

**Diplomarbeit**

**Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Manuel Weinhappl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,**

**Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl**  
**Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.scient.med. Axel Schlagenhaut**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 07.09.2020*

*Manuel Weinhappl eh*

## Danksagungen

Zu allererst möchte ich meinen Eltern für ihre Geduld, ihr Vertrauen und ihre Unterstützung, vor allem während der letzten Jahre aber auch darüber hinaus, danken. Sie waren stets für mich da, haben meine Entscheidungen immer mitgetragen und mir Rückhalt geboten.

Meinem Bruder, sowie meinen Freunden und meiner restlichen Familie danke ich für die zahlreichen, guten Ratschläge, sowie die teilweise nötige Ablenkung in der Zeit meines Studiums, welche mir immer wieder die erforderliche Motivation zurückgebracht hat.

Meiner Freundin Edina kann ich nicht genug für die vergangenen sechs Jahre danken, denn ohne sie wären viele der Höhen nicht so schön und bestimmt alle Tiefen schwerer zu bewältigen gewesen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die unkomplizierte und motivierte Betreuung der Arbeit und für die schnellen Hilfestellungen.

# Zusammenfassung

Hintergrund: Das Krankheitsbild der Pankreatitis wurde in den letzten Jahren zunehmend in der Kinder- und Jugendheilkunde diagnostiziert und wird somit heutzutage nicht mehr als seltene Erkrankung dieser Altersgruppe angesehen. Die akute Pankreatitis gilt bei Kindern und Erwachsenen als häufigste Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Die weltweit steigenden Fallzahlen erwiesen sich als Anstoß zur forcierten Forschung auf diesem Gebiet, wodurch die Notwendigkeit einer Zusammenfassung der neuesten, international anerkannten Erkenntnisse geboten ist.

Methoden: Im Rahmen einer Literaturrecherche wurden Informationen für diese Diplomarbeit zusammengetragen und anschließend aufgearbeitet. Als Grundlage diente aktuelle Literatur in Form von Lehrbüchern, E-Books, E-Journals und Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften, aber auch klinische Studien aus UpToDate, PubMed und Google Scholar.

Ergebnisse: Obwohl die Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter meist mild verläuft und eine gute Prognose besitzt, kann es abhängig von Form und Ursache der Erkrankung zu einem ernsthaften Zustand kommen, der im Akutstadium teilweise lebensbedrohliche Situationen hervorrufen kann. Im chronischen Setting führt die Krankheit zu einer enormen Belastung des Kindes und seiner Angehörigen, weswegen eine zielgerichtete Diagnostik und eine adäquate Therapie unentbehrlich sind. Die Hintergründe der Entstehung, aber auch Einflussfaktoren auf das Fortschreiten der Pankreatitis zu kennen, stellen die unverzichtbare Basis im Management dar. Während trotz der geringen pädiatrischen Datenlage in den letzten Jahren zahlreiche Empfehlungen für gewisse Bereiche der Krankheit erstellt werden konnten, zeigten große Fachgesellschaften offene Aspekte, welche weiterer Analyse und Forschung bedürfen auf und schufen somit den Grundstein für künftige Studien, um die Pankreatitis besser zu verstehen und dadurch das Outcome positiv zu beeinflussen.

## **Abstract**

**Background:** The clinical picture of pancreatitis in pediatrics and adolescent medicine has been increasingly diagnosed throughout the last past years and is therefore no longer regarded as a rare disease in this age group. Acute pancreatitis is the most common pancreatic disease in children and adults. The worldwide expanding number of cases proved to be the impetus for accelerated research in this area, which created the need to provide an up-to-date review of the latest, internationally accepted findings.

**Methods:** This thesis takes the form of a literature review, gathering, concisely summarizing and assessing relevant research. Current literature in the form of textbooks, e-books, e-journals and guidelines from medical associations as well as clinical studies from UpToDate, PubMed and Google Scholar served as the basis.

**Results:** Pancreatitis is mostly mild in childhood and adolescence and generally has a good prognosis. However, depending on the form and cause of the disease, it can develop into a serious condition that can sometimes be life-threatening in the acute stage. Moreover, in a chronic setting, it can cause a great burden on the child and their relatives, which is why targeted diagnostics and adequate therapy are essential. A thorough knowledge of the development of the disease, as well as of the factors influencing the progression of pancreatitis, represents the indispensable basis of its management. While numerous recommendations for certain aspects of the disease have been established in recent years in spite of the limited data available in pediatrics, large numbers of specialists have pointed out other aspects which still require further analysis and research, thus laying the foundation for future studies in order to better understand pancreatitis and thereby influence its outcome positively.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b>	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>iv</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b>	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Anatomie und Physiologie des Pankreas</b>	<b>2</b>
<b>3 Entwicklung des Pankreas</b>	<b>5</b>
<b>4 Die Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Definition und Einteilung</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Epidemiologie</b>	<b>8</b>
<b>4.3 Ätiologie</b>	<b>9</b>
4.3.1 Pathologien der Gallenwege	9
4.3.2 Anomalien des Pankreas	10
4.3.3 Genetische Ursachen	11
4.3.4 Systemische Erkrankungen	12
4.3.5 Metabolisch-toxische Störungen	13
4.3.6 Medikamentöse Ursachen	14
4.3.7 Trauma	15
4.3.8 Infektionen	15
4.3.9 Idiopathisch; Sonstige	16
<b>5 Formen der Pankreatitis</b>	<b>17</b>
<b>5.1 Akute Pankreatitis</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Akut rezidivierende Pankreatitis</b>	<b>19</b>
<b>5.3 Chronische Pankreatitis</b>	<b>20</b>
<b>6 Klinik</b>	<b>22</b>
<b>6.1 Symptomatik</b>	<b>22</b>
<b>6.2 Diagnostik</b>	<b>23</b>
6.2.1 Klinische Untersuchung	24
6.2.2 Labordiagnostik	25
6.2.3 Bildgebende Verfahren	29
<b>7 Therapie und Management</b>	<b>33</b>
<b>7.1 Konservativ-medikamentöse Therapie</b>	<b>33</b>
7.1.1 Analgetika	34
7.1.2 Antibiotika	35
7.1.3 Enzymersatztherapie	36
7.1.4 Weitere Möglichkeiten	37
<b>7.2 Nutritive Aspekte und Flüssigkeitstherapie</b>	<b>38</b>
7.2.1 Ernährung	38
7.2.2 Flüssigkeitstherapie	40

<b>7.3</b>	<b>Endoskopische und operative Verfahren</b>	<b>41</b>
<b>7.4</b>	<b>Monitoring und zusätzliches Procedere</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b><i>Prognose und Komplikationen</i></b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>49</b>

