheitsbild der HP noch strittig, ob und wie eine Surveillance stattfinden soll. So werden für ausgewählte Hochrisiko-Fälle regelmäßige Kontrollen in Bezug auf die zeitnahe Detektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas im Frühstadium und der hochgradigen, dysplastischen Vorstufen als sehr zielführend erachtet, wobei dies aber mittels eines multidisziplinären Settings in einem Zentrum mit hoher Expertise abgewickelt werden sollte [443].

5. Aktuelle Theorien / Studien / Erkenntnisse

Relevante Theorien, Studien und Erkenntnisse, die mit der HP-Thematik in Assoziation stehen, sind bereits in den vorigen Kapiteln (siehe Punkt 2. und 4.) dargelegt worden. Zudem liegt leider nur wenig an wissenschaftlichen Daten aufgrund der Seltenheit dieser genetischen Erkrankung vor. Deshalb ist aktuell auch ein österreichweites Register zur juvenilen chronischen Pankreatitis im Aufbau, wobei hierbei insbesondere Gastroenterologie und Kinderchirurgie involviert sind.

6. Material und Methoden

Diese hier vorliegende Masterarbeit wird am Ordensklinikum Linz in Kooperation mit dem Kepler Universitätsklinikum verfasst, wobei der Fokus der beschriebenen Thematik in der Fachrichtung Gastroenterologie und Hepatologie liegt.

6.1. PatientInnenkollektiv

Beim Kollektiv dieser Studie handelt es sich um jene Kohorte an PatientInnen, welche innerhalb von fast 13 Jahren (Mai 2006 bis April 2019) am Ordensklinikum Linz – Elisabethinen (bis zu der Übersiedlung an den neuen Standort) sowie an der Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie am Med Campus IV. des Kepler Universitätsklinikums vorstellig und hier auch kontrolliert worden sind. Ein Verfahren zur Fallzahlplanung ist wegen der seltenen Krankheit nicht möglich.

6.1.1. Beschreibung der Kohorte

Initial ist ein Kollektiv von zwölf PatientInnen mit genetischer Pankreatitis im Kindesalter im Zuge der Einholung des Ethikkommissionsvotums eruiert worden. Leider hat sich später im Verlauf bei der Datendurchsicht der Fälle herausgestellt, dass eine Person die Einschlusskriterien nicht erfüllt, weswegen dieser HP-Fall nicht in die Studie einbezogen worden ist. Somit schließt die Studie insgesamt elf PatientInnen mit diagnostizierter hereditärer Pankreatitis ein, die bei ihrer Erstmanifestation jünger als 16 Jahre gewesen sind. Ins Kollektiv sind nur jene juvenilen Fälle eingebunden worden, bei denen eine genetische Basis der Symptomatik zutreffend ist. Dabei handelt es sich um eine Kohorte aus sieben weiblichen und vier männlichen PatientInnen, deren klinischer Verlauf der Entwicklung unter Betrachtung der Pankreasfunktion und des Auftretens von Komplikationen untersucht worden ist.

6.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Studie gelten ein Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung unter 16 Jahre sowie eine Pankreatitisepisode, welche per definitionem mit einem mehr als dreifach erhöhten Anstieg der Serumwerte Lipase und Amylase charakterisiert ist.

Ein Ausschlusskriterium ist demnach ein Erstmanifestationsalter ab 16 Jahren. Überdies schließt eine Pankreatitis anderer Genese (wie biliär, alkoholisch) oder eine medikamentös bedingte Pankreatitis (zum Beispiel durch Azathioprin, 6-Mercaptopurin) einen Krankheitsfall aus dieser gastroenterologischen Studie aus. Ferner zählen Choledochuszysten, Duodenaldivertikel, eine Autoimmunpankreatitis, infektiöse Ursachen (Mumps, Virushepatitis, Humanes Immundefizienz-Virus, Parasiten), CF mit typischem Genlocus (deltaF508 homozygot) sowie eine metabolische Pankreatitis-Genese (HTG, Hyperparathyreoidismus) als weitere Ausschlusskriterien.

6.2. Studiendesign

Als Studiendesign für dieses multizentrische, gastroenterologische Projekt ist die Kohortenstudie (eingeschlossene HP-PatientInnenfälle mit Erstmanifestation im Kindesalter) gewählt worden.

6.3. Datenquellen / Datenerfassung / Methoden im Zuge der Erhebung

Die retrospektive Datenanalyse erfolgt unter Durchsicht der Krankenakten (per KIS- bzw. SAP-Zugang) aus dem Kepler Universitätsklinikum (Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, am Med Campus IV.) sowie dem Ordensklinikum Linz (Interne IV: Gastroenterologie und Hepatologie, bis Dezember 2018 am Standort Elisabethinen lokalisiert, danach zu den Barmherzigen Schwestern übersiedelt) zum Follow-up des klinisch Verlaufs der PatientInnen, wobei die Surveillance-Dauer vom Kindesalter an beginnt und bei einigen Fällen auch die Adoleszenz umfasst. Als Quellen für die Datenerhebung sind diesbezüglich Dokumentationen aus der Krankenakte wie zum Beispiel

Arztbriefe, Labor- und Stuhluntersuchungen, Bildgebungen (wie Sonographie, MRT und MRCP), Anamnesen, Befunde von Interventionen (etwa Endosonographie oder ERCP) und OP-Berichte herangezogen worden.

Komplikationen und Verlaufsdaten der HP-Fälle sind bei ambulanten Kontrolluntersuchungen und bei Krankenhauseinweisung erhoben worden. Sonographie, klinische Untersuchung und Labor haben die Routinemethode bei ambulanten Untersuchungen dargestellt, additiv ist nach Bedarf eine MRCP angeordnet oder eine ERCP veranlasst worden. Die Evaluation der EPI erfolgt mit der fäkalen Pankreaselastase (ELA-1), die der ENPI mit dem HbA1c im Serum. Die kindliche Entwicklung ist mittels BMI und bis zu einem Alter von 18 Jahren noch per Perzentilen anhand der Krankenakte verfolgt worden. Das somit gewonnene Datenmaterial der betroffenen Kinder beziehungsweise jungen Erwachsenen ist alsbald retrospektiv bezüglich der Entwicklung (wie Perzentilen oder BMI, Pankreasfunktion, Krankheitsverlauf der HP unter der gewählten Therapiestrategie) beurteilt worden. BMI, Größe und Gewicht der HP-PatientInnen sind bei Erst- sowie Letztkontakt ausgewertet worden, um auf diese Art einen Anhaltspunkt für das kindliche Gedeihen zu erhalten. Der Letztkontakt ist als Einberufungszeitpunkt in das Studienzentrum, wo der Fall mit der seltenen hereditären Erkrankung derzeit in Behandlung steht, definiert worden. Dieser abschließende letzte Kontakt (im Sinne der Datensammlung für diese hier vorliegende gastroenterologische Studienarbeit) stellt den prospektiven Anteil der Studie zur HP im Kindesalter dar. Ferner haben jene PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Einberufung noch nicht älter als 18 Jahre alt gewesen sind, einen standardisierten Gesundheitsfragebogen für Kinder und Jugendliche (KIDSCREEN-10 Index) ausgefüllt. Im Zuge der Einberufung ist eine klinische Exploration zur BMI-Ermittlung durchgeführt sowie auch die Schmerzsituation der PatientInnen per VAS (visuelle Analogskala) eruiert worden. Der aus den Letztdateen gewonnene COPPS dient dazu, eine Aussage über den Erfolg der gesetzten Therapie treffen zu können und so die Prognose der betroffenen HP-PatientInnen im Zuge der Surveillance objektiv abzuschätzen. Hinsichtlich der Datenqualität sind die infolge der Einberufung ausgefüllten KIDSCREEN-Bögen auf Vollständigkeit überprüft worden. Das für die Studie relevante Datenmaterial ist gesammelt und anschließend mithilfe von SPSS statistisch ausgewertet worden.

6.4. Statistik

Die statistische Auswertung ist per deskriptiver Statistik erfolgt. Für numerische Daten sind hier Lageparameter (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Spannweite) und Streuungsparameter (wie Standardabweichung) berechnet worden. Kategorisches Datenmaterial ist mittels absoluter und relativer Häufigkeiten in der Auswertung angegeben worden. Im Zuge dieser statistischen Arbeit sind zudem Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und graphische Visualisierungen (Balken- oder Kreisdiagramme, Datenclusterung) verwendet worden. Der standardisierte Fragebogen ist mit dem dazugehörigen Auswertungstool ausgewertet und als KIDSCREEN-T-Score angegeben worden. In der hier vorliegenden Studie ist ferner die Pearson-Korrelation zur Berechnung von Zusammenhangsmaßen beziehungsweise Korrelationen benutzt worden.

Die Daten sind per SPSS der Firma IBM analysiert worden, wobei hier das kritische statistische Signifikanzniveau bei 5% (sprich $p < 0,05$) liegt.

7. Ergebnisse

Die HP-Kohorte besteht aus elf Betroffenen, wovon vier männlich und sieben weiblich sind. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei $7,5 \pm 4,2$ Jahren. Als genetische Basis sind SPINK1-,

PRSS1- und CFTR-Mutationsvarianten festgestellt worden. Das Alter bei der Erstdiagnose beträgt im Mittel $12,1 \pm 7,2$ Jahre. Ferner stellt sich in 7 der 11 HP-Fälle (63,6%) eine EPI dar, wobei das Alter bei Erstauftreten $12,5 \pm 8,4$ Jahre beträgt. Diese deskriptiven Daten sind in der Tabelle 2 nachzulesen, auch das Vorkommen einer EPI und/oder eines DM (Diabetes mellitus) Typ-IIIc inklusive Altersangaben.

Analyse des klinischen Verlaufs der HP-PatientInnen, Altersangabe in Jahren, n=11

PatientIn Geschlecht	Genetik	Alter bei erster Manifestation	Alter bei Diagnose	EPI und Alter bei EPI	DM Typ-IIIc und Alter bei DM
1 männlich	SPINK1	9	16	ja 25,8	nein
2 weiblich	PRSS1	3	3	nein	nein
3 männlich	PRSS1	6	7	nein	nein
4 weiblich	CFTR	8	23	lost to follow up, in 17 Jahren nie EPI-Hinweise	lost to follow up, in 15 Jahren nie DM-Hinweise
5 weiblich	SPINK1	15	15	nein	nein
6 weiblich	PRSS1	15	21	ja 21,6	nein
7 weiblich	PRSS1	6	12	ja 12,8	nein
8 männlich	Keine	3	-	ja 3,8	nein
9 weiblich	Keine	5	-	ja 11,3	nein
10 männlich	SPINK1	8	8	ja 8,2	nein
11 weiblich	SPINK1	4	4	ja 4,2	nein

Tabelle 2: Charakteristik der PatientInnen mit hereditärer Pankreatitis im Kindesalter

Laut Rebours et al. kann das Intervall vom ersten Symptomauftreten hin bis zur Diagnose fast eine Dekade umfassen, was die schwierige Eruiierung der Krankheit im pädiatrischen Bereich darlegt [1]. In der Studienkohorte zeigt sich ein mittleres Zeitintervall von $3,9 \pm 5,1$ Jahren (bei insgesamt 9 PatientInnen mit bekannten Daten). In manchen Fällen kann die Diagnose zügig gestellt werden, und zwar in 36,4% bereits innerhalb eines Jahres. In anderen stellt sich erst im späteren Verlauf der Hinweis auf diese hereditäre Erkrankung. Daher wird im Intervall zwischen 1-5 Jahren nach Erstmanifestation in etwa 9,1% die Diagnose gestellt. In 36,4% findet erst mehr als 5 Jahre später die Erstdiagnose statt. Bei zwei PatientInnen der Kohorte ist keine Mutation gefunden worden, was rund 18,2% des Gesamtkollektivs ausmacht.

Zudem sind keine HP-PatientInnen mit asymptomatischem Mutationsträgerstatus in diese Studie eingeschlossen worden, obwohl aber in der genetischen Familienuntersuchung diese durchaus vorzufinden sind.

In der HP-Kohorte zeigen sich PRSS1- und SPINK1-Mutation mit je 36,4% am prävalentesten. Eine heterozygote SPINK1-Mutationsvariante ist in 27,3% des Kollektivs zu erfassen. Bei einem Fall ist eine compound-heterozygote CFTR-Genmutation kausal für die HP, bei weiteren zwei Personen hat sich nach ausführlicher Abklärung keine Mutation gefunden, siehe Abbildung 1. Laut Rebours et al. besteht eine Assoziation zwischen früher Erstmanifestation und maternalem PRSS1-Vererbungstypus, nämlich mit einem Alter von 9 verglichen zu 14 Jahren bei paternaler Vererbungsart [1]. In der PRSS1-Kohorte meiner Arbeit liegt das Erstmanifestationsalter bei den

juvenilen PatientInnen im Mittel bei maternaler Erbfolge bei 3 Jahren, bei paternaler jedoch bei 9 Jahren. Dies bestätigt die Beobachtung von Rebours. Jedoch ist anzumerken, dass hier lediglich vier PRSS1-Fälle in der Gesamtkohorte eingeschlossen sind und bei einem Fall die Vererbung unklar ist (Verwandte/r ersten Grades mit gleicher Mutation, Eltern nie getestet, ein Elternteil ohne Pankreasassoziation verstorben). Auffällig ist, dass in der Hälfte der PRSS1-PatientInnen ein asymptomatischer PRSS1-MutationsträgerInnenstatus der Eltern vorliegt, während nur in 25% jeweils eine unklare oder symptomatische PRSS1-Erbfolge zu erheben ist. Das spiegelt den autosomal-dominanten Erkrankungstypus mit inkompletter Penetranz wider. Ferner sind laut Avanthi et al. die PRSS1- sowie die Claudin2-Mutationen häufiger im weiblichen PatientInnengut anzufinden [78], was ebenfalls auf die PRSS1-Betroffenen meiner Arbeit zutrifft, da hier 75% dieser PRSS1-MutationsträgerInnen ein weibliches Geschlecht haben.

Auflistung der genetischen Mutationen der untersuchten HP-Kohorte, gerundet, n=11

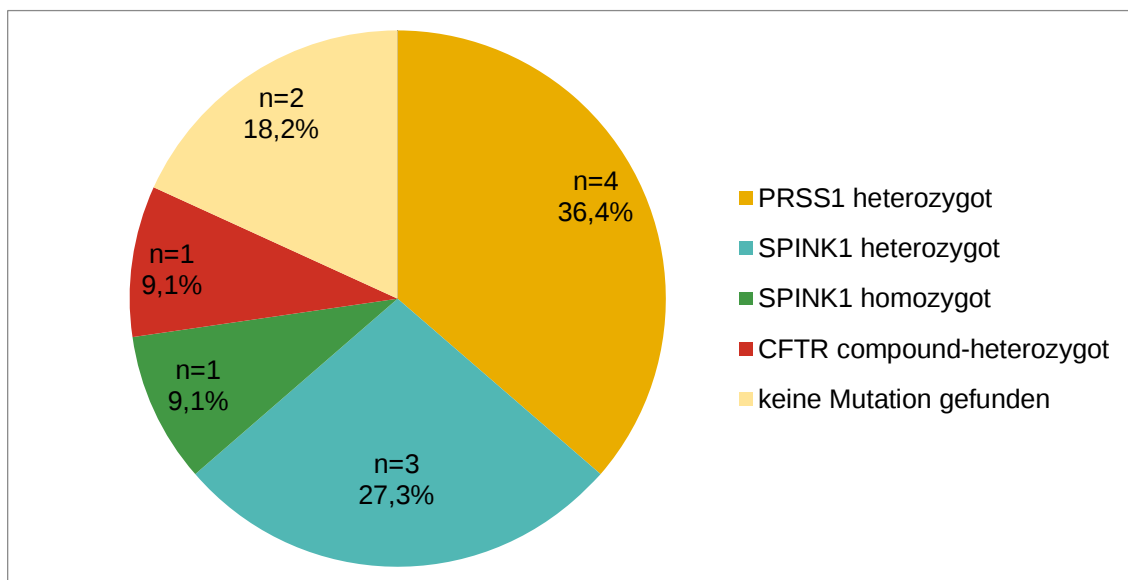


Abbildung 1: Humangenetischer Befund

Alterscluster der PatientInnen bei HP-Erstmanifestation in der analysierten Kohorte, n=11

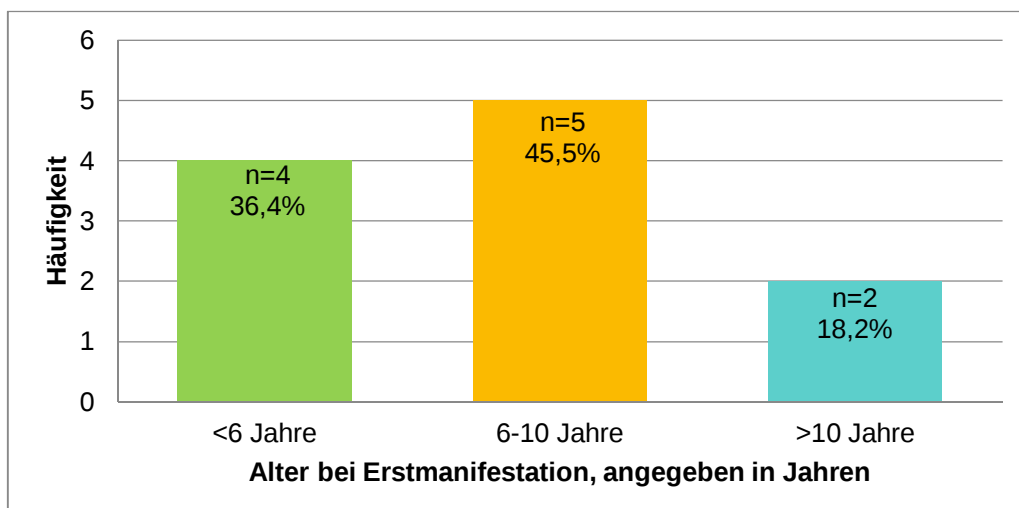


Abbildung 2: Alter bei Erstmanifestation der hereditären Erkrankung

Wie in Abbildung 2 dargestellt, tritt im Gesamtkollektiv in rund 82% bereits innerhalb der ersten Lebensdekade die Erstsymptomatik auf, davon kommt es in 36,4% schon bei jenen unter sechs Jahren erstmals zur HP-Krankheitsmanifestation. Nur etwa 18,2% der juvenilen HP-Fälle zeigen ein Erstmanifestationsalter über 10 Jahre (jedoch unter 16 Jahren; Ausschlusskriterium).