## Glossar und Abkürzungen

AIP	autoimmune Pankreatitis
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	acute necrotic collection
AP	akute Pankreatitis
ARP	akut rezidivierende Pankreatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BUN	blood urea nitrogen
bzw.	beziehungsweise
CCK	Cholecystokinin
CF	zystische Fibrose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CP	chronische Pankreatitis
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTRC	Chymotrypsin C
dl	Deziliter
EBV	Epstein-Barr-Virus
EPI	exokrine Pankreasinsuffizienz
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EUS	endoskopischer Ultraschall
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPGE	Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
HbA1c	Hämoglobin A1c
IgG4	Immunglobulin G4
INSPPIRE	International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure
iv.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter

MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
oGTT	oraler Glucosetoleranz-Test
PRSS1	cationic trypsinogen
SAP	severe acute pancreatitis
SPINK1	serine protease inhibitor Kazal Typ 1
TPIAT	total pancreateomy and islet autotransplantation
US	Ultraschall
WON	walled-off necrosis
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$\delta$	Delta
%	Prozent

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Embryonalentwicklung des Pankreas (2)	5
Abbildung 2: Diagnostische Kriterien nach INSPPIRE (11)	17
Abbildung 3: Klassifikation des Schweregrades der AP (15)	19

# 1 Einleitung

In den letzten Jahren hat die Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter international immer mehr Aufmerksamkeit erlangt, da es sich um eine Erkrankung mit zunehmender Inzidenz handelt, für die es nur wenige Leitlinien gibt und daher größtenteils die Richtlinien der erwachsenen Form zur Anwendung kommen. (1)

Vor allem die unterschiedlichen Ursachen, aber auch die verschiedenen Formen und Verläufe der Erkrankung bis hin zu den physiologischen Unterschieden in den Altersgruppen können von Empfehlungen der adulten Pankreatitis nicht erfasst werden und fehlen somit weitgehend für die Pädiatrie. Erst im vergangenen Jahrzehnt fanden sich in mehreren Ländern der Welt große pädiatrische Fachgesellschaften zusammen, um einheitliche Klassifikationen, eine standardisierte Diagnostik, sowie therapeutische Maßnahmen zu etablieren und dadurch einerseits ein an die Pädiatrie angepasstes Management und andererseits eine Grundlage für zukünftige Forschung und Analyse bereitzustellen. (2,3)

Die neuesten Erkenntnisse und die aktuelle Informationslage sollen in dieser Arbeit zusammengetragen und aufgezeigt werden.

Zu Beginn wird auf die Anatomie und Physiologie der Bauchspeicheldrüse eingegangen, da diese für die pathophysiologische Entstehung der Pankreatitis von großer Bedeutung sind.

Ebenso wird die embryologische Entwicklung des Organs erläutert, weil in dieser Phase häufig Vorgänge stattfinden, die für die Erkrankung als ursächlich bzw. prädisponierend angesehen werden können.

Anschließend werden aktuelle Definitionen, epidemiologische Daten und die Formen der Pankreatitis beschrieben. Aufgrund der Vielzahl und Variabilität der Ursachen, werden diese ausführlich aufgezeigt.

Der Hauptteil der Diplomarbeit beschäftigt sich mit klinischen Einzelheiten zur Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Pankreatitis. Abschließend erfolgt die Erläuterung von Fakten bezüglich der Prognose und möglichen Komplikationen.

## 2 Anatomie und Physiologie des Pankreas

Das menschliche Pankreas ist ein längliches Organ, welches sich als S-förmige Drüse mittig im Oberbauch befindet. An der hinteren Bauchwand, in der Höhe des 1.-3. Lendenwirbelkörpers, zwischen dem Duodenum und der Milz liegend, steht die Bauchspeicheldrüse in enger Beziehung zu den Gallengängen, sowie den großen Blutgefäßen der Bauchhöhle. (4)

Das Pankreas lässt sich in drei Abschnitte unterteilen: das Caput, das Corpus und die Cauda. Das Caput pancreatis mit seinem hakenförmigen Drüsenfortsatz, dem Processus uncinatus, liegt zentral im Bauch und wird vom Duodenum umschlungen, während das Corpus die Wirbelsäule ventral kreuzt und in die Cauda übergeht, welche knapp vor der Milz endet.

Alle drei Teile sind in Läppchen aufgebaut und enthalten mehrere Zelltypen. Diese verschiedenen Zellen können in zwei Gruppen eingeteilt werden, die gleichzeitig die zwei Hauptaufgaben der Bauchspeicheldrüse beschreiben. Einerseits die exokrine Produktion von Verdauungssäften und andererseits die endokrine Funktion, welche der Herstellung von Hormonen entspricht.

Für die exokrine Aufgabe des Pankreas sind vor allem die sogenannten Azinuszellen verantwortlich. Hier werden inaktive Vorstufen von Verdauungsenzymen gebildet und über kleine Gänge, welche das gesamte Bindegewebe des Organs durchziehen, bis in den Hauptausführungsgang des Pankreas, dem Ductus pancreaticus Wirsungi, transportiert. Dieser Ausführungsgang nimmt den gesamten Bauchspeichel auf und mündet an der Papilla duodeni major, auch Papilla Vateri genannt, gemeinsam mit dem Ductus choledochus, welcher vor allem Galle fördert, in das Duodenum ein. Kurz vor der Einmündungsstelle befindet sich der Musculus sphincter Oddi, dessen Aufgabe es ist, den Rückfluss von Gallensekret in das Pankreas zu verhindern. (4–6)

Zusätzlich zum Ductus Wirsungi existiert ein Nebenausführungsgang, der Ductus pancreaticus accessorius Santorini, welcher äußerst variabel vorkommen kann. Dieser mündet entweder oberhalb der Papilla Vateri in eine kleinere Papilla duodeni minor oder direkt in den Hauptgang. (4) Sollten sich hier Engstellen oder andere Anomalien befinden, kann dies zu weiteren pathologischen Zuständen führen, die ursächlich für mehrere Erkrankungen, darunter auch die Pankreatitis, sein können.

Im Duodenum angelangt, werden die inaktiven Proenzyme durch lokale Enzyme aktiviert und der Spaltprozess der Nahrungsbestandteile beginnt. Für die Verdauung von Proteinen

ist in erster Linie das Enzym Trypsin verantwortlich. Neben weiteren Peptidasen wie Chymotrypsin und Protease E, zerlegt es Eiweißverbindungen in einzelne Aminosäuren. Um Kohlenhydrate wie Stärke und Glykogen zu verdauen, spaltet die pankreatische  $\alpha$ -Amylase diese Verbindungen zunächst in kleinere Komponenten, welche anschließend durch weitere Enzyme in Zuckerformen wie Glucose oder Fructose umgebaut werden.