In 90,9% der HP-Fälle imponiert ein obstruktiver Pankreatitis-Verlauf, was den Hauptanteil unter den Manifestationsformen darstellt (darunter auch ein chronisch-obstruktiv-kalzifizierender Fall), während in etwa 9,1% ein chronisch-kalzifizierender Typus im HP-PatientInnenkollektiv besteht (Auflistung und Aufteilung der Verlaufsformen in Abbildung 3). Therapeutisch erfolgt bei den HP-Fällen im Zuge der Endoskopie eine Papillotomie/Sphinkterotomie. Je nach Klinik wird bei vielen ein 1-Jahres-Stentingprogramm absolviert, zuvor werden oftmals Stenosen dilatiert.

Verlaufsformen der HP im untersuchten Kollektiv, gerundete Prozentangaben, n=11

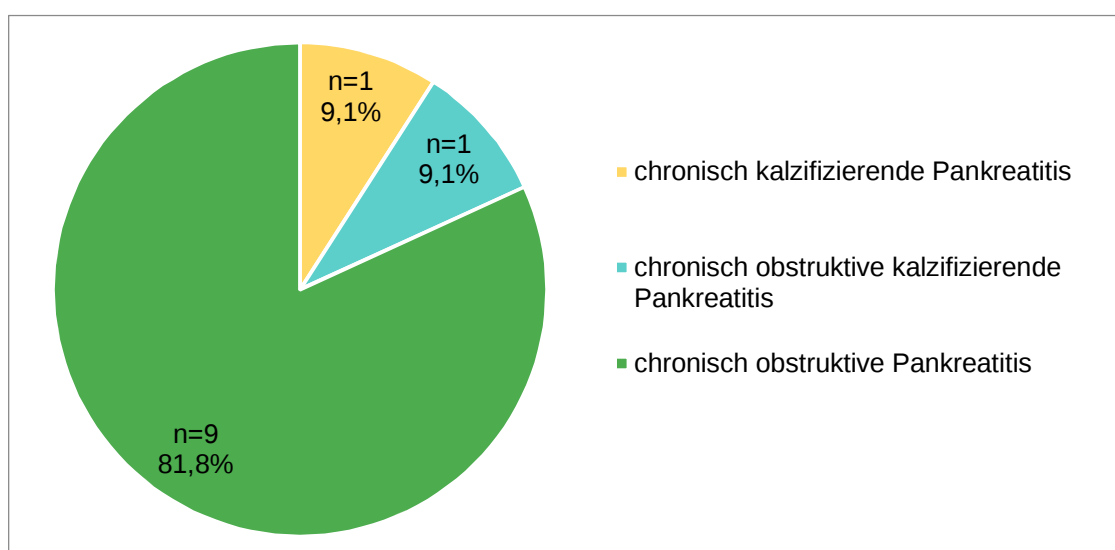


Abbildung 3: Verlaufsform der hereditären Pankreatitis

Die Dauer von der Erstmanifestation bis hin zur ersten Intervention (wie Operation, ERCP oder Zystenpunktion) beträgt im Mittel $10,1 \pm 19,0$ Monate (siehe Tabelle 3), wobei ein kurzes Intervall auf besonders akute, starke Schmerzen mit alsbaldiger Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention schließen lässt. Das mittlere Alter der Fälle bei der Erstintervention im untersuchten HP-Kollektiv liegt bei $8,3 \pm 4,0$ Jahren (Spannweite von 4-15 Jahren).

Dauer von der Erstmanifestation bis zur ersten Intervention (wie ERCP), in Monaten, n=11

Intervall (in Monaten) nach Erstmanifestation	Häufigkeit	Prozent (gerundet)
1	4	36,4%
2	1	9,1%
3	1	9,1%
4	1	9,1%
8	1	9,1%
12	2	18,2%
66	1	9,1%

Tabelle 3: Intervall von Erstmanifestation bis zur ersten Intervention

In MRCP beziehungsweise ERCP ist bei drei PatientInnen (27,3% des Gesamtkollektivs) ein Pankreas divisum festgestellt worden, bei weiteren drei HP-Fällen (wieder 27,3%) liegt dabei der fragliche Befund von Pankreata divisa vor, sodass das Vorkommen ähnlich oder sogar leicht prävalenter wie unter CP-Betroffenen zur Darstellung kommt (wenn nur die bestätigten PD-Fälle betrachtet werden, siehe Unterpunkt 2.6.1.). Ein langer common-channel kann in 18,2% der HP-PatientInnen per ERCP erhoben werden. Mittels MRCP zeigt sich bei einem HP-Betroffenen (bei mutmaßlicher SOD) ein ektatischer ventraler Pankreasgang (Ganganomalien siehe Tabelle 4).

Befunde der per MRCP eruierten Ganganomalien und Pankreata divisa im Kollektiv, n=11

Charakteristik/Anomalie	Häufigkeit
Pankreas divisum (komplett, inkomplett)	3
fragliches Pankreas divisum	3
langer common-channel	2
Pankreas anulare	0
Ansa pancreatica	0

Tabelle 4: Auflistung und Verteilung der pankreatischen Ganganomalien und Pankreata divisa

Im Krankheitsverlauf erfolgte in 72,7% die Indikation zur Stentingtherapie. Die restlichen 27,3% fallen zum einen auf zwei Fälle des Kollektivs, wo die ERCP frustan geblieben ist, weswegen die Operation als nächste Step-up Strategie gewählt worden ist sowie zum anderen auf einen dritten Fall, bei welchem nie ein Stenting als Option in Erwägung gezogen worden ist, was auf den (bisher) rein chronisch-kalzifizierenden Krankheitstypus zurückzuführen ist (mangelnde Gangdilatation). Während in 63,6% der untersuchten HP-PatientInnen (entsprechend 87,5% der HP-Kohorte mit einer Stentingtherapie) ein Stenting der Papilla major stattgefunden hat, ist in nur einem Fall (12,5% der gestenteten HP-Betroffenen) das kombinierte Stenting von Papilla major et minor nötig gewesen, siehe Abbildung 4.

Therapie per Stenting im untersuchten PatientInnenkollektiv, n=11

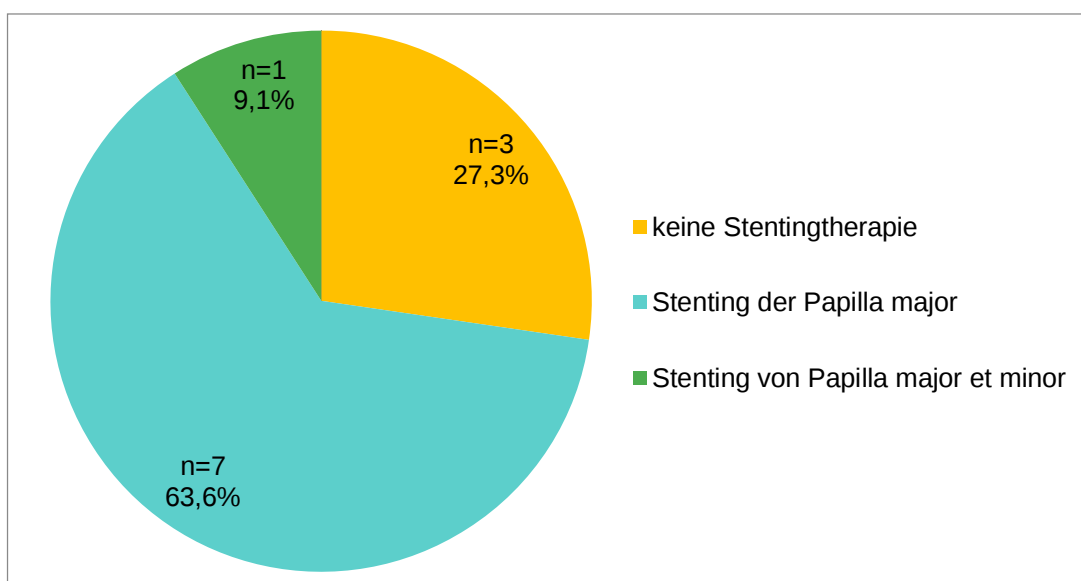


Abbildung 4: Häufigkeit der Notwendigkeit einer Stentingtherapie

In 90,9% des HP-Kollektivs ist bei der ERCP eine Papillotomie/Sphinkterotomie durchgeführt worden. Lediglich in einem Fall ist die Intervention an der Papille wegen einer Duodenalstenose nicht möglich gewesen. Die genauen Lokalisationen (Pankreas- oder Choledochussphinkter, beide Sphinkteren, Papilla major et minor) und deren Aufteilung ist Abbildung 5 zu entnehmen. In einem Fall hat jedoch nur eine biliäre Sphinkterotomie stattgefunden, weil der Pankreasgang bei common-channel nach 1,5cm aus dem Gallengang abzweigt (bei Pankreasgangstenose ist daher die Indikation zur Pankreasdrainage-Operation nach Partington-Rochelle erfolgt), weshalb hier eine Papillotomie/Sphinkterotomie des Pankreassphinkters nicht möglich gewesen ist.

Papillotomie beziehungsweise Sphinkterotomie im HP-Kollektiv, n=11

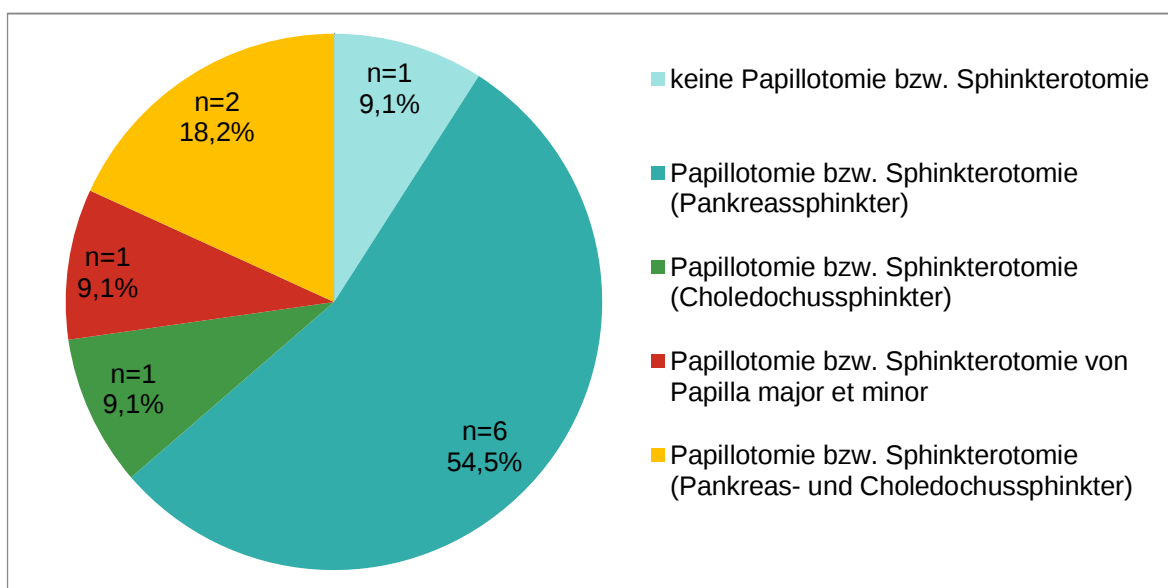


Abbildung 5: Häufigkeiten der Durchführung einer Papillotomie/Sphinkterotomie

Infolge der ausgeprägten Pankreatikolithiasis ist bei einem HP-Fall im Kollektiv die Indikation zur ESWL gestellt worden.

Unter den HP-PatientInnen mit Stenting beträgt die mittlere Stentingdauer $11,5 \pm 6,5$ Monaten, wobei 62,5% (45,5% der gesamten Kohorte) ein 1-Jahres-Stentingprogramm absolviert haben, dessen Dauer im Mittel $13,7 \pm 3,3$ Monate ausgemacht hat (Minimum 10,5 und Maximum 18,5 Monate), siehe Tabelle 5.

Ein kurzzeitiges Stenting ist bei drei Fällen der-HP-Kohorte erfolgt, und zwar zur Therapie einer Pankreatikolithiasis, infolge eines unauffälligen Pankreatikogramms mit Beschwerdefreiheit seit dem Stentingbeginn (Entschluss zum Auslassversuch) und zur transpapillären Drainage einer gangkommunizierenden Pseudozyste bei Pankreas divisum (über die Major-Papille).

Dauer der Stentingtherapie: gesamt und 1-Jahres-Stentingprogramm, in Monaten, n=8

PatientIn, Mutation	Stentingdauer gesamt	Dauer des 1-Jahres-Stentingprogramms
3 PRSS1	19,5	15,5
4 CFTR	5,5	-
5 SPINK1	5,0	-
6 PRSS1	13,5	10,5

7 I PRSS1	15,0	11,0
8 I keine gefunden	2,0	-
9 I keine gefunden	13,0	13,0
11 I SPINK1	18,5	18,5

Tabelle 5: Auflistung der Gesamtstentingdauer und 1-Jahres-Stentingprogramm

Komplikationen, die im Verlauf der HP mit juveniler Erstmanifestation in der Kohorte aufgetreten sind, werden in Tabelle 6 aufgezählt. Bei einem Fall ist eine Duodenalstenose (als Komplikation bei Befall des Santorini-Abflussgebiets) aufgetreten. Typischerweise sind im Krankheitsverlauf Pankreatikolithiasis, Pankreasatrophie sowie Kalzifizierung eruierbar. Mit jeweils 36,4% treten im PatientInnenkollektiv pankreatische Pseudozysten mit/ohne Intervention auf. In 63,6% der Fälle sind jeweils eine Pankreatikolithiasis und eine Pankreasgangstenose anzutreffen. Koinzidenzen bei den HP-PatientInnen der Kohorte stellen zum Beispiel eine atrophe Duodenalschleimhaut, Bulbitis/Duodenitis oder Gastritis dar. In 36,4% der Fälle ist eine Cholezystolithiasis aufgetreten, wobei bei 18,2% der Betroffenen bereits eine Cholezystektomie erfolgt ist. Bei einem Fall des Kollektivs liegt eine diagnostizierte Gallensäuretransportstörung vor (Auflistung siehe Tabelle 7).

Darstellung und Auflistung mit Häufigkeiten der HP-Verlaufskomplikationen, n=11

Komplikationsart/Charakteristik	Häufigkeit	Prozent
Pankreatikolithiasis	7	63,6%
Pankreasatrophie	7	63,6%
Kalzifizierung	7	63,6%
Pseudozysten ohne Intervention	4	36,4%
Pseudozysten mit Intervention	4	36,4%
Duodenalstenose	1	9,1%

Tabelle 6: Verlaufskomplikationen im Rahmen der HP

Koinzidenzen der HP-PatientInnen im Verlauf, n=11

Art der Koinzidenz	Häufigkeit	Prozent
Cholezystolithiasis/Sludge	4	36,4%
Duodenitis	3	27,3%
Appendektomie	2	18,2%
Cholezystektomie	2	18,2%
Steatosis hepatis und Hepatosplenomegalie	2	18,2%
atrophe Duodenalmukosa	1	9,1%
Bulbitis und Gastritis	1	9,1%
Gallensäuretransportstörung	1	9,1%

Tabelle 7: Auflistung der Koinzidenzen im untersuchten HP-Kollektiv

Aszites, paralytischer Ileus, Pleuraerguss, Peritonitis, Nekrosen, Pleurafistel und Teilatelektasen finden sich als Komplikationen im AP-Schub der HP-PatientInnen, wobei ein Aszites mit 36,4% sowie Nekrosen mit 27,3% im Kollektiv am häufigsten aufgetreten sind. Hingegen hat sich nie ein thrombotisches Geschehen (Milzvenen- oder Pfortaderthrombose) bei den HP-Fällen meiner Arbeit ereignet (genaue Auflistung in Tabelle 8). Die distale entzündungsbedingte Stenose des Ductus choledochus als die typische biliäre Komplikation infolge der Pankreatitiden ist jedoch bei keinem der HP-PatientInnen aufgetreten.

Darstellung und Auflistung der aufgetretenen Komplikationen durch AP-Schübe, n=11

Komplikationsart	Häufigkeit	Prozent
Aszites	4	36,4%
Nekrosen	3	27,3%
Teilatelektase	2	18,2%
Pleuraerguss	2	18,2%
Peritonitis	1	9,1%
paralytischer Ileus	1	9,1%
Pleurafistel	1	9,1%
Milzvenenthrombose	0	0,0%
Pfortaderthrombose	0	0,0%

Tabelle 8: Komplikationen im Zuge eines AP-Schubs

Die EPI ist im Krankheitsverlauf im HP-Kollektiv meiner Arbeit in 63,6% festgestellt worden. Die Altersverteilung des EPI-Auftretens, aufgeteilt in Clustern, wird durch Abbildung 6 dargestellt.

Cluster-Darstellung hinsichtlich des Manifestationsalters der EPI im HP-Kollektiv, n=7

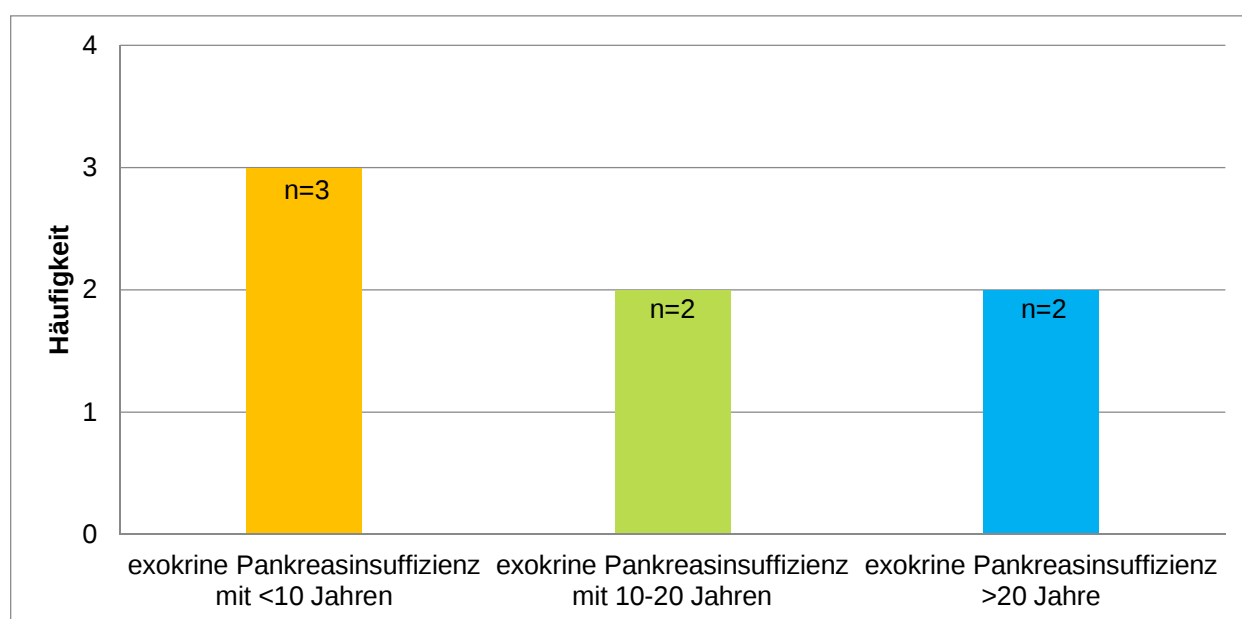


Abbildung 6: Alterscluster in Bezug auf die EPI-Manifestation

Die Operation infolge einer frustranen ERCP-Intervention ist in 18,2% der HP-PatientInnen (bei zwei Fällen, aufgrund einer Duodenalstenose und durch die Unmöglichkeit der Sondierung einer Pankreasgangstenose) notwendig gewesen. Das mittlere Alter bei der chirurgischen Intervention (laterale Pankreatikojejunostomie nach Partington-Rochelle bei beiden Fällen) beträgt 6 Jahre. Eine prophylaktische Pankreatektomie ist in keinem der PatientInnenfälle erfolgt, jedoch hat eine Aufklärung über diese operative Methode in Hinsicht auf das klar erhöhte Adenokarzinom-Risiko bei zwei PatientInnen (18,2%) stattgefunden. Bei keinem der HP-Fälle ist es bislang zum DM-Typ-IIIc-Auftreten oder der Diagnose eines duktales Adenokarzinom des Pankreas gekommen (beides bis dato, doch die Kinder/Adoleszenten/Adulten gelangen teilweise erst in das Alter, wo vermehrt mit der Komplikation zu rechnen wäre).

Um den klinischen Verlauf der Entwicklung darzustellen, sind weiters anthropometrische Daten angeführt, beispielsweise der BMI (unter 18 Jahre in Form von Perzentilen) [444], damit so eine Kontrolle des juvenilen Gedeihens erfolgen kann. Dabei werden die Entwicklungsdaten bei Erst- sowie Letztkontakt betrachtet, wobei der Letztkontakt lediglich ein Kollektiv von 10 PatientInnen umfasst, da am prospektiven Teil zu Studienende (Einberufung der HP-Fälle zu einer klinischen Erhebung im Rahmen der Routinekontrollen) alle HP-Betroffenen der Kohorte (außer einem Fall, der leider seit längerer Zeit keine regelmäßige Kontrolluntersuchung mehr wahrnimmt) erreicht worden sind. Abbildung 7 und 8 spiegeln Perzentilen/BMI bei Erst- und Letztkontakt wider.

Anhand des BMI (in kg/m^2) wird der Ernährungsstatus eines Erwachsenen gemessen, wobei so zwischen Untergewicht ($<18,5$), Normalgewicht ($18,5-24,9$), Übergewicht ($25,0-29,9$) sowie auch Adipositas differenziert wird, wobei letztere Kategorie in drei Grade eingeteilt wird (Adipositas I mit $30,0-34,9$, Adipositas II mit $35,0-39,9$ und Adipositas III ab 40) [445]. Ferner kann im Verlauf bei den HP-Fällen der Studienkohorte infolge der therapeutischen Handlungen (Stenting, PERT, Operation, PatientInnenedukation) ein Untergewicht aufgrund von Malnutrition oder Schmerzen verhindert werden (bei den juvenilen Betroffenen keine $<P10$ -BMI-Perzentilen, bei Adulten kein BMI $<18,5$) [445,446]. Jedoch gelten wie bei der Normalbevölkerung auch die Empfehlungen für Normalgewicht, weshalb erhöhtes Gewicht (BMI-Perzentile $>P90$ bei Kindern und Jugendlichen, BMI >25 bei Erwachsenen) reduziert werden sollte [444,445].

Anthropometrie zur Kontrolle des Gedeihens: BMI bei Erstkontakt, Perzentilen [444], n=11

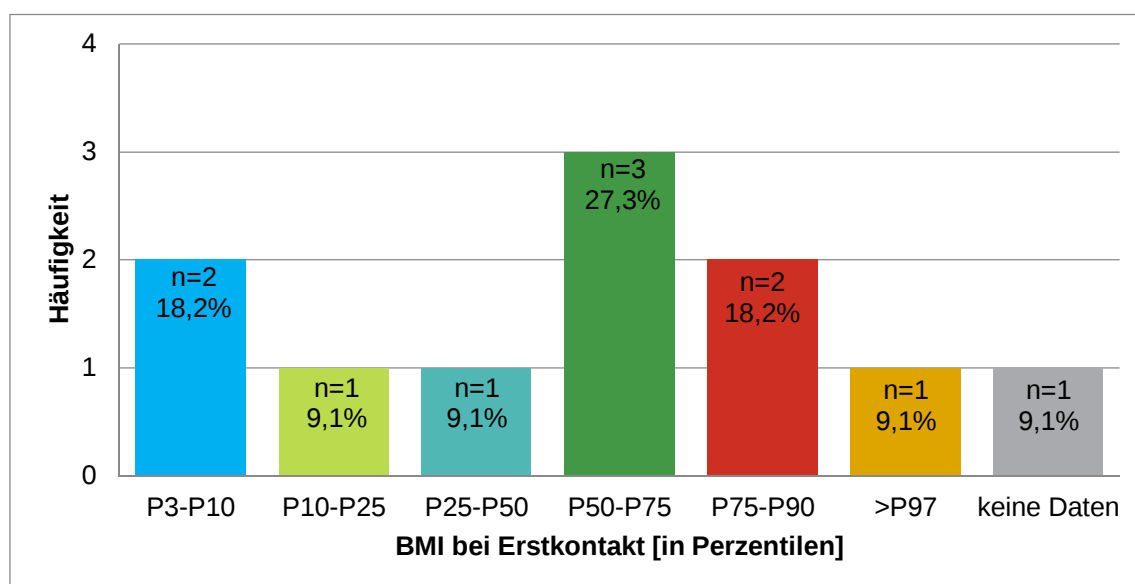


Abbildung 7: Anthropometrie zur klinischen Entwicklungskontrolle: BMI bei Erstkontakt

Anthropometrie zur klinischen Kontrolle: BMI bei Letztkontakt [444,445], n=10

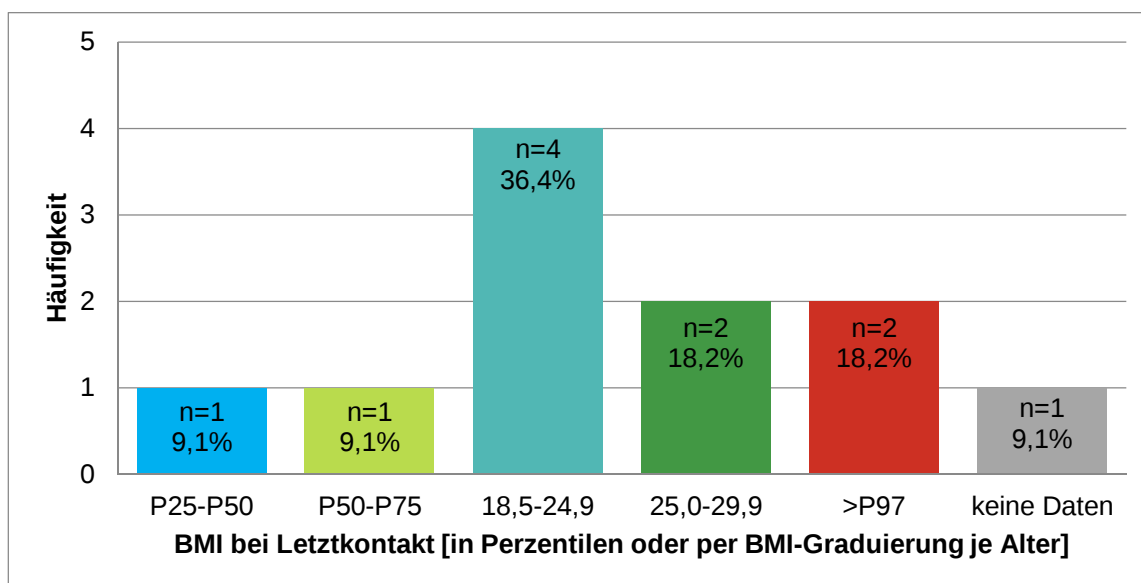


Abbildung 8: Anthropometrie zu klinischen (Entwicklungs-)Kontrolle: BMI bei Letztkontakt

Prognoseeinschätzung per COPPS (n=10), Lebensqualität via KIDSCREEN-10-Index (n=4)

PatientIn-ID	Schmerz per NRS	COPPS-Stadium [381]	KIDSCREEN-T-Score
1	0	COPPS B (7 Punkte)	-
2	0	COPPS B (8 Punkte)	83,8
3	0	COPPS B (7 Punkte)	-
4	lost to follow-up	lost to follow-up	-
5	0	COPPS B (8 Punkte)	-
6	0	COPPS B (8 Punkte)	-
7	2	COPPS C (10 Punkte)	-
8	0	COPPS B (7 Punkte)	83,8
9	0	COPPS B (7 Punkte)	-
10	0	COPPS B (7 Punkte)	46,9
11	0	COPPS A (6 Punkte)	53,1

Tabelle 9: Prognose via COPPS, Beurteilung der Lebensqualität per KIDSCREEN-T-Score

Um die Prognose der HP-PatientInnen objektiv abzuschätzen, ist beim Letztkontakt der COPPS erhoben worden [381], welcher bei einem mittleren Punktwert von 7,5 (6-10) liegt, was dem COPPS-B-Stadium entspricht. Die HP-Kohorte hat im Mittel einen NRS von 0 angegeben. Dies stellt zum einen ein erfreuliches Resultat dar und belegt zum anderen, dass die therapeutische Step-up Strategie zielführend für das Outcome der HP-Fälle gewesen ist. Bei jenen Betroffenen, die bei der Letztkontrolle nicht älter als 18 Jahre alt gewesen sind, bestätigt der im Durchschnitt bei $66,9 \pm 19,7$ liegende KIDSCREEN-T-Score (Spannweite 46,9-83,8; Ravens-Sieberer et al. zufolge liegt der KIDSCREEN-T-Score-Mittelwert im europäischen Raum bei 50 ± 10) das zufriedenstellende Verlaufsergebnis, welches sich mit guter Lebensqualität unter den juvenilen HP-PatientInnen darstellt (siehe Tabelle 9) [446].

Signifikante Korrelationen bestehen zwischen dem Erstmanifestationsalter und dem Alter bei der Erstdiagnose (Pearson-Korrelation, einseitig, $p=0,016$ mit $r=0,708$) sowie dem Alter bei Auftreten der EPI ($p=0,022$ mit $r=0,765$). Auch korrelieren das Alter bei der ersten Intervention (wie ERCP, Operation, Zystendrainage) sowie das Erstdiagnosealter mit dem Alter des EPI-Erstauftritts ($p=0,039$ mit $r=0,702$ respektive $p=0,018$ mit $r=0,902$). Zudem korrelieren das Erstdiagnosealter der HP-Fälle und die Gesamtstentingdauer invers miteinander ($p=0,043$ mit $r=-0,749$). Auch das Intervall von der Erstmanifestation hin bis zur Erstdiagnose steht in inverser Korrelation mit der Dauer des 1-Jahres-Stentingprogramms ($p=0,011$ mit $r=-0,979$).

8. Diskussion

Die HP als eine seltene genetische Erkrankung, zu welcher wenig fundierte wissenschaftliche Literatur zum Krankheitsverlauf besteht, sollte in einem Spezialzentrum betreut werden. Ein kritischer Punkt in der Surveillance der betroffenen HP-PatientInnen stellt der Übergang von der Kindheit in die Adoleszenz dar. Hier ist die Gefahr groß, dass nach einer erfolgreich beendeten Therapie (sei es ein Stentingprogramm oder ein operatives Verfahren) aufgrund der erfreulichen Schmerzfremheit die regelmäßigen Nachsorgekontrollen in manchen Fällen nicht mehr stattfinden beziehungsweise nicht mehr wahrgenommen werden, was langfristig gesehen unter Umständen zu einem unglücklichen Verlauf (beispielsweise ein ansonsten per Nachsorge früher entdecktes duktales Adenokarzinom des Pankreas) führen kann. Daher ist Wert auf eine ausreichende und gute PatientInnenedukation zu legen, damit die Betroffenen den Sinn der Surveillance verstehen sowie vermeidbare Risikofaktoren so gering wie möglich halten. Im Zuge der Nachsorge wird der Stellenwert auf Prävention gelegt, um bei Tumorauftritt sofort und zeitgerecht agieren zu können. Damit können HP-Fälle, die ohne Surveillance inoperabel gewesen wären, durch eine frühzeitige Therapie kurativ behandelt werden. So ist bei diesen HP-PatientInnen eine bessere Lebensqualität und Lebenszeit zu erreichen. Dabei sollen auch jene Fällen mit nicht detektierter Mutation in ein Surveillance-Programm aufgenommen werden, wenn bei diesen die HP als die wahrscheinlichste Kausalität erscheint und zuvor alle anderweitigen Differentialdiagnosen ausgeschlossen worden sind, da bis dato noch lange nicht alle Genmutationen beziehungsweise Mutationsvarianten bekannt sind. In Zuge dieser Thematik erzielen neue molekularbiologische Methoden der DNA-Sequenzierung (wie etwa NGS) möglicherweise einen Erkenntnisgewinn. Ebenfalls trägt das sich aktuell im Aufbau befindende österreichweite Register zur juvenilen chronischen Pankreatitis zur Verbesserung der Datenlage und des klinischen Krankheitsverlaufs der HP bei. Eine Probensammlung (Vollblut) könnte dabei auch unterstützend gute Hilfe leisten. Dadurch ist ein Nachtesten möglich, wenn eine neue Mutation entdeckt wird.

Eine genetische Untersuchung ist bei PatientInnen mit Pankreatitis-Erstmanifestation anzuraten, wenn der Indexfall jung ist (unter 30 Jahre) oder eine positive Familienanamnese (Pankreatitis oder Pankreaskarzinom bei erst- und zweitgradig Verwandten) besteht. Liegt eine Mutation vor, die mit einer HP vereinbar ist, wird ein Familienscreening empfohlen. Damit können Personen identifiziert werden, die die gleiche Genmutation tragen (asymptomatische MutationsträgerInnen und Menschen mit einem nur mild-symptomatischen Verlauf). Eine Surveillance aller Personen mit einer diagnostizierten HP-Mutation (symptomatische sowie asymptomatische Fälle) scheint relevant, da wir Pankreaskarzinome bei 30-Jährigen finden, die eine offensichtlich schmerzarme Form haben und vorher nie klinisch aufgefallen sind. Hinsichtlich der Familienplanung wird den HP-PatientInnen eine humangenetische Beratung nahe gelegt. Bei der PRSS1-Mutation besteht eine autosomal-dominante Vererbung. Daher ist mit einer Risikowahrscheinlichkeit von 50% zu rechnen (PRSS1-heterozygot), dass beim Kind ein mutiertes PRSS1-Allel vorliegt. Zu bedenken

ist zudem die inkomplette Penetranz (variabel je nach der Mutationsvariante). PatientInnen mit homozygoter SPINK1-Genmutation vererben eines der beiden mutierten Allele an das Kind. Weist der/die Partner/in des homozygoten SPINK1-Falls keine SPINK1-Mutation auf, resultiert beim Kind ein heterozygoter SPINK1-Genotyp. In Kombination mit Kofaktoren und anderen bis dato noch unbekannten pathogenen Mutationen oder Polymorphismen ist im Sinne der second-hit-Genese bei den Kleinen im Verlauf die phänotypische Krankheitsausprägung möglich. CFTR-Mutationen weisen wie SPINK1-Genmutationen keinen autosomal-dominanten Charakter auf. Typische CF-Genloci führen bei autosomal-rezessiver Vererbung zur CF. Die CP mit hereditärer Ursache kann durch atypische beziehungsweise CP-assoziierte CFTR-Loci verursacht sein. Je nach den involvierten CFTR-Mutationen ist bei compound-heterozygotem Genotyp sowohl eine CF als auch eine HP phänotypisch möglich. Bei bekannter HP durch eine CFTR-Mutation kann daher überlegt werden, den/die Partner/in auf CFTR-Genmutationen zu testen. Falls in dieser genetischen Untersuchung eine CP-assoziierte CFTR-Mutation festgestellt wird, kann abhängig von der diagnostizierten CFTR-Genvariante eine homozygote (vermutlich äußerst selten) oder eine compound-heterozygote CFTR-Mutation beim Kind vorliegen. Möglich wäre ebenfalls, dass der/die Partner/in als heterozygoter CF-Carrier fungiert und beide CFTR-Mutationsvarianten (als compound-heterozygoter Genotyp, von beiden Eltern je ein pathologisches CFTR-Allel) an das Kind vererbt werden.

Zudem ist unklar, unter welchen Bedingungen bei dem einen Fall eine Krankheitsmanifestation auftritt und bei dem anderen bei völlig identer PRSS1-Mutationsvariante hingegen aber lediglich ein asymptomatischer Mutationsträgerstatus in Erscheinung tritt. Kofaktoren (wie PD oder langer common-channel), bis dato noch unbekannte pathogene und protektive Mutationen scheinen zur phänotypischen Manifestation beizutragen. Im untersuchten HP-Kollektiv liegt bei zwei PRSS1-Patientinnen jeweils eine juvenile Symptomatik vor, wobei einmal der Vater sowie ein andermal Vater als auch Bruder (fast 30 Jahre alt) asymptomatische Mutationsträger sind. Somit stellt sich die Frage, ob der asymptomatische Mutationsstatus häufiger in Verbindung mit dem männlichen Geschlecht vorzufinden ist und über welchen genauen Mechanismus ein PRSS1-Genotyp nicht zur phänotypischen Manifestation führt, sondern stattdessen zur Inaktivierung dieser hereditären Krankheit. Somit erscheint hier eine komplexe multigenetische Ursache eher als Gen-Umwelt-Interaktionen verankert zu sein, da zum Beispiel bei einer der beiden genannten Familien Bruder und Schwester im gleichen Umfeld aufwachsen, jedoch nur beim Mädchen ein HP-Phänotyp zur Ausprägung kommt. Inwiefern dabei aber die Kenntnis des genetischen Unterschieds, der somit den Phänotyp bedingt, auch therapeutisch im Sinne einer targeted-therapy genutzt werden kann, steht aber (bis dato) dahin.