Die Lipase ist das Hauptenzym in der Verdauung von Fetten. (7)

Zusätzlich zu den Pankreasenzymen, die 90 % des Bauchspeichels ausmachen, besteht dieses Sekret aus anorganischen Bestandteilen wie Wasser und Elektrolyten, welche aus den sogenannten zentroazinären und duktaalen Zellen sezerniert werden. Dazu zählen Natrium, Kalium, Chlorid und Bicarbonat, wobei vor allem die hohe Bicarbonatkonzentration eine wesentliche Rolle einnimmt und den pH-Wert des Pankreassaftes alkalisch werden lässt, somit die Magensäure neutralisiert und dadurch passende Gegebenheiten für die Funktion der Verdauungsenzyme schafft.

Die gesamte exokrine Funktion und damit auch die Sekretion der Enzyme werden durch mehrere hormonelle und nervale Vorgänge reguliert. Die Stimulation erfolgt durch die Nahrungsaufnahme und lässt sich in eine kephale, eine gastrale und eine intestinale Phase unterteilen. Unterschiedliche Reize, wie die Dehnung des Magens oder auch der Eintritt des Magensaftes in das Duodenum, wirken über Nerven oder die Freisetzung von Hormonen, wie beispielsweise Sekretin oder Cholecystokinin (CCK), antreibend auf die exokrinen Zellen des Pankreas, woraufhin das Verdauungsssekret produziert und abgegeben wird. (5)

Die zweite Aufgabe der Bauchspeicheldrüse, die als endokrine Funktion bezeichnet wird und durch die Produktion unterschiedlicher Hormone gekennzeichnet ist, findet im sogenannten Inselorgan des Pankreas statt. Dieses Inselorgan umfasst die Gesamtheit aller hormonproduzierenden Zellen des Pankreas, welche sich in 0,5 bis 2 Millionen Langerhans-Inseln organisieren und bündeln. Der Großteil dieser Inseln befindet sich in der Cauda pancreatica, ein geringerer Anteil im Corpus und der kleinste Prozentsatz im Caput. (4)

Im Gegensatz zur exokrinen Sekretion über die pankreatischen Ausführungsgänge, erfolgt die Ausschüttung der Hormone auf direktem Weg aus den verschiedenen Zellen ins Blutsystem, was durch eine zahlreiche Ansammlung kleinster Blutkapillaren um die Zellverbände optimal gewährleistet ist. (8)

Zu den wichtigsten Pankreashormonen zählen das Insulin, das Glukagon, das pankreatische Polypeptid und das Somatostatin. (4)

Die größte Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel und somit in der Regulation des Blutzuckerspiegels nehmen vor allem Insulin und Glukagon ein.

Mit bis zu 80 % der endokrinen pankreatischen Zellen, stellen die Insulin produzierenden  $\beta$ -Zellen den größten Anteil dar. Das menschliche Insulin ist für das Senken des Blutzuckerspiegels verantwortlich, das durch ein Einlagern der im Blut zirkulierenden Glucose in Muskel- oder auch Fettgewebszellen ermöglicht wird. Steigt die extrazelluläre Glucosekonzentration an, wird die Freisetzung von Insulin stimuliert, wodurch mehrere blutzuckersenkende Mechanismen ausgelöst werden. Nicht nur die Aufnahme der Glucose in Körperzellen, sondern auch die vermehrte Speicherung in Form von Glykogen, bzw. der gehemmte Abbau bereits vorhandener Speicher, sind hiervon betroffen. (5,8)

Gegenspieler des Insulins ist das Glukagon, welches in den  $\alpha$ -Zellen des Inselorgans produziert wird, bei einem Abfall des Blutzuckers sezerniert wird und sich dem Insulin entgegengesetzt auf die oben beschriebenen Mechanismen auswirkt. (5)

Ungefähr 5 % der endokrinen Zellen nehmen die  $\delta$ -Zellen ein, die Somatostatin synthetisieren. Dieses Hormon hemmt in erster Linie das Wachstumshormon Somatotropin, nimmt aber auch in der Blutzuckerregulation eine wichtige Rolle als hemmender Faktor sowohl für Insulin als auch für Glukagon ein und verhindert dadurch allzu große Schwankungen des Blutzuckerspiegels. (5,8)

Das pankreatische Polypeptid, produziert in den F-Zellen des Pankreas, hemmt beispielsweise die Ausschüttung von exokrinen Enzymen des Pankreas. (5)

### 3 Entwicklung des Pankreas

Innerhalb der 4. - 5. Schwangerschaftswoche entwickelt sich das Pankreas aus dem Entoderm, dem innersten der drei menschlichen Keimblätter, aus dem Teil des primitiven Vorderdarms, aus dem auch Leber und Gallenblase hervorgehen. Zu diesem Zeitpunkt finden sich zwei Pankreasanlagen, eine dorsale und eine ventrale. Diese sind gegenüberliegend, eine in der rechten, die andere in der linken Körperhälfte, getrennt durch den Vorderdarm, positioniert. Aus der ventralen Anlage gehen später der untere Abschnitt des Caput pancreatis und der Processus uncinatus hervor, aus der dorsalen entwickeln sich der obere Abschnitt des Caput, das gesamte Corpus, sowie die Cauda. (4–6,9)

Bis zur 7. Gestationswoche wandert der ventrale Teil hinter dem Vorderdarm von der rechten Seite nach links und befindet sich schlussendlich unterhalb des dorsalen Teils. Dieser Vorgang wird Rotation genannt. Treten in dieser Phase pathologische Varianten auf, werden sie als Rotationsanomalien bezeichnet. (5)