Laut Ballard et al. zeigen HP-PatientInnen mit PRSS1-Mutation, homozygoter CFTR-, CTSC-beziehungsweise SPINK1-Mutationsvariante oder compound-heterozygoter CFTR-, SPINK1- und/oder CTSC-Mutation eher eine positive CP-Familienanamnese. Dabei weist jener Anteil der untersuchten CP-Fälle mit hereditärer Genese signifikant häufiger ein PD auf [447]. Auch in dem HP-Kollektiv meiner Arbeit ist ein viel häufigeres PD-Auftreten wie in der Normalbevölkerung zu beobachten. Einer anderen Studie zufolge kommt diese Fusionsanomalie vor allem bei CFTR-Mutationen oder CFTR-Polymorphismen vor [448]. Somit scheint das PD als Kofaktor zu wirken. Ob, wie und wie stark dabei diese Polymorphismen in Kombination mit den bis dato bekannten Genmutationen wirken und damit den HP-Krankheitsverlauf mitprägen, ist unklar. Ferner könnte ein Einfluss der Genpolymorphismen mit der Embryogenese (Fusion der dorsalen und ventralen Pankreasanlage) vorliegen. Natürlich können auch Mutationen/Polymorphismen anderer Gene, die nicht mit HP assoziiert sind, beeinflussend mitwirken. Aufgrund des kumulativen Effekts der hereditären Erkrankung in Kombination mit genetischen Kofaktoren und Polymorphismen könnte eventuell die inkomplette Penetranz der HP erklärt werden. Somit wären bei asymptomatischen

Familienmitgliedern einerseits diese genetischen kofaktoriellen Ausprägungen nicht zu finden, andererseits könnten auch schützende Genmutationen/Polymorphismen eine Rolle spielen. Hinsichtlich CFTR-Mutationen und PD weisen Nicholson et al. darauf hin, dass das PD vielleicht die Pankreasfunktion schützen könnte. Durch die additive Mündung über die Papilla minor ins Duodenum kann das mutationsbedingt-veränderte Pankreassekret bei heterozygoten CFTR-PatientInnen besser abfließen. Dadurch scheinen diese betroffenen Fälle (zumindest anfangs) pankreassuffizient zu sein und können Pankreatitiden erleiden [449]. Auch die CFTR-compound-heterozygote Person aus meiner HP-Kohorte zeigt bildgebend ein fragliches PD ohne klinischen Hinweis einer EPI (aber nach zirka 15 Jahre nach Erstmanifestation lost-to-follow-up). Weitere Studien sind notwendig, um diesem Zusammenhang nachzugehen. Eine Familienuntersuchung zur Eruiierung des PD-Vorkommens bei asymptomatischen CFTR-Heterozygoten könnte sich als hilfreich erweisen.

Weiters soll bei idiopathischer CP mit juveniler Erstmanifestation an eine genetische Kausalität gedacht werden. Eine humangenetische Testung auf hereditäre Pankreatitis ist bei CP sinnvoll, weil die atypische CF mit vornehmlich pankreatischer Organbeteiligung beziehungsweise die CP als Subform der CFTR-related-disorders entdeckt werden kann. Eine HP liegt somit vor. Bei der Familienplanung ist zu bedenken, dass die Kinder ein mutiertes CFTR-Allel vererbt bekommen können. Besonders beim compound-heterozygotem Genotyp ist die Weitervererbung der beiden mutierten CFTR-Allele möglich.

Für die CF existieren bereits spezifische Therapien, die kausal auf genetischer Basis ansetzen (Translation von CFTR trotz vorzeitiger Stopp-Codons bei nonsense-Mutationen oder VX-809 als CFTR-corrector bei der F508del-Mutation) [450,451]. Bei längerfristiger Einnahme zeigt sich eine verbesserte CFTR-Aktivität. Obwohl die respiratorische Funktion im Mittelpunkt steht, kann wohl von einer CFTR-Wirkungsverbesserung im ganzen Körper ausgegangen werden. Daher ist auch ein Einfluss auf das (noch funktionsfähige) Pankreas anzunehmen, weshalb durch diese Therapien die exokrine und endokrine Pankreasfunktion erhalten werden könnte. Das wäre nicht nur bei CF relevant, sondern auch bei CFTR-bedingter HP beziehungsweise einer CFTR-RD mit CP. Natürlich könnte diese CFTR-Therapie nur bei entsprechender genetischer CFTR-Mutation (etwa bei nonsense-Mutation) angewendet werden. Infolge der Pankreassuffizienz besteht aber das Risiko einer Pankreatitis.

Anzumerken in Bezug zur atypischen CF ist, dass zwar ein Symptombeginn durchaus bereits im Säuglingsalter auftreten kann, aber die Erkrankung erst im Kindes- und Jugendalter merklich zu klinischer Manifestation führt, sodass hier nicht wie bei der typischen CF eine deutlich reduzierte Lebenserwartung vorliegt. Zu CFTR-related-diseases zählen beispielsweise CBAVD, chronische sinopulmonale Erkrankung (wie nasale Polypose), biliäre Zirrhose mit portaler Hypertension, CP oder rezidivierende Pankreatitiden als auch hypochlorämische Alkalose, die bei Erstauftreten zur weiterführenden Abklärung per humangenetischer CFTR-Testung (durch Genotypisierung) leiten sollten. CFTR-Mutationsvarianten, die mit atypischer CF assoziiert sind, sind selten, weswegen sich diagnostisch eine abnorme nasale Potentialdifferenzmessung als hilfreich erweisen kann. In jedem Fall braucht es die Zusammenschau der Befunde, um die Diagnose stellen zu können.

Die prophylaktische Pankreatektomie behebt das erhöhte Risiko eines dukalen Adenokarzinom des Pankreas, wenngleich mit der Operation eine EPI und (falls keine TP-IAT mit ausreichender Betazellausbeute) einem pankreopriven DM einhergehen. Zur Therapie der Pankreasinsuffizienz wird die Compliance der PatientInnen benötigt, insbesondere in Hinsicht auf die möglichen kurz- und langfristigen Folgeproblematiken des DM Typ-IIIc. Laut Hoffmeister et al. soll trotz der Hochrisikosituation keine prophylaktische Pankreatektomie bei den HP-Betroffenen veranlasst werden [64]. Laut Cahen et al. soll die Empfehlung, welcher Therapiepfad (endoskopisch oder chirurgisch) gewählt wird, individuell je nach Fall getroffen werden: Betroffene mit technisch eher

einfachen Gegebenheiten gelangen vorerst zur endoskopischen Therapie, wohingegen jene mit komplexer anatomischer Ausgangslage und einem bestehenden chronischen Schmerzsyndrom operativ angegangen werden. Schmerzfreie Pankreatitis-PatientInnen finden meist weder mittels Endoskopie noch per Viszeralchirurgie einen Benefit [419].

Als relevanter und guter Faktor zur Outcome-Bewertung der endoskopischen oder operativen Interventionen kann sowohl bei den juvenilen als auch bei adulten HP-PatientInnen neben der Schmerzfreiheit die Eruierung der Lebensqualität herangezogen werden. Erfreulich ist natürlich, wenn das endoskopische Stentingprogramm eine Schmerzreduktion/Schmerzfreiheit erbringen kann, da dies mit einer Besserung der Lebensqualität verbunden ist. Die durch die genetische Basis sowieso bestehende Inflamationsneigung kann so wohl reduziert werden, was eventuell die pankreatische Funktion doch etwas zu schützen vermag.

Zur diagnostischen Evaluierung einer EPI im pädiatrischen Setting erweist sich der ¹³C-mixed-triglyceride-Atemtest laut Wejnarska et al. als einfach durchführbar, weil sich das Instruieren der Kleinen unkompliziert zeigt [300]. Mehr an Stellenwert nimmt der Atemtest bereits bei operierten Kindern ein, wo er valider als die ELA-1 im Stuhl ist. In der HP-Kohorte meiner Arbeit gibt es zwei operierte juvenile PatientInnen, wovon bei einem der beiden Kinder/Jugendlichen schon eine EPI diagnostiziert worden ist. Würde sich beim anderen HP-Fall eine typische EPI-Klinik mit Malabsorption, Meteorismus, Steatorrhoe sowie Mangelzuständen (etwa das häufige Auftreten von Hämatomen, beginnender Nachtblindheit oder Osteomalazie als Beispiele) bei grenzwertig normaler fäkaler ELA-1 darstellen, kann die Durchführung eines ¹³C-Atemtests das Vorliegen einer EPI diagnostisch valide bewerten. In der klinischen Praxis ist jedoch die Probetherapie mit Pankreasenzymen der häufig gewählte Therapieweg (insbesondere wenn der ¹³C-Atemtest nicht etabliert ist).

Da ferner ein Vitamin-B12-Mangel aufgrund einer EPI durch Substitution von Pankreasenzymen behoben wird [363], erscheint die laborchemische Bestimmung dieses Vitamins bei Anzeichen für einen Mangelzustand zielführend, weil ohne eine ausreichende PERT eine Vitamin-B12-Resorptionsstörung im terminalen Ileum folgt. Eine makrozytär-hyperchrömer Anämie kann sich im Labor zeigen. Aber der Vitamin-B12-Mangel muss sich auch gar nicht mit einer Auslenkung in der Blutzellmorphologie präsentieren, falls ein kombinierter Vitamin-B12- und Eisenmangel bei den betroffenen PatientInnen vorliegt, wenn sich in diesem Fall das makrozytär-hyperchröme und mikrozytär-hypochrome Laborbild ausgleichen. Bei klinischem Anhalt eines Vitamin-B12-Mangels bei einer diagnostizierten EPI soll dementsprechend eine Laborkontrolle (wie Serum-Vitamin-B12, Homozystein, Methylmalonsäure) erfolgen, wobei dabei auch die PERT-Dosierung bedacht sowie eine SIBO ausgeschlossen werden sollte. Ferner kann laut Yuzbasioglu et al. eine laborchemische Homozystein-Erhöhung einerseits im Zuge einer AP auftreten (als Indiz einer Nierenbeteiligung, was sich als Anstieg des Kreatinins darstellt) [123], andererseits aber kann eine Hyperhomozysteinämie als Hinweis für einen Vitamin-B12-Mangel gewertet werden [452], sodass bei der Erhöhung dieses Laborparameters eine gestörte Cobalamin-Resorption anzunehmen sowie diese sinnvollerweise ursächlich abzuklären ist (etwa hinsichtlich einer CED oder dem Vorliegen einer EPI).

Bei SIBO-Diagnose soll die Therapie per Antibiose erfolgen, um eine Beschwerdeverbesserung der PatientInnen zu erzielen. Ob es jedoch immer eine antibiotische Behandlung zur Behebung der intestinalen Dysbakterie braucht, stellen Okay et al. anhand ihrer Studienarbeit infrage, da durch N-Acetylcystein eine gestörte Ileum-Kontraktilität aufgehoben und die bakterielle Translokation vom Dickdarm in den Dünndarm abgeschwächt werden könnte. Dies ist bisher nur im Tiermodell erprobt worden und erweist sich daher als ein bis dato noch nicht belegter Therapieansatz, der noch weitere Arbeiten benötigt [453]. Jedenfalls scheint dies ein interessanter therapeutischer

Therapieweg zu sein, weil für NAC bereits belegt ist, dass dieses Antioxidans einen positiven Einfluss auf die AP-Parameter ausübt [391].

Für die langfristige Gabe fettlöslicher Vitamine bei EPI, ist deren lipophiler Charakter hinsichtlich einer möglichen Überdosierung zu bedenken (abhängig auch von der zugeführten Menge, sodass ein Unterschied besteht, ob die Tages- oder eine Hochdosis verabreicht wird).

Im Wissen um den genetischen Hintergrund der HP wollen die Eltern beziehungsweise Kinder etwas tun, weshalb ein gesunder Lebensstil mit ausgewogener Kost, körperliche Bewegung, Verzicht auf Alkohol- und Tabakkonsum sowie eine Teilnahme an regelmäßigen Surveillance-Terminen sinnvoll erscheinen. Damit können einerseits verhinderbare Komorbiditäten verhindert und andererseits eventuelle Komplikationen im HP-Krankheitsverlauf frühzeitig erkannt werden. Daher sind Surveillance-Kontrollen essentiell, sodass die PatientInnen nach der endoskopischen oder operativen Therapie nicht durch die erreichte Schmerzfreiheit ihre Compliance verlieren.

Auf europäischer Ebene existieren bereits PatientInnenregister und Datenbanken zur HP. Diese zielen darauf ab, Informationen zur genetischen Basis, zum Krankheitsverlauf sowie dem Risiko eines Adenokarzinom des Pankreas zu gewinnen. Dazu werden den HP-PatientInnen teilweise auch Blutproben abgenommen. Das EUROPAC-Register zur HP (Liverpool, England) gilt als ein Beispiel eines HP-Registers [3]. In Deutschland liegt die Datenbank der genetischen Varianten von Patienten mit chronischer Pankreatitis auf (Leipzig) [454]. Das IRFARPC (Italian Registry of Families At Risk of Pancreatic Cancer) ist ein multizentrisches nationales Register zur Analyse von Fällen mit genetisch erhöhtem Pankreaskarzinom-Risiko (wie HP, Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäres Pankreaskarzinom, Lynch-Syndrom) [455]. PanGen-FAM gilt als spanisches Register zur genetischen und phänotypischen Charakterisierung des familiären Pankreaskarzinoms [456]. CFTR-France stellt eine Datenbank dar, die analysierte CFTR-Variationen (Phänotypen, Genotypen, Sequenzvariationen) beinhaltet [457]. Diese französische CFTR-Datenbank umfasst pathogene, nicht-krankheitsverursachende und Varianten mit bis dato noch unklarer klinischer Bedeutung. Auch CFTR-RD sind enthalten und werden nach phänotypischer Ausprägung (etwa Pankreatitis oder CBAVD) subkategorisiert [457]. Um für HP-Fälle etwas verbessern zu können, ist ein nationales HP-Register hilfreich. Daher ist die Etablierung eines österreichweiten HP-Registers für Betroffene anzustreben. Insbesondere asymptotische MutationsträgerInnen sollten auch inkludiert werden, denn dadurch sind Genotyp-Phänotyp-Beziehungen analysierbar. Vor allem aber zur Krebsvorsorge ist ein nationales PatientInnen-Register zielführend, um durch Surveillance-Kontrollen frühzeitig ein Adenokarzinom des Pankreas zu entdecken und kurativ therapieren zu können. Mit aktiver Einladung soll die Überwachung mittels Labor (wie Funktion des endokrinen Pankreas), bildgebend per EUS und/oder MRT/MRCP und klinisch stattfinden. Die Surveillance-Untersuchung soll einmal jährlich durchgeführt werden. Eine Überwachung soll für HP-PatientInnen erfolgen, solange auch jeder Fall für eine operative Therapie infrage kommt. Ferner soll die Surveillance in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Die Risikohöhe für ein Pankreaskarzinom ist jedoch unklar. Während neue Daten (Shelton et al., 2018) ein kumulatives Pankreaskarzinomrisiko von 7,2% im Alter von 70 Jahren schilden, ist laut älteren Studien (Lowenfels et al., 2004) für dieses Alter ein Risiko von etwa 40% belegt (sogar auf zirka 75% bei paternaler Vererbung ansteigend) [58,458]. Auffällig ist, dass der Prozentsatz der PRSS1-PatientInnen unter den Studienteilnehmer variiert (unbekannt bei Lowenfels et al., 78% bei Howes et al., 68% bei Rebours et al. und 100% bei Shelton et al.). Eine Beeinflussung durch andere HP-assoziierte Mutationen ist deshalb denkbar. Ein weiterer Einflussfaktor in der Bewertung der Daten ist, dass Shelton et al. asymptotische PRSS1-MutationsträgerInnen (17% der Kohorte) inkludieren. Zu bedenken ist auch eine wohl regionale Variabilität der HP-Häufung. Untersucht worden sind ein internationales HP-Kollektiv (zehn Länder) bei Lowenfels et al., Europa/Europac bei Howes et al., Frankreich bei Rebours et al. und ein amerikanisches

PatientInnengut bei Shelton et al. [3,58,113,458]. Alkohol- und Tabakkonsum sind zu beachten, da diese exogenen Noxen negativ auf den HP-Krankheitsverlauf einwirken.