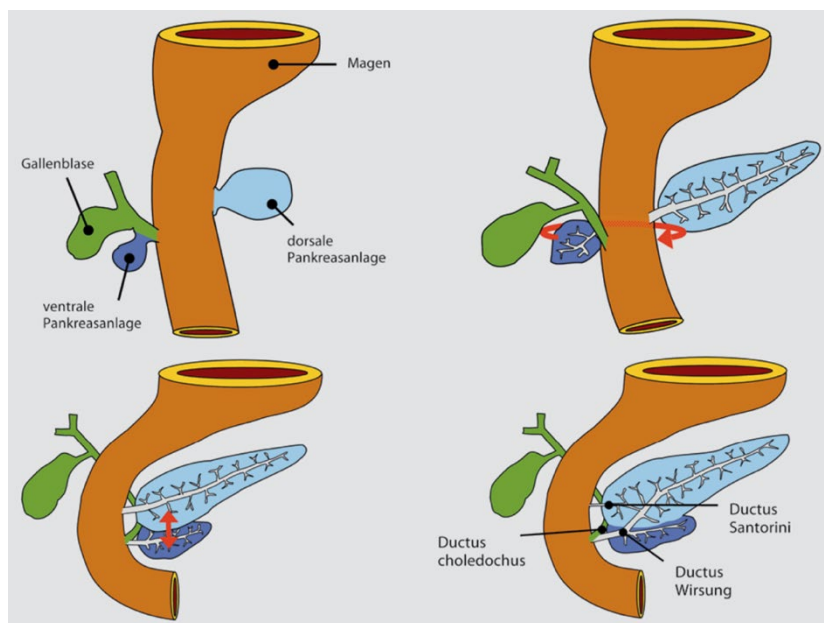


Abbildung 1: Embryonalentwicklung des Pankreas (2)

Unmittelbar nach der Rotation beginnt die Verschmelzung oder Fusion beider Anlagen. Einerseits verschmelzen nun die Gewebsteile des Organs miteinander, andererseits fusionieren sich auch die bereits zuvor bestehenden Vorläufer der pankreatischen Gänge.

Der spätere Hauptausführungsgang des Pankreas, der Ductus Wirsungi, entsteht sowohl aus der ventralen als auch aus dem Großteil der dorsalen Anlage.

Des Weiteren entwickelt sich nun auch der sehr variable Ductus pancreaticus accessorius Santorini, als möglicher Nebenausführungsgang aus dem medialen Anteil der dorsalen Anlage. Dieser Teil kann sich aber auch zurückbilden, oder blind enden. In diesem Fall liegt später lediglich der Ductus Wirsungi vor. (4,5)

Allerdings können auch weitere Varianten entstehen, welche als Fusionsanomalien bezeichnet werden und neben Rotationsanomalien in unterschiedlichem Ausmaß als ursächlich oder zumindest prädisponierend für die Entstehung einer Pankreatitis bezeichnet werden können. (5)

Zeitgleich zur Entstehung der parenchymalen Anteile des Organs, differenzieren sich auch die endokrinen und exokrinen Zellen des Pankreas aus ihren Vorstufen. Bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche sind die Zellen des Inselorgans vorhanden, die exokrinen Azinuszellen ab der 14. - 16. Woche. Auch wenn im 5. Monat einzelne Funktionen, wie zum Beispiel die Insulinsekretion nachzuweisen sind, müssen insbesondere die exokrinen Prozesse des Pankreas nach der Geburt bis zum zweiten Lebensjahr weiterreifen und gelten somit erst dann als vollständig ausgebildet, da ihre Enzymproduktion zuvor teilweise nur 1 - 10 % der adulten entspricht.

Eine fehlerhafte oder unvollständige Differenzierung pankreatischer Zellen kann zu teils schwerwiegenden Pathologien führen, die je nach Ausmaß lebenslange Therapien erfordern oder auch Zustände erzeugen, welche nicht mit dem Leben vereinbar sind. (4,5)

## 4 Die Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter

### 4.1 Definition und Einteilung

Die Entzündung der Bauchspeicheldrüse wird in medizinischer Fachsprache Pankreatitis genannt. Diese ist definiert durch histologisch nachweisbare Zeichen einer Inflammation, welche die Präsenz von Entzündungszellen, Flüssigkeitsansammlung in den Zellzwischenräumen und je nach Ausprägung weitere Merkmale wie apoptotische bzw. nekrotische Zellen oder auch Einblutungen ins Gewebe umfassen. (1,10)

Eine allgemeingültige Einteilung oder Klassifikation der Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter konnte, aufgrund fehlender Daten und Studien im Bereich der pädiatrischen Gastroenterologie und Hepatologie, lange Zeit nicht erstellt werden. (3,11)

Bis ins vergangene Jahrzehnt wurden daher vielerorts die Richtlinien und Vorgaben, welche für das Erwachsenenalter galten, übernommen, ohne diese bezüglich der besonderen Physiologie des Kindesalter oder den sich unterscheidenden Ursachen, Verläufen oder erforderlichen Therapien dieser Erkrankung in der Pädiatrie zu adaptieren. (3,12,13)

Teilweise wurde die Erkrankung lediglich nach ihren Ursachen in eine primäre und eine sekundäre Pankreatitis eingeteilt, ohne auf den zeitlichen Verlauf oder den Schweregrad einzugehen. (14,15)

Die *International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure* (INSPPIRE) erstellte, unter anderem, eine standardisierte Einteilung der Pankreatitis in drei Formen, welche heute weltweit Anwendung findet. Diese Formen sind die akute Pankreatitis (AP), die akut rezidivierende Pankreatitis (ARP) und die chronische Pankreatitis (CP). (3,11) Im entsprechenden Kapitel werden sie ausführlicher beschrieben.

## 4.2 Epidemiologie

Die AP ist die häufigste Erkrankung der Bauchspeicheldrüse im Kindes- und Jugendalter. (16) Dennoch konnten lange Zeit keine für die pädiatrische Pankreatitis brauchbaren, epidemiologischen Daten erhoben werden, da sich der Großteil, der zu diesem Krankheitsbild durchgeführten Studien, lediglich auf die adulten Fallzahlen beschränkte, wodurch sie für die Pädiatrie nicht repräsentativ waren. (14)

In den letzten zwei Dekaden zeigten zahlreiche, auf die Kinder- und Jugendheilkunde ausgerichtete Studien, dass die Inzidenz in allen pädiatrischen Altersgruppen steigend ist und derzeit zwischen 3,6 und 13,2 jährlichen Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern liegt. (1,11,16)

Die ARP entwickelt sich aus 15 - 35 % der AP-Fälle, die CP gilt mit einer Inzidenz von 0,5 pro 100.000 Personen als noch seltener, steigt in ihrer Häufigkeit allerdings mit zunehmendem Alter. (17,18)

Diesen Anstieg versuchen die Autoren und Autorinnen anhand unterschiedlicher Faktoren zu erklären.

Einerseits verweisen verschiedene Publikationen auf die neuen Trends in der weltweiten Gesundheitsversorgung. Dazu zählen häufigere Laborbestimmungen der Serumamylase und -lipase als diagnostische Marker der Erkrankung, aber auch die Tatsache, dass sowohl Eltern, als auch niedergelassene Ärzte, erkrankte Kinder früher und öfter in eine Spezialklinik schicken, als dies noch vor Jahren der Brauch war. Andererseits konnte ein Anstieg von systemischen, schwerwiegenden Krankheitszuständen und einer damit vergesellschafteten, erhöhten Anzahl an Pankreatitiden als deren Komplikation beobachtet werden. (1,16) Des Weiteren könnte das stetig zunehmende Übergewicht der Bevölkerung als Risikofaktor ursächlich für den Anstieg der Inzidenz sein. (16) Grundsätzlich herrscht Einigkeit darüber, dass die Ursachen der steigenden Fallzahlen nicht eindeutig zu erklären sind, sehr vielfältig und multifaktoriell erscheinen und die Inzidenz der pädiatrischen Pankreatitis sich der Zahl des Erwachsenenalters annähert. Somit kann diese Erkrankung heutzutage, auch in der Pädiatrie, nicht mehr als selten angesehen werden. (1,11,16)

Von der akuten Pankreatitis sind doppelt so viele weibliche als männliche Kinder betroffen. (16) Eine amerikanische Studie, welche über 55.000 Erkrankte zwischen dem ersten und dem 20. Lebensjahr umfasste, stellte fest, dass vor allem Kinder über fünf Jahren betroffen sind und das Durchschnittsalter bei 17 Jahren liegt. (10)

### **4.3 Ätiologie**

Während die Pankreatitis beim Erwachsenen mehrheitlich, einigen Angaben nach sogar bis zu 80 %, durch Alkoholkonsum oder Gallensteine bedingt ist, sind die Ursachen in der Pädiatrie zahlreich und unterschiedlich. (1,17,19) Zu den Hauptgründen, welche als ursächlich für das Entstehen der Erkrankung angesehen werden können, zählen Pathologien der Gallenwege, systemische Krankheiten, traumatische Vorgänge, medikamentös-toxische und sogenannte idiopathische, nicht fassbare Ursachen. (1,3) Darüber hinaus können auch genetische Veränderungen, Infektionen, Störungen des Metabolismus und Anomalien des Pankreas, meist aus einer pathologischen Embryonalentwicklung hervorgehend, und weitere, sehr seltene Gründe, zu einer Bauchspeicheldrüsenentzündung führen. (1,20) In der vorliegenden Literatur ist umstritten, welche davon tatsächlich die Häufigste ist.

In den meisten Fällen kommt es zu einer Verletzung der Azinuszellen, wodurch die Enzymvorstufe Trypsinogen vorzeitig zu Trypsin aktiviert wird und es dadurch bereits im Pankreas zu dessen Ausschüttung und damit einhergehend, zu einer Art Selbstverdauung kommt, welche zu einer erhöhten Immunantwort des Körpers führt. (19,21,22)

Die drei Hauptformen der Pankreatitis können grundsätzlich aus allen Ursachen hervorgehen, dennoch sind bestimmte Auslöser bei manchen Formen häufiger als bei anderen anzutreffen. Aufgrund dessen, haben sich mehrere Studien mit den zahlreichen Risikofaktoren und deren Auswirkung auf den Verlauf, die Therapie und das Outcome der Erkrankung beschäftigt. (20,23,24)

Auf die verschiedenen Ursachen wird im Folgenden detailliert eingegangen.

#### **4.3.1 Pathologien der Gallenwege**

Zu den Erkrankungen der Gallenwege, die als ursächlich für eine Pankreatitis angesehen werden können, gehören Gallensteine, kleinere Konkremente, welche unter dem Begriff Mikrolithiasis zusammengefasst werden, Sludge und Zysten der Gallengänge. Des Weiteren können auch anatomische Fehlbildungen und andere Anomalien zu dieser Gruppe gezählt werden, wie beispielsweise das Pancreas divisum, das Pancreas annulare und die Sphinkter Oddi Dysfunktion. Manche Publikationen beschreiben anatomisch, strukturelle Ursachen als eigenen Unterpunkt. Abhängig davon variiert die prozentuelle

Angabe der Häufigkeit einer biliären, die Gallenwege betreffenden, Ätiologie zwischen 10 - 30 % aller Fälle der Pankreatitis. (1,17,25) Für die AP stellen Gallensteine die häufigste Ursache dar, während sie für die ARP und CP nur in Ausnahmefällen verantwortlich sind. Umgekehrt ist es bei anatomischen Anomalien, diese führen öfters zur CP bzw. ARP. (20) Zu den Risikofaktoren für das Entstehen von Gallensteinen bei Kindern gehören Übergewicht, chronisch hämolytische Erkrankungen, bei denen es zum Anstieg des Blutabbauproduktes Bilirubin kommt, sowie chronische Lebererkrankungen oder die zystische Fibrose. (25,26) Größere Steine, aber auch kleinere und Sludge können zu einer Obstruktion der Gallenwege oder auch des pankreatischen Hauptausführungsganges führen, wodurch es zum Verschluss, jedenfalls zu einem erhöhten, intraduktalen Druck und einem behinderten Abfluss von Verdauungssekreten kommt, welche anschließend rückstauen und eine Entzündung verursachen. (20)

Die Choledochuszyste ist eine selten auftretende, meist angeborene, gutartige Veränderung im Ductus choledochus, dem Hauptgallengang, die neben weiteren Erkrankungen auch zu einer Pankreatitis führen kann. (27)

Wie bereits erwähnt, kann auch die sogenannte Sphinkter Oddi Dysfunktion eine Pankreatitis als Folge haben. Dies ist eine Erkrankung des gleichnamigen Muskels, welcher an der Ampulla duodeni major den Rückfluss von Sekret in das Pankreas verhindern soll. Hierbei kommt es durch eine Verengung oder einer Bewegungsstörung, Dyskinesie genannt, zur Fehlfunktion des Muskels, wodurch weder Galle, noch Pankreassekret ins Duodenum gelangen kann und der so erzeugte Rückstau zu veränderten Druckverhältnissen und folglich Entzündungen der betroffenen Regionen führt. (28)

### **4.3.2 Anomalien des Pankreas**

Unter diesen Punkt fallen hauptsächlich angeborene Fehlbildungen bzw. anatomische Varianten des Pankreas und seiner Anteile. Die häufigste Pathologie dieser Gruppe ist das Pancreas divisum, welches als Fusionsanomalie bei ungefähr 7 % der Gesamtbevölkerung anzutreffen ist. Da aber die Mehrheit der Betroffenen im Laufe ihres Lebens keine Pankreatitis entwickelt, ist die klinische Relevanz des Pancreas divisum in der Literatur umstritten. (5,20) Dennoch kann diese Anomalie vor allem bei Patienten und Patientinnen mit ARP oder CP vermehrt festgestellt werden. (20) Hierbei bleibt im Rahmen der Embryonalentwicklung die Fusion der beiden Anlagen aus, sodass zwei, nicht miteinander verbundene Organteile mit jeweils einem Ausführungsgang, entstehen. (5)