Die Etablierung eines HP-Registers ist ferner hinsichtlich therapeutischer Ansätze relevant, weil die RegisterpatientInnen als KandidatInnen für Studien zu neuen medikamentösen Therapien für die HP rekrutiert werden können.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Humangenetischer Befund	62
Abbildung 2: Alter bei Erstmanifestation der hereditären Erkrankung.....	62
Abbildung 3: Verlaufsform der hereditären Pankreatitis	63
Abbildung 4: Häufigkeit der Notwendigkeit einer Stentingtherapie	64
Abbildung 5: Häufigkeiten der Durchführung einer Papillotomie/Sphinkterotomie	65
Abbildung 6: Alterscluster in Bezug auf die EPI-Manifestation	67
Abbildung 7: Anthropometrie zur klinischen Entwicklungskontrolle: BMI bei Erstkontakt.....	68
Abbildung 8: Anthropometrie zu klinischen (Entwicklungs-)Kontrolle: BMI bei Letztkontakt.....	69

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: COPPS-System zur objektiven Prognoseabschätzung der CP	51
Tabelle 2: Charakteristik der PatientInnen mit hereditärer Pankreatitis im Kindesalter	61
Tabelle 3: Intervall von Erstmanifestation bis zur ersten Intervention	63
Tabelle 4: Auflistung und Verteilung der pankreatischen Ganganomalien und Pankreata divisa.....	64
Tabelle 5: Auflistung der Gesamtstentingdauer und 1-Jahres-Stentingprogramm.....	66
Tabelle 6: Verlaufskomplikationen im Rahmen der HP	66
Tabelle 7: Auflistung der Koinzidenzen im untersuchten HP-Kollektiv	66
Tabelle 8: Komplikationen im Zuge eines AP-Schubs	67
Tabelle 9: Prognose via COPPS, Beurteilung der Lebensqualität per KIDSCREEN-T-Score	69

11. Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-associated vasculitis
ACP	alcoholic chronic pancreatitis
aHR	adjusted hazard ratio
AIP	autoimmune pancreatitis
ALT	Aspartat-Aminotransferase
ANA	antinuclear antibodies
ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibody
ANP	acute necrotizing pancreatitis
AP2S1	adaptor protein-2 β 1-subunit
APOC2	apolipoprotein C2
ALT	Alanin-Aminotransferase
BiP	Immunoglobulin-binding protein
BMI	body mass index
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CAPH	chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia

CASR	calcium-sensing receptor
CBAVD	congenital bilateral aplasia of vas deferens
CCK	cholecystokinin
CEA	carcinoembryonic antigen
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CEUS	contrast-enhanced transabdominal ultrasonography
CD	Crohn's disease
CF	cystic fibrosis (Mukoviszidose)
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFTR-RD	CFTR-related-disorder
CLDN2	claudin2
COPPS	chronic pancreatitis prognosis score
CP	chronische Pankreatitis
CPA1	carboxypeptidase A1
CPB	celiac plexus block
CRP	C-reactive protein
CT	Computertomographie
CTRC	Chymotrypsin C (Caldecrin)
CTSB	cathepsin B
DM	Diabetes mellitus
DNA	deoxyribonucleic acid
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
ELA-1	Elastase-1, Pankreaselastase
ENPI	endocrine pancreatic insufficiency
EPI	exocrine pancreatic insufficiency
ER	endoplasmatische Retikulum
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESWL	extracorporeal shock wave lithotripsy
EUROPAC	European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer
EUS	Endosonographie
EUS-FNA	Feinnadelaspiration
FCPD	fibrocalculous pancreatic diabetes
FCSEMS	fully covered self-expandable metal stent
FHH	familial hypocalciuric hypercalcaemia
GPA	granulomatosis with polyangiitis
HbA1c	glycosylated hemoglobin
HP	hereditary pancreatitis
H. pylori	Helicobacter pylori
HR	hazard ratio
HTG	Hypertriglyzeridämie
ICDC	international consensus diagnostic criteria
ICP	idiopathisch chronische Pankreatitis
ICU	intensive care unit
IE	internationale Einheiten
IF	intrinsic-factor
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G

IgG4	Immunoglobulin G4
IL-6	Interleukin-6
kcal	Kilokalorien
LAMS	lumen-apposing metal stent
MAS	macrophage activation syndrome
MCT	medium chain triglycerides
MDCT	multidetector computed tomography
MMC	migrating motor complex
MPA	microscopic polyangiitis
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MUST	malnutrition universal screening tool
NAC	N-acetylcysteine
NGS	next generation sequencing
nNOS	neuronal nitric-oxide-synthase
NPLA	N(%)-(S)-prolyl-L-arginine
NRS	numeric rating scale
OGTT	oral Glukosetoleranztest
OTSC	over-the-scope clip
PAB	pancreatic autoantibodies
PABA	p-Aminobenzoessäure
PaSC	pancreatic stellate cells
PCR	polymerase chain reaction
PD	Pankreas divisum
PEM	pancreatic elastic modulus
PERT	pancreatic enzyme replacement therapy
PP	pancreatic polypeptide
PPF	pancreaticopleural fistula
PPI	proton-pump inhibitor
PR3	proteinase 3
PRSS1	cationic trypsinogen
PRSS2	anionic trypsinogen
PSC	primary sclerosing cholangitis
PUD	peptic ulcer disease
py	pack years
RAP	rezidivierend akute Pankreatitis
ROS	reactive oxygen species
RR	risk ratio
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass
SAP	severe acute pancreatitis
sCR1	souble complement receptor 1
SG	sleeve gastrectomy
SLE	systemic lupus erythematosus
SIBO	small intestinal bacterial overgrowth
SNPs	single nucleotide polymorphisms
SOD	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
SPINK1	serine-protease inhibitor Kazal-type 1
TAP	trypsinogen-activation peptide

TCP	tropical calcific pancreatitis
TNF α	tumor necrosis factor alpha
TP-IAT	total pancreatectomy with islet autotransplantation
UC	ulcerative colitis
ULN	upper limit of normal
VAS	visuelle Analogskala
WES	whole exome sequencing
WHO	World Health Organisation
XBP1	X-box binding protein-1
XBP1s	gespleißtes X-box binding protein-1
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

12. Literaturverzeichnis

- [1] Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O et al. The natural history of hereditary pancreatitis: A national series. *Gut* 2009; 58(1):97ñ103.
- [2] Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a Family with Hereditary Chronic Relapsing Pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21(1):54ñ63.
- [3] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(3):252ñ61.
- [4] Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140(1):162ñ71.
- [5] Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K et al. Genetic Analysis of Japanese Children With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(4):431ñ6.
- [6] Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14(2):141ñ5.
- [7] Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110(6):1975ñ80.
- [8] Whitcomb DC, Larusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012; 44(12):1349ñ54.
- [9] Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 1978; 15(3):189ñ201.
- [10] Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK, Ulrich CD, Martin SP et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSTG). *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7):1113ñ6.
- [11] Amann ST, Gates LK, Aston CE, Pandya A, Whitcomb DC. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins. *Gut* 2001; 48(4):542ñ7.
- [12] Kereszturi E, Szmola R, Kukor Z, Simon P, Weiss FU, Lerch MM et al. Hereditary pancreatitis caused by mutation-induced misfolding of human cationic trypsinogen: A novel disease mechanism. *Hum Mutat* 2009; 30(4):575ñ82.

- [13] Gorry MC, Gabbaizedeh D, Furey W, Gates LK, Preston RA, Aston CE et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113(4):1063ñ8.
- [14] Jancsó Z, Oracz G, Kujko AA, Kolodziejczyk E, Radisky ES, Rygiel AM et al. Novel Pathogenic PRSS1 Variant p.Glu190Lys in a Case of Chronic Pancreatitis. *Front Genet* 2019; 10:46.
- [15] Szabó A, Sahin-Tóth M. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C. *J Biol Chem* 2012; 287(24):20701ñ10.
- [16] Szmola R, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: Identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(27):11227ñ32.
- [17] Nemoda Z, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2006; 281(17):11879ñ86.
- [18] Larusch J, Barmada MM, Solomon S, Whitcomb DC. Whole exome sequencing identifies multiple, complex etiologies in an idiopathic hereditary pancreatitis kindred. *JOP* 2012; 13(3):258ñ62.
- [19] Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S et al. Hereditary pancreatitis in North America: The Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatology* 2001; 1(5):439ñ43.
- [20] Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mössner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *The American Journal of Medicine* 2001; 111(8):622ñ6.
- [21] Oh H-C, Kim M-H, Choi K-S, Moon S-H, Park DH, Lee SS et al. Analysis of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(2):180ñ3.
- [22] Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25(2):213ñ6.
- [23] Drenth JPH, te Morsche R, Jansen JBMJ. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50(5):687ñ92.
- [24] Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119(3):615ñ23.
- [25] Audrézet M-P, Chen J-M, Le Maréchal C, Ruzsiewicz P, Robaszkiewicz M, Raguénès O et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(2):100ñ6.
- [26] Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121(6):1310ñ9.
- [27] Sandhu B, Vitazka P, Ferreira-Gonzalez A, Pandya A, Vachhani R, Bouhaidar D et al. Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(6):965ñ9.
- [28] Masson E, Chen J-M, Audrézet M-P, Cooper DN, Férec C. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: Data from a comprehensive

- analysis of PRSS1, SPINK1, CTRC and CFTR genes in 253 young French patients. *PLoS ONE* 2013; 8(8):e73522.
- [29] LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet* 2014; 10(7):e1004376.
 - [30] Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, Kovacs P, Teich N, Bödeker H et al. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: Is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut* 2013; 62(4):582-592.
 - [31] Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen J-M, Kähne T, Drenth JP et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38(6):668-673.
 - [32] Masson E, Le Maréchal C, Delcenserie R, Chen J-M, Férec C. Hereditary pancreatitis caused by a double gain-of-function trypsinogen mutation. *Hum Genet* 2008; 123(5):521-529.
 - [33] Tamura K, Yu J, Hata T, Suenaga M, Shindo K, Abe T et al. Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(18):4767-4772.
 - [34] Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen J-M, Chandak GR, Masamune A et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45(10):1216-1220.
 - [35] Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40(1):78-82.
 - [36] Beer S, Zhou J, Szabó A, Keiles S, Chandak GR, Witt H et al. Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk. *Gut* 2013; 62(11):1616-1624.
 - [37] Masson E, Chen J-M, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet* 2008; 123(1):83-91.
 - [38] Binker MG, Richards D, Gaisano HY, Cosen-Binker LI. ER stress-associated CTRC mutants decrease stimulated pancreatic zymogen secretion through SIRT2-mediated microtubule dysregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463(3):329-335.
 - [39] Mankertz J, Amasheh M, Krug SM, Fromm A, Amasheh S, Hillenbrand B et al. TNFalpha up-regulates claudin-2 expression in epithelial HT-29/B6 cells via phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Cell Tissue Res* 2009; 336(1):67-77.
 - [40] Felderbauer P, Klein W, Bulut K, Ansorge N, Dekomien G, Werner I et al. Mutations in the calcium-sensing receptor: A new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(3):343-348.
 - [41] Muddana V, Lamb J, Greer J-B, Elinoff B, Hawes RH, Cotton PB et al. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: Role of serine protease inhibitor Kazal 1type and alcohol. *World J Gastroenterol* 2008; 14(28):4486-4491.
 - [42] Rácz GZ, Kittel A, Riccardi D, Case RM, Elliott AC, Varga G. Extracellular calcium sensing receptor in human pancreatic cells. *Gut* 2002; 51(5):705-711.
 - [43] Pearce SH, Wooding C, Davies M, Tollefsen SE, Whyte MP, Thakker RV. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(6):675-680.

- [44] Gunganah K, Grossman A, Druce M. Recurrent pancreatitis in a patient with familial hypocalcaemic hypercalcaemia treated successfully with cinacalcet. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014; 2014:140050.
- [45] Mahurkar S, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Rao GV, Thomas V et al. Association of cathepsin B gene polymorphisms with tropical calcific pancreatitis. *Gut* 2006; 55(9):1270ñ5.
- [46] Mehrotra RN, Bhatia E, Choudhuri G. Beta-cell function and insulin sensitivity in tropical calcific pancreatitis from north India. *Metab Clin Exp* 1997; 46(4):441ñ4.
- [47] Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M et al. Tropical calcific pancreatitis: Strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1020ñ5.
- [48] Paliwal S, Bhaskar S, Mani KR, Reddy DN, Rao GV, Singh SP et al. Comprehensive screening of chymotrypsin C (CTRC) gene in tropical calcific pancreatitis identifies novel variants. *Gut* 2013; 62(11):1602ñ6.
- [49] Derikx MHM, Szmola R, te Morsche RHM, Sunderasan S, Chacko A, Drenth JPH. Tropical calcific pancreatitis and its association with CTRC and SPINK1 (p.N34S) variants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(8):889ñ94.
- [50] Chari S, Jayanthi V, Mohan V, Malathi S, Madanagopalan N, Viswanathan M. Radiological appearance of pancreatic calculi in tropical versus alcoholic chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7(1):42ñ4.
- [51] Cyriac J, Mahadevan P, Augustine P, Ramesh H, Koshy A. Stellate cell activation in tropical calcific pancreatitis compared to alcoholic pancreatitis, adenocarcinoma of pancreas and normal pancreas. *JOP* 2012; 13(4):376ñ86.
- [52] Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr* 2016; 170(6):562ñ9.
- [53] Müllhaupt B, Truninger K, Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: A long-term prospective study. *Z Gastroenterol* 2005; 43(12):1293ñ301.
- [54] Oracz G, Kolodziejczyk E, Sobczynska-Tomaszewska A, Wejnarska K, Dadalski M, Grabarczyk AM et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children - A comprehensive analysis of 41 cases. *Pancreatol* 2016; 16(4):535ñ41.
- [55] Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(5):645ñ50.
- [56] Miller AR, Nagorney DM, Sarr MG. The surgical spectrum of hereditary pancreatitis in adults. *Ann Surg* 1992; 215(1):39ñ43.
- [57] Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53(1):152ñ60.
- [58] Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6):442ñ6.
- [59] Zhang M, Zhu H-M, He F, Li B-Y, Li X-C. Association between acute pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth assessed by hydrogen breath test. *World J Gastroenterol* 2017; 23(48):8591ñ6.
- [60] van Felius ID, Akkermans LMA, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15(3):267ñ76.

- [61] Meriläinen S, Mäkelä J, Anttila V, Koivukangas V, Kaakinen H, Niemelä E et al. Acute edematous and necrotic pancreatitis in a porcine model. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(10):1259-68.
- [62] Hartwig W, Klafs M, Kirschfink M, Hackert T, Schneider L, Gebhard M-M et al. Interaction of complement and leukocytes in severe acute pancreatitis: Potential for therapeutic intervention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291(5):G844-50.
- [63] Roxvall LI, Bengtson LA, Heideman JM. Anaphylatoxins and terminal complement complexes in pancreatitis. Evidence of complement activation in plasma and ascites fluid of patients with acute pancreatitis. *Arch Surg* 1990; 125(7):918-21.
- [64] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012; 50(11):1176-224.
- [65] Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkil-Pavkov D et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1):131-43.
- [66] Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25(7):756-9.
- [67] Sun X-T, Hu L-H, Xia T, Shi L-L, Sun C, Du Y-Q et al. Clinical Features and Endoscopic Treatment of Chinese Patients With Hereditary Pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44(1):59-63.
- [68] Tieftrunk E, Demir IE, Simon P, Friess H, Ceyhan GO. Evidence of pancreatic neuropathy and neuropathic pain in hereditary chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(6):629-30.
- [69] Demir IE, Schorn S, Schremmer-Danninger E, Wang K, Kehl T, Giese NA et al. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *PLoS ONE* 2013; 8(3):e60529.
- [70] Ceyhan GO, Demir IE, Rauch U, Bergmann F, Müller MW, Büchler MW et al. Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(10):2555-65.
- [71] Demir IE, Heinrich T, Carty DG, Saricaoglu ÖC, Klauss S, Teller S et al. Targeting nNOS ameliorates the severe neuropathic pain due to chronic pancreatitis. *EBioMedicine* 2019; 46:431-43.
- [72] Dimcevski G, Sami SAK, Funch-Jensen P, Le Pera D, Valeriani M, Arendt-Nielsen L et al. Pain in chronic pancreatitis: The role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1546-56.
- [73] Wang W, Sun X-T, Weng X-L, Zhou D-Z, Sun C, Xia T et al. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: A cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(9):e003150.
- [74] Keim V, Witt H, Bauer N, Bodeker H, Rosendahl J, Teich N et al. The course of genetically determined chronic pancreatitis. *JOP* 2003; 4(4):146-54.
- [75] Koziel D, Gluszek S, Kowalik A, Chlopek M, Pieciak L. Genetic mutations in SPINK1, CFTR, CTSC genes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:70.
- [76] Palermo JJ, Lin TK, Hornung L, Valencia CA, Mathur A, Jackson K et al. Genophenotypic Analysis of Pediatric Patients With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45(9):1347-52.

- [77] Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D et al. Early-Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. *J Pediatr* 2017; 186:95ñ100.
- [78] Avanthi SU, Ravi Kanth VV, Agarwal J, Lakhtakia S, Gangineni K, Rao GV et al. Association of claudin2 and PRSS1-PRSS2 polymorphisms with idiopathic recurrent acute and chronic pancreatitis: A case-control study from India. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(12):1796ñ801.
- [79] Basu S, Bhattacharya M, Das S, Debnath B, Sen S, Chatterjee A. Mediastinal Pseudocyst and Cardiac Tamponade Due to Massive Pericardial Effusion in Pediatric Chronic Calcific Pancreatitis. *J Pediatr Intensive Care* 2017; 6(3):194ñ8.
- [80] Kamble RS, Gupta R, Gupta AR, Kothari PR, Dikshit KV, Kekre GA et al. Thoracoabdominal pseudocyst of pancreas: An rare location, managed by retrocolic retrogastric Roux-en-Y cystojejunostomy. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7(5):82ñ5.
- [81] Maringhini A, Uomo G, Patti R, Rabitti P, Termini A, Cavallera A et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: Incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999; 44(8):1669ñ73.
- [82] Bradley EL, Gonzalez AC, Clements JL. Acute pancreatic pseudocysts: Incidence and implications. *Ann Surg* 1976; 184(6):734ñ7.
- [83] Warshaw AL, Rattner DW. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria. *Ann Surg* 1985; 202(6):720ñ4.
- [84] Rana SS, Sharma V, Sharma R, Chhabra P, Gupta R, Bhasin DK. Nonfluoroscopic endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts at atypical locations. *Journal of Digestive Endoscopy* 2019; 07(04):137ñ43.
- [85] Rana SS, Sharma R, Chhabra P, Sharma V, Gupta R, Bhasin DK. Endoscopic management of splenic pseudocysts associated with acute and chronic pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2016; 29(3):373ñ7.
- [86] Visrutaratna P, Ukarapol N. Clinical image. Mediastinal pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis. *Pediatr Radiol* 2010; 40(7):1298.
- [87] Heider R, Behrns KE. Pancreatic pseudocysts complicated by splenic parenchymal involvement: Results of operative and percutaneous management. *Pancreas* 2001; 23(1):20ñ5.
- [88] Hoşleanu C, Bheecarry K. A rare presentation of a relatively common disease: Psoas abscess as a complication of chronic pancreatitis. *Rom J Intern Med* 2014; 52(1):50ñ2.
- [89] Lévy P, Lesur G, Belghiti J, Fékété F, Bernades P. Symptomatic duodenal stenosis in chronic pancreatitis: A study of 17 cases in a medical-surgical series of 306 patients. *Pancreas* 1993; 8(5):563ñ7.
- [90] Brecht G, Löffler A, Koischwitz D, Rohner H. Die Duodenalstenose bei chronisch-rezidivierender Pankreatitis. *Fortschr Röntgenstr* 1978; 129(07):82ñ9.
- [91] Schrum A, Scheer F, Andresen R. Colon-Cut-off-Sign in the CT-Scanogram - Evidence of Pancreatitis? *J Clin Diagn Res* 2015; 9(11):TD01-2.
- [92] Maisonneuve F, Abita T, Pichon N, Lachachi F, Cessot F, Valleix D et al. Development of colonic stenosis following severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2003; 5(3):183ñ5.
- [93] Kimura J, Lefor AK, Fukai S, Kubota T. Use of a stent to treat colonic stenosis secondary to acute pancreatitis: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2019; 61:26ñ9.
- [94] Eickhoff A, Jakobs R, Leonhardt A, Eickhoff JC, Riemann JF. Endoscopic stenting for common bile duct stenoses in chronic pancreatitis: Results and impact on long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(10):1161ñ7.