Obwohl dies nicht immer zum Entstehen einer Pankreatitis führt, konnten mehrere Publikationen einen Zusammenhang zwischen weiteren Risikofaktoren und Pankreasanomalien feststellen. (20,24) Im Grunde wird bei allen pathologischen Varianten der physiologische Abfluss der Verdauungssekrete gestört, wodurch es zur Entzündung kommen kann. Weitere Pathologien, die zu dieser Gruppe gehören, sind das Pancreas annulare, eine Rotationsanomalie bei der das Organ um das Duodenum geschlungen zum Liegen kommt, sowie andere pancreatikobiliäre Mündungsanomalien des Gangsystems oder angeborene Pankreaszysten. (5,20,24) Diese möglichen Ursachen sollten, manchen Autoren und Autorinnen nach, vor allem beim wiederholten Auftreten einer Pankreatitis, wie bei der ARP, in Betracht gezogen und abgeklärt werden. (29)

### 4.3.3 Genetische Ursachen

Die AP ist in weniger als 10 % der Fälle durch genetische Faktoren verursacht. (1,20) Bezüglich der ARP kann bei ungefähr 50 %, der CP sogar bei bis zu 75 %, ein kausaler Zusammenhang zwischen der Erkrankung und genetischen Veränderungen bzw. Mutationen festgestellt werden. (20,23) Solche Mutationen betreffen sehr häufig das *cationic trypsinogen* (PRSS1) Gen, welches ausschlaggebend für die Umwandlung von Trypsinogen in das Enzym Trypsin ist. (19,20,24) Kommt es hier zu genetischen Fehlern, führt dies zur Selbstverdauung der Bauchspeicheldrüse, indem jene Aktivierung verstärkt wird und nicht zum rechten Zeitpunkt im Duodenum, sondern bereits in den Azinuszellen stattfindet. (19)

Das *serine protease inhibitor Kazal Typ 1* Gen (SPINK1) verhindert unter physiologischen Bedingungen ebenfalls die vorzeitige Aktivierung von Trypsin. (19) Mutationen in diesem Gen sind bei 2 % der gesamten Weltbevölkerung, vor allem aber in tropischen Regionen anzutreffen. Diese führen aber nur selten als alleiniger Faktor zur Pankreatitis. Sie senken eher die Schwelle zum Entstehen der Erkrankung in Verbindung anderer, genetischer Ursachen, anatomischer Anomalien oder weiteren Umwelteinflüssen. (19,24)

Weitere häufig mutierte Gene, die in Assoziation mit der Pankreatitis stehen sind das *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR) Gen und das *chymotrypsin C* (CTRC) Gen.

Beim letztgenannten handelt es sich um ein Gen, das für ein Enzym verantwortlich ist, welches physiologisch den Abbau von vorzeitig aktiviertem Trypsin übernimmt. Dieser Schutzmechanismus kann bei einer Mutation dieses Gens, wie es bei zirka 12 % der CP der Fall ist, nicht aufrechterhalten werden. (24)

Eine Mutation des *CFTR* Gens ist vor allem an der Entwicklung der namensgebenden Zystischen Fibrose (CF), einer systemischen, komplexen Erkrankung beteiligt, erhöht allerdings auch das Risiko an einer Pankreatitis zu erkranken, mit oder ohne an CF zu leiden. (24) Die Art und Ausprägung der Mutation entscheidet darüber, ob es sich um eine typische CF mit Pankreasbeteiligung, einen asymptomatischen Verlauf oder ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die Pankreatitis ohne CF handelt. (19,24) Einige *CFTR* Mutationen konnten in Assoziation mit der Pankreatitis, nicht aber mit der CF gebracht werden. (24) Viele Aspekte der genetischen Komponenten können nicht ausreichend bestätigt oder widerlegt werden und erfordern weiterführende Forschung. Darunter fallen andere Genmutationen, welche in Verdacht stehen eine Pankreatitis zu begünstigen, sowie das erhöhte Risiko im Krankheitsverlauf weitere Erkrankungen, wie Diabetes oder Tumore zu entwickeln oder auch Einflussfaktoren, welche das Fortschreiten einer ARP in eine CP begünstigen. (20,23,24)

#### **4.3.4 Systemische Erkrankungen**

In bis zu einem Drittel der Fälle tritt die AP im Rahmen einer systemischen Multiorganerkrankung auf. (1,17,30,31) Häufig handelt es sich hierbei um schwere Krankheitsbilder, wie die Sepsis oder den kardiovaskulären Schock, allerdings können auch im Zusammenhang mit autoimmunen oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen, welche primär nicht das Pankreas betreffen, Pankreatitiden entstehen. (1) Systemerkrankungen wie das hämolytisch-urämische Syndrom, das Kawasaki-Syndrom, die Purpura Schönlein-Henoch, der systemische Lupus erythematosus oder auch die chronisch-entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn, zählen unter anderem zu dieser Gruppe. (3,20,30) Allesamt unterliegen komplexen, pathophysiologischen Mechanismen, weswegen bis heute keine zufriedenstellende Erklärung für eine Pankreasbeteiligung gefunden werden konnte. Teilweise wird davon ausgegangen, dass es im Laufe dieser Krankheiten zur Minderdurchblutung des Pankreas oder auch zur Ansammlung bestimmter, inflammatorischer Zellen und Stoffe kommt, welche folglich zu einer AP führen können. Jedenfalls scheinen diese Ursachen multifaktoriell zu sein und bedürfen weitergehender, wissenschaftlicher Abklärung. (20)

### 4.3.5 Metabolisch-toxische Störungen

Unter gewissen Umständen können Störungen des Stoffwechsels im Kindes und Jugendalter zu einer Pankreatitis führen. Der tatsächliche Prozentsatz der dadurch verursachten Erkrankungen variiert abhängig davon, welche Pathologien hinzugerechnet werden und wird in der Literatur in 2 – 10 % angegeben. (1,17,20,23)

In manchen Publikationen werden metabolische, toxische und medikamentöse Faktoren zusammengefasst, andere sehen auslösende Medikamente als eigene Untergruppe, wie sie auch in dieser Arbeit aufgelistet sind.

Zu den häufigsten metabolischen Ursachen gehören die Hypertriglyceridämie, die diabetische Ketoazidose, die Hyperkalziämie und das chronische Nierenversagen. (1,20,32)

Ein stark erhöhter Triglyceridspiegel im Blut kann in 6 % der AP-Fälle als ursächlich beschrieben werden. (32) Werte von über 1000 mg/dl, gelten als absoluter Risikofaktor und sollten vor allem bei Patienten und Patientinnen mit familiärer Hypertriglyceridämie oder ARP abgeklärt werden und weitere genetische Fettstoffwechselstörungen sollten in Betracht gezogen werden. (24,32)

Eine über längere Zeit bestehende Hyperkalziämie, wie sie meist bedingt durch einen primären Hyperparathyreodismus, einer Erkrankung der Nebenschilddrüse, vorkommt, kann durch den erhöhten Kalziumgehalt im Blut anfällig für alle drei Formen der Pankreatitis machen. (32)

Seltene, angeborene Stoffwechselerkrankungen, wie die propionische Azidämie, die methylmalonische Azidurie oder die Ahornsirup-Krankheit, welche allesamt Störungen des Aminosäurenmetabolismus sind, zählen als äußerst rare Risikofaktoren für die ARP und CP. (20,24)

Viele der genannten Störungen konnten beim Erwachsenen in direkte Verbindung mit der Pankreatitis gebracht werden, während in der Pädiatrie der Zusammenhang, aber auch das Management und die Folgen oft ungeklärt sind und weiterführend untersucht werden sollten. (32)

Toxische Umwelteinflüsse wie Nikotin- oder Alkoholkonsum gelten als die größten Risikofaktoren der adulten Pankreatitis. (24,32) Da die Datenlage in Bezug auf das Rauchverhalten von Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend vorhanden ist, können viele Fragen diesbezüglich nicht beantwortet werden. Ob das aktive, aber auch das passive Konsumieren von Tabak, oder das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft in

Assoziation mit der Pankreatitis stehen ist unklar, dennoch wird empfohlen, Personen, welche andere Risikofaktoren aufweisen, deutlich vom Rauchen abzuraten. (32)

Im Erwachsenenalter sind bis zu 44 % der Pankreatitiden auf den Verzehr von Alkohol zurückzuführen. (32) Obwohl vor allem bei Jugendlichen mit zunehmendem Alter der Konsum steigt, liegen keine allgemein gültigen Erkenntnisse die Pädiatrie betreffend vor. Dennoch ist anzunehmen, dass beide Toxine auch im pädiatrischen Alter zur Pankreatitis prädisponieren, da sie vereinzelt in der Literatur als Ursachen angegeben werden und vor allem in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren empfohlen wird, den Konsum zu vermeiden. (23,24,32)

#### **4.3.6 Medikamentöse Ursachen**

Während beim Erwachsenen Medikamente nur einen geringen Anteil der Pankreatitiden verursachen, kann bei Kindern und Jugendlichen in bis zu einem Viertel der Fälle ein Arzneimittel als ursächlich identifiziert werden. (17,20) Sie gelten eher als Ursache für die AP, können aber, wenn sie nicht abgesetzt werden, zu einer CP führen. (24) Ein Drittel aller Betroffenen, bei denen ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einem Medikament gefunden werden konnte, weisen weitere Risikofaktoren auf. (20) Um eine tatsächliche, kausale Verbindung eines Mittels und der Pankreatitis feststellen zu können, müssen gewisse Richtlinien und Klassifikationssysteme berücksichtigt werden. Der zeitliche Zusammenhang, die Latenzzeit oder auch das eventuelle Abheilen der Pankreatitis nach dem Absetzen und das mögliche, erneute Aufflammen nach Wiedereinleitung, müssen genau abgeklärt und dokumentiert werden. (20,32,33)

Zu den Wirkstoffen, die gesichert in Assoziation mit einer Pankreatitis stehen, gehören einige Antiepileptika, vor allem Valproinsäure, Chemotherapeutika wie Asparaginase, welches bei der akuten lymphatischen Leukämie zum Einsatz kommt, aber auch Mittel wie Thiopurine und Mesalazin, die in der Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen angewandt werden. (33,34)

Eine Studie stellte fest, dass bei einem Großteil der Untersuchten, Kortikosteroide in Kausalität mit der Erkrankung standen. (34)

Die Hintergründe und Mechanismen sind bei vielen der genannten Mittel unklar und können stark variieren. Die Valproinsäure scheint die Regenerationsfähigkeit des Pankreas zu unterdrücken, während Asparaginase Nährstoffmangelreaktionen im Organ auslöst. (33) Obwohl es bei gewissen Mitteln nach Wiedereinleitung nicht zum Rezidiv kommt, müssen

Entscheidungen im Umgang mit medikamentös-induzierten Pankreatitiden meistens individuell getroffen werden. Dies gilt es durch einheitliche Richtlinien zu erleichtern, welche allerdings weiterer Forschung bedürfen. (20,33,35)

#### **4.3.7 Trauma**

In der vorhandenen Literatur werden traumatische Verletzungen in 10 – 40 % der Fälle als Auslöser der Pankreatitis angegeben und gehören somit, vor allem bezüglich der AP, zu den häufigsten Ursachen. (1,3,16,17,36,37) Sollte durch das Trauma der Ductus pancreaticus verletzt, eingeengt oder verschlossen werden, kann eine CP daraus entstehen. (24) Sowohl Unfälle mit motorisierten Fahrzeugen, Stürze aus der Höhe oder auch auf den Fahrradlenker, sowie weitere Sportverletzungen, können eine Pankreatitis auslösen. (1,20,38) Leider werden nicht nur Unfälle, sondern auch vorsätzlich zugefügte Verletzungen beobachtet. (1,20) Schätzungsweise ein Drittel aller traumaassoziierten Pankreatitiden wird durch Kindesmissbrauch verursacht. (16)

#### **4.3.8 Infektionen**

Erkranken pädiatrische Patienten und Patientinnen an einer Infektion mit gewissen Erregern, kann dies unter Umständen eine Pankreatitis auslösen. Bis zu 10 % der Fälle sind durch verschiedene Keime bedingt. (1,12,17,20) In erster Linie zählen Viren zu den ursächlichen Erregern, aber auch mehrere Bakterien, einzelne Parasiten, oder selten Spulwürmer können zu einer Pankreatitis führen. (1,3,19,20,39)

Am häufigsten wird eine kausale Assoziation zwischen dem Mumpsvirus und der Entzündung der Bauchspeicheldrüse beschrieben. (1,39) Werden milde Verläufe berücksichtigt, kommt es in bis zu 15 % der Mumpsinfektionen zu einer Pankreasbeteiligung. (39) Weitere in der Literatur angeführte Viren sind unter anderem Herpesviren, die Hepatitis-Viren A und E, der Influenza A – Virus, EBV, Adeno- und Rotaviren, der Cytomegalievirus, sowie Masern-, Röteln- und Coxsackie-Viren. (1,3,19,39) Ob es sich um tatsächliche, kausale Assoziationen der viralen Erreger oder lediglich zeitliche Überschneidungen mit der Pankreatitis handelt, konnte in mehreren Fällen nicht eindeutig geklärt werden. (1)

Bakterien, welche im Zusammenhang mit der Erkrankung erwähnt wurden, sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Salmonellen und Leptospiren.