- [95] Pandey V, Patil M, Patel R, Chaubal A, Ingle M, Shukla A. Prevalence of splenic vein thrombosis and risk of gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis patients attending a tertiary hospital in western India. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(3):818ñ22.
- [96] Malka D, Hammel P, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J et al. Splenic complications in chronic pancreatitis: Prevalence and risk factors in a medical-surgical series of 500 patients. *Br J Surg* 1998; 85(12):1645ñ9.
- [97] Habib E, Elhadad A, Slama JL. Diagnosis and treatment of spleen rupture during pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24(12):1229ñ32.
- [98] Di Francesco F, Del Prete L, Grimaldi C, Monti L, Ville Goyet J de. Pancreatitis and portal vein thrombosis in children: The chicken or the egg causality dilemma. *J Pediatr Surg* 2015; 50(4):565ñ9.
- [99] Mizutamari H, Masamune A, Asakura T, Nagasaki Y, Satoh A, Sakai Y et al. A case of hemosuccus pancreaticus associated with hereditary pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2001; 195(3):191ñ5.
- [100] Bavanandam S, Dheivamani N. Hemosuccus Pancreaticus. *Indian Pediatr* 2017; 54(2):147ñ8.
- [101] Lee K-M, Paik C-N, Chung WC, Yang JM. Association between acute pancreatitis and peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17(8):1058ñ62.
- [102] Sato T, Kameyama J, Sasaki I, Imamura M, Matsuno S. Gastric acid secretion and serum gastrin levels in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 1981; 16(2):93ñ9.
- [103] Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mansi C, Mele MR, Pandolfo N et al. Circadian gastric acidity and *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45(6):1079ñ83.
- [104] Imoto A, Masuda D, Okuda A, Takagi W, Onda S, Sano T et al. A Duodenal Ulcer Caused by Pancreatic Ductal Hypertension with Chronic Pancreatitis. *Intern Med* 2015; 54(24):3151ñ5.
- [105] Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA, Thorsgaard N. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(12):1201ñ3.
- [106] Rao SS, Riley SA, Foster PN, Losowsky MS, Stone WD. Hereditary pancreatitis presenting with ascites. *Postgrad Med J* 1986; 62(731):873ñ5.
- [107] Lee D, Lee EJ, Kim JW, Moon JS, Kim Y-T, Ko JS. Endoscopic Management of Pancreaticopleural Fistula in a Child with Hereditary Pancreatitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22(6):601ñ7.
- [108] Takeo C, Myojo S. Marked effect of octreotide acetate in a case of pancreatic pleural effusion. *Curr Med Res Opin* 2000; 16(3):171ñ7.
- [109] Bishop JR, McClean P, Davison SM, Sheridan MB, Zamvar V, Humphrey G et al. Pancreaticopleural fistula: A rare cause of massive pleural effusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(1):134ñ7.
- [110] Lünse S, Höhn J, Glitsch A, Keßler W, Simon P, Heidecke C-D et al. Over-the-Scope Clip Closure of Pancreatico-Colonic Fistula Secondary to Acute or Chronic Pancreatitis: A Case Series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29(8):1000ñ4.
- [111] Christensen L. Spontan ruptur af pancreaspseudocyste til colon descendens. *Ugeskr Laeg* 2006; 168(22):2173ñ4.
- [112] Fotoohi M, D'Agostino HB, Wollman B, Chon K, Shahrokni S, vanSonnenberg E. Persistent pancreatocutaneous fistula after percutaneous drainage of pancreatic fluid collections: Role of cause and severity of pancreatitis. *Radiology* 1999; 213(2):573ñ8.

- [113] Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1):111ñ9.
- [114] Hamoir C, Pepermans X, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Weynand B, Habyalimana J-B et al. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: Higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. *Digestion* 2013; 87(4):229ñ39.
- [115] Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Jooste V, Bouvier A-M, Hammel P, Ruzsniowski P et al. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: Uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9):2312ñ7.
- [116] Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: A pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23(2):374ñ82.
- [117] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84(3):565ñ73.
- [118] Chang Y-J, Chao H-C, Kong M-S, Hsia S-H, Lai M-W, Yan D-C. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr* 2011; 100(5):740ñ4.
- [119] Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6):602ñ8.
- [120] Kwon C-I, Kim HJ, Korc P, Choi EK, McNulty GM, Easler JJ et al. Can We Detect Chronic Pancreatitis With Low Serum Pancreatic Enzyme Levels? *Pancreas* 2016; 45(8):1184ñ8.
- [121] Benini L, Caliarì S, Vaona B, Brocco G, Micciolo R, Rizzotti P et al. Variations in time of serum pancreatic enzyme levels in chronic pancreatitis and clinical course of the disease. *Int J Pancreatol* 1991; 8(4):279ñ87.
- [122] Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iran J Public Health* 2019; 48(12):2177ñ86.
- [123] Yuzbasioglu MF, Ozkaya M, Cakal E, Goksu M. Changes in plasma levels of homocysteine in patients with acute pancreatitis. *JOP* 2008; 9(3):357ñ61.
- [124] Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: Comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998; 17(2):134ñ9.
- [125] Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, Dudekula A, Singh VK, Besselink MG et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(12):1707ñ16.
- [126] Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Dröge M, Brinkmann G, Struckmann K et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatol* 2001; 1(3):224ñ9.
- [127] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(10):1863ñ6.
- [128] Kim YS, Lee BS, Kim SH, Seong JK, Jeong HY, Lee HY. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2008; 14(15):2401ñ5.

- [129] Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: Patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44(4):542ñ4.
- [130] Sakallıoğlu O. Macroamylasemia; a Dilemma in Morbidity. *Balkan Med J* 2015; 32(3):330.
- [131] Levitt MD, Rapoport M, Cooperband SR. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis, and macroamylasemia. *Ann Intern Med* 1969; 71(5):919ñ25.
- [132] Davidson DF, Watson DJM. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 5):514ñ20.
- [133] Mroczko B, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, Szmitkowski M. Diagnostic usefulness of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24(4):256ñ61.
- [134] van Esch AAJ, Drenth JPH, Hermans JJ. Specific Radiological Imaging Findings in Patients With Hereditary Pancreatitis During a Long Follow-up of Disease. *Pancreas* 2017; 46(3):372ñ9.
- [135] Liu QY, Gugig R, Troendle DM, Bitton S, Patel N, Vitale DS et al. The Roles of EUS and ERCP in the Evaluation and Treatment of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020.
- [136] Wang W, Liao Z, Li Z-S, Shi X-G, Wang L-W, Liu F et al. Chronic pancreatitis in Chinese children: Etiology, clinical presentation and imaging diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(12):1862ñ8.
- [137] Chao HC, Lin SJ, Kong MS, Luo CC. Sonographic evaluation of the pancreatic duct in normal children and children with pancreatitis. *J Ultrasound Med* 2000; 19(11):757ñ63.
- [138] Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, Gilja OH. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: New aspects. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42):7247ñ57.
- [139] Engjom T, Sangnes DA, Havre RF, Erchinger F, Pham KD-C, Haldorsen IS et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Chronic Pancreatitis. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43(4):735ñ43.
- [140] Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(7):1251ñ61.
- [141] Engjom T, Pham KD-C, Erchinger F, Haldorsen IS, Gilja OH, Dimcevski G et al. Gute Übereinstimmung des transabdominalen und endoskopischen Ultraschalls der Bauchspeicheldrüse bei chronischer Pankreatitis. *Ultraschall Med* 2019; 40(5):609ñ17.
- [142] Gao T, Cheng M-H, Xi F-C, Chen Y, Cao C, Su T et al. Predictive value of transabdominal intestinal sonography in critically ill patients: A prospective observational study. *Crit Care* 2019; 23(1):378.
- [143] Sumi H, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y et al. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image. *Eur J Radiol* 2014; 83(8):1324ñ31.
- [144] Abstracts of ESPR 2013, the European Society of Paediatric Radiology 50th Annual Meeting and 36th Postgraduate Course. June 3ñ7 2013. Budapest, Hungary. *Pediatr Radiol* 2013; 43 Suppl 3:S475-656.
- [145] Azemoto N, Kumagi T, Yokota T, Hirooka M, Kuroda T, Koizumi M et al. Utility of Contrast-Enhanced Transabdominal Ultrasonography to Diagnose Early Chronic Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2015; 2015:393124.

- [146] Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Sugimoto H, Hayashi D et al. Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology* 2016; 16(6):1063ñ8.
- [147] Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Yamamura T et al. Usefulness of shear wave elastography as a quantitative diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(3):756ñ61.
- [148] Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: Dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000; 214(3):849ñ55.
- [149] Alkaade S, Cem Balci N, Momtahn AJ, Burton F. Normal pancreatic exocrine function does not exclude MRI/MRCP chronic pancreatitis findings. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(8):950ñ5.
- [150] Zhang X-M, Shi H, Parker L, Dohke M, Holland GA, Mitchell DG. Suspected early or mild chronic pancreatitis: Enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI. *Magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging* 2003; 17(1):86ñ94.
- [151] Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology* 1999; 210(3):605ñ10.
- [152] Kursawe R, Lüning M, Wolff H, Mai A. Ergebnisse der computertomographischen Diagnostik zur Differenzierung des Schweregrades der akuten Pankreatitis. *Rofo* 1987; 146(1):27ñ33.
- [153] Izquierdo YE, Fonseca EV, Moreno L-Á, Montoya RD, Guerrero Lozano R. Utility of CT classifications to predict unfavorable outcomes in children with acute pancreatitis. *Pediatr Radiol* 2018; 48(7):954ñ61.
- [154] King LR, Siegel MJ, Balfe DM. Acute pancreatitis in children: CT findings of intra- and extrapancreatic fluid collections. *Radiology* 1995; 195(1):196ñ200.
- [155] Graziani R, Frulloni L, Cicero C, Manfredi R, Ambrosetti MC, Mautone S et al. Bull's-eye pattern of pancreatic-duct stones on multidetector computed tomography and gene-mutation-associated pancreatitis (GMAP). *Radiol Med* 2012; 117(8):1275ñ86.
- [156] Graziani R, Manfredi R, Cicero C, Contro A, Brandalise A, Tapparelli M et al. Role of multislice computed tomography in the diagnosis of gene-mutation-associated pancreatitis (GMAP). *Radiol Med* 2010; 115(6):875ñ88.
- [157] Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25(9):555ñ64.
- [158] Jia Y, Maspons A, Othman MO. The therapeutic use of endoscopic ultrasonography in pediatric patients is safe: A case series. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21(6):391ñ5.
- [159] Agarwal J, Nageshwar Reddy D, Talukdar R, Lakhtakia S, Ramchandani M, Tandan M et al. ERCP in the management of pancreatic diseases in children. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(2):271ñ8.
- [160] MacCarty RL, Stephens DH, Brown AL, Carlson HC. Retrograde pancreatography in autopsy specimens. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 123(2):359ñ66.
- [161] Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, Schöfl R, Pumberger W. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50(4):511ñ4.
- [162] Neblett WW, O'Neill JA. Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. *Ann Surg* 2000; 231(6):899ñ908.

- [163] Lin TK, Abu-El-Haija M, Nathan JD, Palermo JP, Barth B, Bellin M et al. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53(6):e232-e238.
- [164] Agha FP, Williams KD. Pancreas divisum: Incidence, detection, and clinical significance. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(4):315-20.
- [165] Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Clinical implications of incomplete pancreas divisum. *JOP* 2006; 7(6):625-30.
- [166] Henkel D, Zemlin U, Dornbusch P. Sozialschicht und Konsum von Alkohol und Tabak im Bundesgesundheitsurvey 1998. *SUCHT* 2003; 49(5):306-11.
- [167] Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169(11):1035-45.
- [168] Deng X, Wang L, Elm MS, Gabazadeh D, Diorio GJ, Eagon PK et al. Chronic alcohol consumption accelerates fibrosis in response to cerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Pathol* 2005; 166(1):93-106.
- [169] Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M, Johansson SL, Cullen DM, Akhter MP et al. Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1):148-59.
- [170] Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, Liao J et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10):1139-44.
- [171] Hidaka E, Yanagisawa A, Seki M, Takano K, Setoguchi T, Kato Y. High frequency of K-ras mutations in biliary duct carcinomas of cases with a long common channel in the papilla of Vater. *Cancer Res* 2000; 60(3):522-4.
- [172] STERLING JA. The common channel for bile and pancreatic ducts. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98(4):420-4.
- [173] Ng WD, Liu K, Wong MK, Kong CK, Lee K, Chan YT et al. Endoscopic sphincterotomy in young patients with choledochal dilatation and a long common channel: A preliminary report. *Br J Surg* 1992; 79(6):550-2.
- [174] Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A et al. Acute pancreatitis and a long common channel. *Abdom Imaging* 2007; 32(3):365-9.
- [175] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K et al. Pathologic changes in the non-carcinomatous epithelium of the gallbladder in patients with a relatively long common channel. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1):56-60.
- [176] Kaw M, Brodmerkel GJ. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(2):157-62.
- [177] Fischer M, Hassan A, Sipe BW, Fogel EL, McHenry L, Sherman S et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and manometry findings in 1,241 idiopathic pancreatitis patients. *Pancreatology* 2010; 10(4):444-52.
- [178] Misra S, Treanor MR, Vegunta RK, Chen CC. Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent abdominal pain: 5-year follow-up after endoscopic sphincterotomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12):2246-50.
- [179] Din SA, Naimi I, Beg M. Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10(3):714-9.
- [180] Varadarajulu S, Wilcox CM. Endoscopic management of sphincter of Oddi dysfunction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5):526-30.
- [181] Wehrmann T. Long-term results (Ö10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011; 43(3):202-7.

- [182] Beltz S, Sarkar A, Loren DE, Andrel J, Kowalski T, Siddiqui AA. Risk stratification for the development of post-ERCP pancreatitis by sphincter of Oddi dysfunction classification. *South Med J* 2013; 106(5):298ñ302.
- [183] Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1:179ñ83.
- [184] Cicala M, Habib FI, Vavassori P, Pallotta N, Schillaci O, Costamagna G et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut* 2002; 50(5):665ñ8.
- [185] Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989; 320(2):82ñ7.
- [186] Murray W, Kong S. Botulinum toxin may predict the outcome of endoscopic sphincterotomy in episodic functional post-cholecystectomy biliary pain. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(5):623ñ7.
- [187] Rolny P. Endoscopic bile duct stent placement as a predictor of outcome following endoscopic sphincterotomy in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(5):467ñ71.
- [188] Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: The EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(20):2101ñ9.
- [189] Huddleston VS, Lippuner V, Dyer AW. Annular Pancreas in an Adult Presenting with Acute Pancreatitis. *J Radiol Case Rep* 2018; 12(10):11ñ6.
- [190] Hayashi TY, Gono W, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K. Ansa pancreatica as a predisposing factor for recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22(40):8940ñ8.
- [191] Randall MM, McDaniels S, Kyle K, Michael M, Giacomuzzi J, Brown LA. Pancreatitis in pre-adolescent children: A 10 year experience in the pediatric emergency department. *BMC Emerg Med* 2019; 19(1):71.
- [192] Chen Y-T, Su J-S, Tseng C-W, Chen C-C, Lin C-L, Kao C-H. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(4):782ñ7.
- [193] Chen Y-L, Hsu C-W, Cheng C-C, Yiang G-T, Lin C-S, Lin C-L et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(6):1077ñ82.
- [194] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3):239ñ54.
- [195] Martinelli M, Strisciuglio C, Illiceto MT, Cardile S, Guariso G, Vignola S et al. Natural history of pancreatic involvement in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47(5):384ñ9.
- [196] Weersma RK, Peters FTM, Oostenbrug LE, van den Berg AP, van Haastert M, Ploeg RJ et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(8):843ñ50.
- [197] Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bündgens B, Büning J, Miehlike S et al. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis* 2016; 10(1):61ñ8.

- [198] Wilson A, Jansen LE, Rose RV, Gregor JC, Ponich T, Chande N et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(5):615ñ20.
- [199] Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977; 2(8032):270ñ2.
- [200] Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35(6):844ñ6.
- [201] Carroccio A, Di Prima L, Scalici C, Soresi M, Cefalù AB, Noto D et al. Unexplained elevated serum pancreatic enzymes: A reason to suspect celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4):455ñ9.
- [202] Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(10):1136-1142.e3.
- [203] Patel RS, Johlin FC, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(6):823ñ7.
- [204] Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):174ñ8.
- [205] Marques VLS, Gormezano NWS, Bonfá E, Aikawa NE, Terreri MT, Pereira RM et al. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(2):328ñ34.
- [206] Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2016; 36(10):1413ñ9.
- [207] Gormezano NWS, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Pereira RMR, Campos LMA et al. Macrophage activation syndrome: A severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45(6):706ñ10.
- [208] Fan H-C, Cheng S-N, Hua Y-M, Chu C-H, Juan C-J, Lee M-Y et al. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis: A case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(3):212ñ4.
- [209] Katikineni VS, Kant S, Gapud EJ, Antiochos B, Manno RL, Phillips M et al. Uncommon presentations in ANCA vasculitis: Clinical characteristics and outcomes. *Clin Rheumatol* 2019; 38(8):2195ñ9.
- [210] Cho AY, Kim BG, Kim SS, Lee SH, Shin HS, Choi YJ et al. Microscopic polyangiitis with crescentic glomerulonephritis initially presenting as acute pancreatitis. *Korean J Intern Med* 2016; 31(2):403ñ5.
- [211] Iwasa S, Katoh R. Autopsy case of microscopic polyangiitis with crescentic glomerulonephritis and necrotizing pancreatitis. *Pathol Int* 2005; 55(8):520ñ3.
- [212] Kemp JA, Arora S, Fawaz K. Recurrent acute pancreatitis as a manifestation of Wegener's granulomatosis. *Dig Dis Sci* 1990; 35(7):912ñ5.
- [213] Abu-Hilal M, Abu-Hilal M, McPhail MJW, Zeidan B, Bryant T, Bateman A et al. Acute pancreatitis as the first presentation of Wegener's granulomatosis. *JOP* 2008; 9(3):300ñ4.
- [214] Yagi H, Takahashi S, Kibe T, Shirai K, Kosugi I, Kawasaki H et al. An Autopsy Case of a 5-Year-Old Child with Acute Pancreatitis Caused by Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis-like Necrotizing Vasculitis. *Case Rep Rheumatol* 2019; 2019:9053747.
- [215] Botti M, Costagliola G, Consolini R. Typical Kawasaki Disease Presenting With Pancreatitis and Bilateral Parotid Gland Involvement: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* 2018; 6:90.

- [216] Stoler J, Biller JA, Grand RJ. Pancreatitis in Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987; 141(3):306ñ8.
- [217] Zhang Q, Guo Q, Gui M, Ren Z, Hu B, Lu L et al. Henoch-Schönlein purpura with acute pancreatitis: Analysis of 13 cases. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):159.
- [218] Zafrir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas* 2019; 48(2):182ñ6.
- [219] Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Jacobson TA, Snipes RG, Horwitz RI. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med* 2014; 127(1):36-44.e1.
- [220] Li X, Ke L, Dong J, Ye B, Meng L, Mao W et al. Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: A retrospective study of 730 patients from a tertiary center. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1):89.
- [221] Jin M, Peng JM, Zhu HD, Zhang HM, Lu B, Li Y et al. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2018; 19(12):766ñ72.
- [222] Ueda M, Dunbar RL, Wolska A, Sikora TU, Escobar MDR, Seliktar N et al. A Novel APOC2 Missense Mutation Causing Apolipoprotein C-II Deficiency With Severe Triglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5):1454ñ7.
- [223] Cox DW, Breckenridge WC, Little JA. Inheritance of apolipoprotein C-II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *N Engl J Med* 1978; 299(26):1421ñ4.
- [224] Breckenridge WC, Alaupovic P, Cox DW, Little JA. Apolipoprotein and lipoprotein concentrations in familial apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis* 1982; 44(2):223ñ35.
- [225] Richter C, Kreuder J, Heckmann M, Zimmer KP. Lipoproteinlipasemangel als Ursache einer schweren exsudativen neonatalen Pankreatitis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009; 213(S 01).
- [226] Chyzyhyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD et al. Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol* 2019; 13(1):89ñ99.
- [227] Poon S, Leung K, Tung J. Management of severe hypertriglyceridemia due to lipoprotein lipase deficiency in children. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019; 2019(1):1ñ5.
- [228] Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109(1):239ñ46.
- [229] Frick TW, Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Hypercalcemia causes acute pancreatitis by pancreatic secretory block, intracellular zymogen accumulation, and acinar cell injury. *Am J Surg* 1995; 169(1):167ñ72.
- [230] Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: Forty cases. *Aust N Z J Surg* 1998; 68(2):117ñ9.
- [231] Ma Y-B, Hu J, Duan Y-F. Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(16):2367ñ73.
- [232] Stephani J, Akinli AS, Figura G von, Barth TFE, Weber T, Hartmann B et al. Acute Pancreatitis in a patient with hypercalcemia due to tertiary hyperparathyroidism. *Z Gastroenterol* 2011; 49(9):1263ñ6.
- [233] Waele BD, Smits J, Willems G. Recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia following vitamin D poisoning. *Pancreas* 1989; 4(3):378ñ80.

- [234] Pronisceva V, Sebastian J, Joseph S, Sharp E. A case report on over-replacement of oral calcium supplements causing acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96(1):94E-95E.
- [235] Scheers I, Sokal E, Limaye N, Denoncin C, Stephenne X, Pirson Y et al. Cinacalcet sustainedly prevents pancreatitis in a child with a compound heterozygous SPINK1/AP2S1 mutation. *Pancreatology* 2019; 19(6):801ñ4.
- [236] Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1):151ñ6.
- [237] Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50(7):805ñ15.
- [238] Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, Gornet J-M, Seksik P, Serrero M et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1):59ñ67.
- [239] Suda K, Takase M, Fukumura Y, Ogura K, Ueda A, Matsuda T et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30(4):355ñ8.
- [240] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352ñ8.
- [241] Vujasinovic M, Valente R, Maier P, Beckerath V von, Haas SL, Arnelo U et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology* 2018; 18(8):900ñ4.
- [242] Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361(22):2135ñ42.
- [243] Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ, Hansen BE, van Buuren HR, Peppelenbosch MP et al. Testing for Anti-PBP Antibody Is Not Useful in Diagnosing Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(11):1650ñ4.
- [244] Culver EL, Smit WL, Evans C, Sadler R, Cargill T, Makuch M et al. No evidence to support a role for *Helicobacter pylori* infection and plasminogen binding protein in autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease in a UK cohort. *Pancreatology* 2017; 17(3):395ñ402.
- [245] Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: Role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9(3):741ñ4.
- [246] Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W et al. *Helicobacter pylori* in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10(4):462ñ6.
- [247] Kihara M, Sugihara T, Hosoya T, Miyasaka N. Clinical significance of complement as a biomarker of disease activity in 4 cases of IgG4-related disease with retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6):947ñ9.
- [248] Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 2006; 32(1):16ñ21.
- [249] Detlefsen S, Bräsen JH, Zamboni G, Capelli P, Klöppel G. Deposition of complement C3c, immunoglobulin (Ig)G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010; 57(6):825ñ35.
- [250] Boeck K de, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et al. Cystic fibrosis: Terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61(7):627ñ35.

- [251] Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: The correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(3):164ñ8.
- [252] Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: Towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64(8):683ñ91.
- [253] Salvatore D, Tomaiuolo R, Vanacore B, Elce A, Castaldo G, Salvatore F. Isolated elevated sweat chloride concentrations in the presence of the rare mutation S1455X: An extremely mild form of CFTR dysfunction. *Am J Med Genet A* 2005; 133A(2):207ñ8.
- [254] Wachter E de, Thomas M, Wanyama SS, Seneca S, Malfroot A. What can the CF registry tell us about rare CFTR-mutations? A Belgian study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):142.
- [255] Bombieri C, Claustres M, Boeck K de, Derichs N, Dodge J, Girodon E et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S86-102.
- [256] Baldwin C, Zerofsky M, Sathe M, Troendle DM, Perito ER. Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis as Initial Manifestations of Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders. *Pancreas* 2019; 48(7):888ñ93.
- [257] Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet* 2005; 118(3-4):372ñ81.
- [258] Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339(10):653ñ8.
- [259] Werlin S, Scotet V, Uguen K, Audrezet M-P, Cohen M, Yaakov Y et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J Cyst Fibros* 2018; 17(5):666ñ71.
- [260] Farez-Vidal ME, Gómez-Llorente MA, Gómez-Llorente C, Blanco S, Casas-Maldonado F, Campoy C et al. A family with atypical cystic fibrosis: Brother and sister with heterozygosity for both G542X and R117H. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11(3):213ñ9.
- [261] Castaldo G, Tomaiuolo R, Vanacore B, Ferrara P, DEL Vecchio S, Carnovale V et al. Phenotypic discordance in three siblings affected by atypical cystic fibrosis with the F508del/D614G genotype. *J Cyst Fibros* 2006; 5(3):193ñ5.
- [262] Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000; 20(2):158ñ60.
- [263] Marchi G de, Zanoni G, Conti Bellocchi MC, Betti E, Brentegani M, Capelli P et al. There Is No Association between Coeliac Disease and Autoimmune Pancreatitis. *Nutrients* 2018; 10(9).
- [264] Gullo L, Laghi L, Migliori M, Lucrezio L, Bianchi P, Randolph AE et al. SPINK1 and PRSS1 mutations in benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2008; 37(1):31ñ5.
- [265] Gullo L, Lucrezio L, Calculli L, Salizzoni E, Coe M, Migliori M et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2009; 38(4):396ñ400.
- [266] Mortelé KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: Spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging* 2004; 29(1):109ñ14.
- [267] Amodio A, Marchi G de, Granato A, Pretis N de, Gabbrielli A, Manfredi R et al. Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzymemia: A Long-term Follow-up. *Pancreas* 2019; 48(4):544ñ7.

- [268] Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas* 2018; 47(8):1015ñ8.
- [269] DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288(16):813ñ5.
- [270] Dumasy V, Delhay M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1350ñ4.
- [271] Humbert L, Rainteau D, Tuvignon N, Wolf C, Seksik P, Laugier R et al. Postprandial bile acid levels in intestine and plasma reveal altered biliary circulation in chronic pancreatitis patients. *J Lipid Res* 2018; 59(11):2202ñ13.
- [272] Cheshire J, Kolli S. Vitamin A deficiency due to chronic malabsorption: An ophthalmic manifestation of a systemic condition. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.
- [273] Kemp CM, Jacobson SG, Faulkner DJ, Walt RW. Visual function and rhodopsin levels in humans with vitamin A deficiency. *Exp Eye Res* 1988; 46(2):185ñ97.
- [274] Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas* 2012; 41(7):1119ñ24.
- [275] Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley J-W, Kuipers EJ et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(3):238ñ42.
- [276] Mann STW, Stracke H, Lange U, Klör HU, Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metab Clin Exp* 2003; 52(5):579ñ85.
- [277] Teichmann J, Mann STW, Stracke H, Lange U, Hardt PD, Klör HU et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur J Med Res* 2007; 12(8):347ñ50.
- [278] Wysota B, Michael S, Hiew FL, Dawson C, Rajabally YA. Severe but reversible neuropathy and encephalopathy due to vitamin E deficiency. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 160:19ñ20.
- [279] Davidai G, Zakaria T, Goldstein R, Gilai A, Freier S. Hypovitaminosis E induced neuropathy in exocrine pancreatic failure. *Arch Dis Child* 1986; 61(9):901ñ3.
- [280] Chow CK, Ibrahim W, Wei Z, Chan AC. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(5-6):580ñ7.
- [281] Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(10):197.
- [282] Popko J, Karpiński M, Chojnowska S, Maresz K, Milewski R, Badmaev V et al. Decreased Levels of Circulating Carboxylated Osteocalcin in Children with Low Energy Fractures: A Pilot Study. *Nutrients* 2018; 10(6).
- [283] Djuric Z, Zivic S, Katic V. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin K-deficiency bleeding. *Adv Ther* 2007; 24(6):1286ñ9.
- [284] Szabo CE, Man OI, Lérban RS, Kiss E, Lazár CF. Bruising as the first sign of exocrine pancreatic insufficiency in infancy. *Med Pharm Rep* 2019; 92(2):200ñ4.
- [285] Agnello L, Bellia C, Lo Coco L, Vitale S, Coraci F, Bonura F et al. Vitamin K deficiency bleeding leading to the diagnosis of Crohn's disease. *Ann Clin Lab Sci* 2014; 44(3):337ñ40.
- [286] Toskes PP, Deren JJ. The role of the pancreas in vitamin B 12 absorption: Studies of vitamin B 12 absorption in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1972; 51(2):216ñ23.

- [287] Toskes PP, Deren JJ, Conrad ME. Trypsin-like nature of the pancreatic factor that corrects vitamin B12 malabsorption associated with pancreatic dysfunction. *J Clin Invest* 1973; 52(7):1660ñ4.
- [288] Allen RH, Seetharam B, Allen NC, Podell ER, Alpers DH. Correction of cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency with a cobalamin analogue that binds with high affinity to R protein but not to intrinsic factor. In vivo evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency. *J Clin Invest* 1978; 61(6):1628ñ34.
- [289] Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. In vitro evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency. *J Clin Invest* 1978; 61(1):47ñ54.
- [290] Toskes PP, Hansell J, Cerda J, Deren JJ. Vitamin B 12 malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1971; 284(12):627ñ32.
- [291] Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract* 2019; 34(3):387ñ99.
- [292] Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12(4):305ñ10.
- [293] Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: Is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP* 2010; 11(2):158ñ62.
- [294] Lembcke B, Geibel K, Kirchhoff S, Lankisch PG. Serum-beta-carotin: Ein einfacher statischer Laborparameter für die Diagnostik der Steatorrhoe. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114(7):243ñ7.
- [295] Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP* 2009; 10(6):651ñ6.
- [296] Dutta SK, Procaccino F, Aamodt R. Zinc Metabolism in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Journal of the American College of Nutrition* 1998; 17(6):556ñ63.
- [297] Razmandeh R, Nasli-Esfahani E, Heydarpour R, Faridbod F, Ganjali MR, Norouzi P et al. Association of Zinc, Copper and Magnesium with bone mineral density in Iranian postmenopausal women - a case control study. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13(1):43.
- [298] Quilliot D, Dousset B, Guerçi B, Dubois F, Drouin P, Ziegler O. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22(3):299ñ306.
- [299] Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96(3):239ñ46.
- [300] Wejnarska K, Kołodziejczyk E, Ryłko J, Oracz G. Comparison of 72-hour fecal fat quantification and the 13C-mixed triglyceride breath test in assessing pancreatic exocrine sufficiency in children with chronic pancreatitis. *Dev Period Med* 2016; 20(3):222ñ7.
- [301] Amann ST, Josephson SA, Toskes PP. Acid steatocrit: A simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(12):2280ñ4.
- [302] Naruse S, Ishiguro H, Ko SBH, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A et al. Fecal pancreatic elastase: A reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41(9):901ñ8.

- [303] Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Fecal elastase1 and acid steatocrit estimation in chronic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28(6):201ñ5.
- [304] Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiario F, Cristofori C, Micciolo R et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology* 2013; 13(1):38ñ42.
- [305] Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12:129ñ39.
- [306] Kasęga E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54(3):141ñ8.
- [307] Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y et al. Usefulness of a 13C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery* 2009; 145(2):168ñ75.
- [308] ÅGREN G, LAGERLÖF H. The Pancreatic Secretion in Man after Intravenous Administration of Secretin1. *Acta Medica Scandinavica* 1936; 90(1-3):1ñ29.
- [309] BURTON P, EVANS DG, HARPER AA, HOWATH T, OLEESKY S, SCOTT JE et al. A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. *Gut* 1960; 1:111ñ24.
- [310] Lankisch PG, Ehrhardt-Schmelzer S, Koop H, Caspary WF. Der NBT-PABA-Test in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Ein Vergleich mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test, den Stuhlenzym-Bestimmungen und der quantitativen Stuhlfett-Analyse. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 105(41):1418ñ23.
- [311] Gyr K, Stalder GA, Schiffmann I, Fehr C, Vonderschmitt D, Fahrlaender H. Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide--a new test of exocrine pancreatic function in man (PFT). *Gut* 1976; 17(1):27ñ32.
- [312] Kaffernik H, Klimkeit P, Zöfel P, Otte U, Meyer-Bertenrath JG. Zur klinischen Wertigkeit des oralen Pankreasfunktionstests mit Fluoreszein-Dilaurat. *MMW Munch Med Wochenschr* 1977; 119(45):1467ñ70.
- [313] Meyer-Bertenrath JG, Heckmann G, Kaffarnik H. Zur Biochemie und klinischen Bedeutung des oralen Pankreasfunktionstests mit Fluoresceindilaurinsäureester. *Klin Wochenschr* 1978; 56(18):917ñ20.
- [314] Domínguez-Muñoz JE, Alvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(5):724ñ8.
- [315] Dominguez-Muñoz JE, Iglesias-Garcia J, Castiņeira Alvariņo M, Luaces Regueira M, Lariņo-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(1):136ñ42.
- [316] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(3):348ñ54.
- [317] Cawood AL, Elia M, Sharp SK, Stratton RJ. Malnutrition self-screening by using MUST in hospital outpatients: Validity, reliability, and ease of use. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(5):1000ñ7.
- [318] Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 139:41ñ52.
- [319] Seibold F, Mörk H, Tanza S, Müller A, Holzhüter C, Weber P et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: A family study. *Gut* 1997; 40(4):481ñ4.

- [320] Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M et al. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(4):429ñ35.
- [321] Seibold F, Scheurlen M, Müller A, Jenss H, Weber P. Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease with and without pancreatic autoantibodies. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22(3):202ñ6.
- [322] Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, Malaka-Lambrellis E, Galli-Tsinopoulou A, Xeferi M. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(1):81ñ5.
- [323] Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J* 2015; 91(1079):497ñ500.
- [324] Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3):265ñ71.
- [325] Weizman Z, Hamilton JR, Kopelman HR, Cleghorn G, Durie PR. Treatment failure in celiac disease due to coexistent exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatrics* 1987; 80(6):924ñ6.
- [326] Campbell JA, Sanders DS, Francis KA, Kurien M, Lee S, Taha H et al. Should we Investigate Gastroenterology Patients for Pancreatic Exocrine Insufficiency? A Dual Centre UK Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25(3):303ñ9.
- [327] Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, Valente R, Horn H von, Löhr J-M et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25(5):600ñ7.
- [328] Danai LV, Babic A, Rosenthal MH, Dennstedt EA, Muir A, Lien EC et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer. *Nature* 2018; 558(7711):600ñ4.
- [329] Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018; 18(1):534.
- [330] Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2):341ñ7.
- [331] Catarci M, Berlanda M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2018; 21(3):542ñ51.
- [332] Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12(4):790ñ4.
- [333] Akpınar MY, Öztürk D, Murat K, Aksoy EK, Nazlıgöl Y, Bulus H. Sleeve gastrectomy relieves exocrine pancreatic insufficiency in morbidly obese patients: A prospective case-control study. *Prz Gastroenterol* 2019; 14(4):268ñ73.
- [334] Sisman P, Yücel E. Evaluation of pancreatic exocrine functions in rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119(8):494ñ7.
- [335] Masclee AA, Jansen JB, Corstens FH, Lamers CB. Reversible gall bladder dysfunction in severe pancreatic insufficiency. *Gut* 1989; 30(6):866ñ72.
- [336] Gielkens HA, Eddes EH, Vecht J, van Oostayen JA, Lamers CB, Masclee AA. Gallbladder motility and cholecystokinin secretion in chronic pancreatitis: Relationship with exocrine pancreatic function. *J Hepatol* 1997; 27(2):306ñ12.

- [337] Wøjdemann M, Olsen O, Larsen S, Sternby B, Rehfeld JF. Deficient gastric lipase secretion in pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(3):268ñ72.
- [338] La Iglesia D de, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(1):277ñ83.
- [339] La Iglesia-García D de, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52(8):e63-e72.
- [340] Walkowiak J, Herzig KH. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(5):425ñ30.
- [341] Pezzilli R, Barassi A, Morselli-Labate AM, Fantini L, Tomassetti P, Campana D et al. Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: A possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 2007; 42(9):754ñ60.
- [342] Gubergrits NB, Linevskiy YV, Lukashevich GM, Fomenko PG, Moroz TV, Mishra T. Morphological and functional alterations of small intestine in chronic pancreatitis. *JOP* 2012; 13(5):519ñ28.
- [343] Teo M, Chung S, Chitti L, Tran C, Kritas S, Butler R et al. Small bowel bacterial overgrowth is a common cause of chronic diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(8):904ñ9.
- [344] Kumar K, Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Mohindra S. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14(4):280ñ3.
- [345] Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol* 2018; 18(4):379ñ85.
- [346] Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciocchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1:S52-5.
- [347] Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(7):1163ñ71.
- [348] Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1):47ñ52.
- [349] Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, Golner B, Russell R, Selhub J et al. Folate synthesized by bacteria in the human upper small intestine is assimilated by the host. *Gastroenterology* 1996; 110(4):991ñ8.
- [350] Esposito I, Leone A de, Di Gregorio G, Giaquinto S, Magistris L de, Ferrieri A et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol* 2007; 13(45):6016ñ21.
- [351] Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, Scarpellini E et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(1):31ñ5.

- [352] Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52(1):89ñ95.
- [353] Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci* 2007; 333(5):266ñ70.
- [354] Kim DB, Paik C-N, Lee JM, Kim Y-J. Association between increased breath hydrogen methane concentration and prevalence of glucose intolerance in acute pancreatitis. *J Breath Res* 2020; 14(2):26006.
- [355] Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(6):504ñ8.
- [356] Goyal R, Debi U, Dey P, Prasad KK, Thapa BR. Zollinger-Ellison syndrome: An unusual case of chronic diarrhoea in a child. *Malays J Pathol* 2016; 38(3):321ñ5.
- [357] Aamar A, Madhani K, Virk H, Butt Z. Zollinger-Ellison Syndrome: A Rare Case of Chronic Diarrhea. *Gastroenterology Res* 2016; 9(6):103ñ4.
- [358] Ohkohchi N, Andoh T, Izumi U, Igarashi Y, Ohi R. Disorder of bile acid metabolism in children with short bowel syndrome. *J Gastroenterol* 1997; 32(4):472ñ9.
- [359] Arlow FL, Dekovich AA, Priest RJ, Beher WT. Bile acid-mediated postcholecystectomy diarrhea. *Arch Intern Med* 1987; 147(7):1327ñ9.
- [360] Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46(2):170ñ5.
- [361] Roda G, Porru E, Katsanos K, Skamnelos A, Kyriakidi K, Fiorino G et al. Serum Bile Acids Profiling in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated with Anti-TNFs. *Cells* 2019; 8(8).
- [362] Zorn J. Erfahrungen bei der Substitutionstherapie mit einem neuen Pankreasferment-Präparat pflanzlicher Herkunft. *Fortschr Med* 1978; 96(38):1941ñ3.
- [363] Toskes PP, Deren JJ, Fruiterman J, Conrad ME. Specificity of the Correction of Vitamin B12 Malabsorption by Pancreatic Extract and its Clinical Significance. *Gastroenterology* 1973; 65(2):199ñ204.
- [364] Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, Go VL. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency. *Gut* 1979; 20(3):249ñ54.
- [365] Gerber B, Gerber S, Arendt R. Das interdigestive und postprandiale duodenale pH bei Gesunden, Ulkuserkrankten und bei chronischer Pankreatitis. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1987; 47(4):158ñ64.
- [366] Vecht J, Symersky T, Lamers CBHW, Masclee AAM. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(8):721ñ5.
- [367] Pujahari AK. A Novel Method for Pain Relief in Chronic Pancreatitis: An Old Drug in a New Pack: a Controlled Study. *Indian J Surg* 2017; 79(6):549ñ54.
- [368] Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, Go VL. Rationale for the use of cimetidine in pancreatic insufficiency. *Mayo Clin Proc* 1978; 53(2):79ñ83.
- [369] Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25(2):275ñ84.
- [370] Ockenga J, Löser C, Kraft M, Madl C. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(01):e43-e56.
- [371] Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: A randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3):353ñ9.

- [372] Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: Effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(3):517ñ25.
- [373] Symersky T, Vu MK, Frölich M, Biemond I, Masclee AAM. The effect of equicaloric medium-chain and long-chain triglycerides on pancreas enzyme secretion. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(5):307ñ11.
- [374] Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13(4):336ñ42.
- [375] Bonora E, Rizzi C, Lesi C, Berra P, Coscelli C, Butturini U. Insulin and C-peptide plasma levels in patients with severe chronic pancreatitis and fasting normoglycemia. *Dig Dis Sci* 1988; 33(6):732ñ6.
- [376] Mumme L, Breuer TKG, Rohrer S, Schenker N, Menge BA, Holst JJ et al. Defects in β -Cell Function in Patients With Diabetes Due to Chronic Pancreatitis Compared With Patients With Type 2 Diabetes and Healthy Individuals. *Diabetes Care* 2017; 40(10):1314ñ22.
- [377] Quilliot D, Dousset B, Guerci B, Dubois F, Drouin P, Ziegler O. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22(3):299ñ306.
- [378] Singh N, Bhardwaj P, Pandey RM, Saraya A. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with chronic pancreatitis with and without diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31(5):226ñ31.
- [379] Abu-El-Hajja M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkił-Pavkov D et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1):131ñ43.
- [380] Dytz MG, Marcelino PAH, Castro Santos O de, Zajdenverg L, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM et al. Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9:4.
- [381] Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2017; 153(6):1544-1554.e2.
- [382] Sacco Casamassima MG, Goldstein SD, Yang J, Gause CD, Abdullah F, Meoded A et al. The impact of surgical strategies on outcomes for pediatric chronic pancreatitis. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(1):75ñ83.
- [383] Dever JB, Irani S, Brandabur J, Traverso LW, Kozarek R. Outcomes of interventional ERCP in hereditary pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(1):46ñ51.
- [384] DuBay D, Sandler A, Kimura K, Bishop W, Eimen M, Soper R. The modified Puestow procedure for complicated hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35(2):343ñ8.
- [385] Shalimar, Midha S, Hasan A, Dhingra R, Garg PK. Long-term pain relief with optimized medical treatment including antioxidants and step-up interventional therapy in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(1):270ñ7.
- [386] Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011; 141(2):536ñ43.
- [387] Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut

- microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998; 228(2):188ñ93.
- [388] Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis* 2001; 33(1):58ñ62.
- [389] Verlaan M, Roelofs HMJ, van-Schaik A, Wanten GJA, Jansen JBMJ, Peters WHM et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12(35):5705ñ10.
- [390] Curran FJ, Sattar N, Talwar D, Baxter JN, Imrie CW. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87(3):301ñ5.
- [391] Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ. Early NF-kappaB activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998; 275(6):G1402-14.
- [392] Jeong YK, Lee S, Lim JW, Kim H. Docosahexaenoic Acid Inhibits Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Rats. *Nutrients* 2017; 9(7).
- [393] Xu Q-h, Cai G-l, Lü X-c, Hu C-b, Chen J, Yan J. The effects of 3 fish oil lipid emulsion on inflammation-immune response and organ function in patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012; 51(12):962ñ5.
- [394] Liu R, Su W, Gong J, Zhang Y, Lu J. Noncontrast computed tomography factors predictive of extracorporeal shock wave lithotripsy outcomes in patients with pancreatic duct stones. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43(12):3367ñ73.
- [395] Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PV, Jaeckle S et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3428ñ38.
- [396] Choi EK, McHenry L, Watkins JL, Sherman S, Fogel EL, Côté GA et al. Use of intravenous secretin during extracorporeal shock wave lithotripsy to facilitate endoscopic clearance of pancreatic duct stones. *Pancreatology* 2012; 12(3):272ñ5.
- [397] Choudari CP, Nickl NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary pancreatitis: Clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(1):66ñ71.
- [398] Ceppa EP, Pitt HA, Hunter JL, Leys CM, Zyromski NJ, Rescorla FJ et al. Hereditary pancreatitis: Endoscopic and surgical management. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(5):847-56; discussion 856-7.
- [399] Li Z-S, Wang W, Liao Z, Zou D-W, Jin Z-D, Chen J et al. A long-term follow-up study on endoscopic management of children and adolescents with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8):1884ñ92.
- [400] Jeong IS, Lee SH, Oh SH, Park DH, Kim KM. Metal stents placement for refractory pancreatic duct stricture in children. *World J Gastroenterol* 2018; 24(3):408ñ14.
- [401] Dumonceau J-M, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy* 2019; 51(2):179ñ93.
- [402] Lans JI, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 1992; 38(4):430ñ4.
- [403] Iqbal CW, Baron TH, Moir CR, Ishitani MB. Post-ERCP pancreatitis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(4):430ñ4.

- [404] Iorgulescu A, Sandu I, Turcu F, Iordache N. Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors. *J Med Life* 2013; 6(1):109ñ13.
- [405] Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N. A patent accessory pancreatic duct prevents pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Surg* 2010; 27(2):140ñ3.
- [406] Geraci G, Palumbo VD, D'Orazio B, Maffongelli A, Fazzotta S, Lo Monte AI. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study. *Clin Ter* 2019; 170(5):e332-e336.
- [407] Künzli HT, Timmer R, Schwartz MP, Witteman BJ, Weusten BLAM, van Oijen MGH et al. Endoscopic ultrasonography-guided drainage is an effective and relatively safe treatment for peripancreatic fluid collections in a cohort of 108 symptomatic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(8):958ñ63.
- [408] Ramesh J, Bang JY, Trevino J, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(1):30ñ5.
- [409] Nabi Z, Lakhtakia S, Basha J, Chavan R, Gupta R, Ramchandani M et al. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections: Long-term outcomes in children. *Dig Endosc* 2017; 29(7):790ñ7.
- [410] Costa PA, Ho S, Manvar A, Rivas Y, Novak I. Use of Lumen-apposing Metal Stents for Endoscopic Drainage of Intra-abdominal Fluid Collections in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(2):258ñ60.
- [411] Sadik R, Kalaitzakis E, Thune A, Hansen J, Jönson C. EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses. *World J Gastroenterol* 2011; 17(4):499ñ505.
- [412] Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA, Matos C, Maertelaer V de, Le Moine O et al. Pancreatic-fluid collections: A randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(4):609ñ19.
- [413] Puga M, Consiglieri CF, Busquets J, Pallarès N, Secanella L, Peláez N et al. Safety of lumen-apposing stent with or without coaxial plastic stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: A retrospective study. *Endoscopy* 2018; 50(10):1022ñ6.
- [414] Sey MSL, Schmaltz L, Al-Haddad MA, DeWitt JM, Calley CSJ, Juan M et al. Effectiveness and safety of serial endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis. *Endosc Int Open* 2015; 3(1):E56-9.
- [415] Schneider L, Müller E, Hinz U, Grenacher L, Büchler MW, Werner J. Pancreas divisum: A differentiated surgical approach in symptomatic patients. *World J Surg* 2011; 35(6):1360ñ6.
- [416] Schnellendorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg* 2005; 71(6):466-72; discussion 472-3.
- [417] Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237(5):614-20; discussion 620-2.
- [418] Laje P, Adzick NS. Modified Puestow procedure for the management of chronic pancreatitis in children. *J Pediatr Surg* 2013; 48(11):2271ñ5.
- [419] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356(7):676ñ84.

- [420] Ford K, Paul A, Harrison P, Davenport M. Surgical Success in Chronic Pancreatitis: Sequential Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Surgical Longitudinal Pancreatojejunostomy (Puestow Procedure). *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26(3):232ñ9.
- [421] Garcea G, Weaver J, Phillips J, Pollard CA, Ilouz SC, Webb MA et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: A series of 85 consecutive patients. *Pancreas* 2009; 38(1):1ñ7.
- [422] Tai DS, Shen N, Szot GL, Posselt A, Feduska NJ, Habashy A et al. Autologous islet transplantation with remote islet isolation after pancreas resection for chronic pancreatitis. *JAMA Surg* 2015; 150(2):118ñ24.
- [423] Bellin MD, Blondet JJ, Beilman GJ, Dunn TB, Balamurugan AN, Thomas W et al. Predicting islet yield in pediatric patients undergoing pancreatectomy and autoislet transplantation for chronic pancreatitis. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(4):227ñ34.
- [424] Chinnakotla S, Beilman GJ, Dunn TB, Bellin MD, Freeman ML, Radosevich DM et al. Factors Predicting Outcomes After a Total Pancreatectomy and Islet Autotransplantation Lessons Learned From Over 500 Cases. *Ann Surg* 2015; 262(4):610ñ22.
- [425] Sutherland DER, Radosevich DM, Bellin MD, Hering BJ, Beilman GJ, Dunn TB et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2012; 214(4):409-24; discussion 424-6.
- [426] Kobayashi T, Manivel JC, Bellin MD, Carlson AM, Moran A, Freeman ML et al. Correlation of pancreatic histopathologic findings and islet yield in children with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation. *Pancreas* 2010; 39(1):57ñ 63.
- [427] Juang JH, Bonner-Weir S, Wu YJ, Weir GC. Beneficial influence of glycemic control upon the growth and function of transplanted islets. *Diabetes* 1994; 43(11):1334ñ9.
- [428] Chinnakotla S, Radosevich DM, Dunn TB, Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ et al. Long-term outcomes of total pancreatectomy and islet auto transplantation for hereditary/genetic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218(4):530ñ43.
- [429] Young MC, Theis JR, Hodges JS, Dunn TB, Pruett TL, Chinnakotla S et al. Preoperative Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Pancreas Predicts Pancreatic Mass and Functional Outcomes After Total Pancreatectomy and Islet Autotransplant. *Pancreas* 2016; 45(7):961ñ6.
- [430] Lin YK, Faiman C, Johnston PC, Walsh RM, Stevens T, Bottino R et al. Spontaneous Hypoglycemia After Islet Autotransplantation for Chronic Pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(10):3669ñ75.
- [431] Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, Mann O, Bruhn JP, Schneider C et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241(4):591ñ8.
- [432] Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Soehendra N et al. Drainage versus Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Kopfpankreatitis: Eine randomisierte Studie. *Chirurg* 1997; 68(4):369ñ77.
- [433] Rollins MD, Meyers RL. Frey procedure for surgical management of chronic pancreatitis in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39(6):817ñ20.
- [434] Pappas SG, Pilgrim CHC, Keim R, Harris R, Wilson S, Turaga K et al. The Frey procedure for chronic pancreatitis secondary to pancreas divisum. *JAMA Surg* 2013; 148(11):1057ñ 62.
- [435] Morinville VD, Lowe ME, Elinoff BD, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis amlodipine trial: A pilot study of a calcium-channel blocker in hereditary pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35(4):308ñ12.

- [436] Gui F, Zhang Y, Wan J, Zhan X, Yao Y, Li Y et al. Trypsin activity governs increased susceptibility to pancreatitis in mice expressing human PRSS1R122H. *J Clin Invest* 2020; 130(1):189–202.
- [437] Kim SC, Yang HR. Clinical efficacy of gabexate mesilate for acute pancreatitis in children. *Eur J Pediatr* 2013; 172(11):1483–90.
- [438] Wu BU, Pandol SJ, Liu I-LA. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: Findings from a regional integrated healthcare system. *Gut* 2015; 64(1):133–8.
- [439] Lee PJ, Modha K, Chua T, Chak A, Jang D, Lopez R et al. Association of Statins With Decreased Acute Pancreatitis Severity: A Propensity Score Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52(8):742–6.
- [440] Märten A, Büchler MW, Werft W, Wente MN, Kirschfink M, Schmidt J. Soluble iC3b as an early marker for pancreatic adenocarcinoma is superior to CA19.9 and radiology. *J Immunother* 2010; 33(2):219–24.
- [441] Cahen DL, van der Merwe SW, Laleman W, Poley J-W, Bruno MJ. A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: A proof of principle. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(2):486–91.
- [442] Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, Degowska M, Durlík M, Głębiorowska A et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Prz Gastroenterol* 2019; 14(1):1–18.
- [443] Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69(1):7–17.
- [444] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(8):807–18.
- [445] Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(4):899–917.
- [446] Ravens-Sieberer U, Gosch A, Abel T, Auquier P, Bellach BM, Bruil J et al. Quality of life in children and adolescents: A European public health perspective. *Soz Präventivmed* 2001; 46(5):294–302.
- [447] Ballard DD, Flueckiger JR, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA, Watkins JL et al. Evaluating Adults With Idiopathic Pancreatitis for Genetic Predisposition: Higher Prevalence of Abnormal Results With Use of Complete Gene Sequencing. *Pancreas* 2015; 44(1):116–21.
- [448] Bertin C, Pelletier A-L, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(2):311–7.
- [449] Nicholson JA, Johnstone M, Greenhalf W. Divisum may be preserving pancreatic function in CFTR patients-but at a cost. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11):1758–9.
- [450] Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011; 38(1):59–69.
- [451] van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(46):18843–8.

- [452] Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, Ramdas LV, Bhat DS, Naik SS et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(5):495–502.
- [453] Okay E, Mutlu O, Gocmez SS, Oz S, Utkan T. N-Acetylcysteine improves disturbed ileal contractility following partial hepatectomy in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(1):203–8.
- [454] Datenbank der genetischen Varianten von Patienten mit chronischer Pankreatitis. Leipzig, Deutschland. Available from: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/ResearchTrials_RegistriesMaterials_Simple.php?lng=EN&LnkId=13190&Typ=Loc&from=rightMenu Accessed June 2020
- [455] Italian Registry of Families At Risk of Pancreatic Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04095195> Accessed June 2020
- [456] Mocci E, Guillen-Ponce C, Earl J, Marquez M, Solera J, Salazar-López M-T et al. PanGenFam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(14):1911–7.
- [457] Claustres M, Thèze C, Des Georges M, Baux D, Girodon E, Bienvenu T et al. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Hum Mutat* 2017; 38(10):1297–315.
- [458] Shelton CA, Umapathy C, Stello K, Yadav D, Whitcomb DC. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(9):1376.