(1,3,19,20,39) Im Fall einer Mumpsinfektion kann sich die Pankreatitis sowohl im Anfangsstadium, manchmal durchaus auch vor dem Auftreten der ersten infektiösen Symptome, oder erst im späteren Verlauf manifestieren und entweder nach einigen Tagen abheilen oder selten zu schweren Krankheitsbildern führen. (39)

Aus diesem Grund sollten infektiöse Ursachen, vor allem bei Pankreatitiden ohne klaren Auslöser, bedacht werden und mittels gezielter Anamnese bezüglich infizierter Personen im Umkreis und klassischen Symptomen und Vorzeichen der genannten Infektionen, oder auch einem Erregernachweis, abgeklärt werden. (20,39)

#### **4.3.9 Idiopathisch; Sonstige**

Wenn trotz umfassender Diagnostik kein eindeutiger Grund als Ursache für die bestehende Pankreatitis ausgemacht werden kann, wird von einer idiopathischen Erkrankung gesprochen. Die Angabe zur Häufigkeit einer nicht fassbaren Ätiologie variiert stark in der Literatur zwischen 8 % und 43,1 %. (1,17,22,30) Dies könnte daran liegen, dass sich die Abklärungen bezüglich seltener Ursachen in den verschiedenen Publikationen möglicherweise unterscheiden, denn trotz steigender Aufmerksamkeit und Bewusstsein in Bezug auf die Krankheit und ihre Risikofaktoren, gingen die Zahlen der idiopathischen Fälle nur geringgradig bis kaum zurück. (1) Allerdings konnte durch Gentests, welche immer häufiger angewandt werden, bei einigen CP-Erkrankten, die zuvor in die idiopathische Gruppe gezählt wurden, eine Ursache festgestellt werden. (24)

Sonstige Ursachen, welche lediglich vereinzelt angeführt werden, umfassen iatrogene, durch medizinische Intervention bedingte Zustände, die zu einer Pankreatitis führen, sowie die autoimmune Pankreatitis (AIP). (3,16,20,40)

Post-operativ, insbesondere nach Organtransplantationen und auch nach der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), einer diagnostischen Untersuchung, bei der Gallenwege, Gallenblase und Ductus pancreaticus dargestellt und einige Pathologien therapiert werden können, kann es zur AP kommen. (3,16,17,20,30,40)

Die AIP ist eine extrem seltene Form der CP, welche in 2 Subtypen unterteilt wird, mit erhöhten Antikörperwerten im Blut einhergeht und spezieller Diagnostik und Therapie bedarf. (16,24,41)

## 5 Formen der Pankreatitis

Die Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter galt lange als seltene Erkrankung dieser Altersgruppe und wurde im Vergleich zur adulten Variante nur unzureichend wissenschaftlich bearbeitet. Dies führte dazu, dass verschiedene, internationale Publikationen unterschiedliche Standards und diagnostische Kriterien berücksichtigten. Als zunehmend einzelne Fälle bzw. Erfahrungen mit diesem Krankheitsbild publiziert wurden, fand sich 2009 eine Gruppe an Spezialisten zusammen, um die krankheitsbezogenen Aspekte zu sammeln und in mehreren Arbeiten die pädiatrischen Einzelheiten der Pankreatitis zu beschreiben und so einen einheitlichen, internationalen Standard zu etablieren. Dadurch sollten in erster Linie die zukünftige Forschung und Datensammlung erleichtert werden. (2,11)

Die INSPPIRE Arbeitsgemeinschaft veröffentlichte als Erste eine aus multizentrischen Daten erhobene Charakterisierung der Krankheit und schuf Definitionen und diagnostische Kriterien der AP, ARP, und CP, welche in den letzten zehn Jahren im Großteil der Literatur Anwendung fanden. (2,3,11)

Entity	Clinical definition
AP	Requires at least 2 of 3 criteria: 1. Abdominal pain suggestive of, or compatible with AP (ie, abdominal pain of acute onset, especially in the epigastric region) 2. Serum amylase and /or lipase activity at least 3 times greater than the upper limit of normal (IU/L) 3. Imaging findings characteristic of, or compatible with AP (eg, using U/S, CECT, EUS, MRI/MRCP)
Pediatric onset	First episode of AP occurring before the patient's 19th birthday
ARP	Requires at least 2 distinct episodes of AP (each as defined above), along with: • Complete resolution of pain ( $\geq$ 1-month pain-free interval between the diagnoses of AP) OR • Complete normalization of serum pancreatic enzyme levels (amylase and lipase), before the subsequent episode of AP is diagnosed, along with complete resolution of pain symptoms, irrespective of a specific time interval between AP episodes
CP	Requires at least 1 of the following 3: 1. Abdominal pain consistent with pancreatic origin and imaging findings suggestive of chronic pancreatic damage* 2. Evidence of exocrine pancreatic insufficiency <sup>†</sup> and suggestive pancreatic imaging findings* 3. Evidence of endocrine pancreatic insufficiency <sup>‡</sup> and suggestive pancreatic imaging findings* OR • Surgical or pancreatic biopsy specimen demonstrating histopathologic features compatible with CP

AP=acute pancreatitis; ARP=acute recurrent pancreatitis; CECT=contrast-enhanced computerized tomography; CP=chronic pancreatitis; EUS=endoscopic ultrasonography; MRI/MRCP=magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography; U/S=transabdominal ultrasonography.

**Abbildung 2: Diagnostische Kriterien nach INSPPIRE (11)**

## 5.1 Akute Pankreatitis

Um die Diagnose der AP stellen zu können, müssen mindestens zwei der drei Kriterien aus Abbildung 2 erfüllt sein. Als charakteristisch für pankreatische Bauchschmerzen, gelten epigastrische, mittig im Oberbauch zwischen Rippenbogen und Nabel auftretende Beschwerden. (1,19) Während im Erwachsenenalter häufig eine Ausstrahlung in den Rücken beobachtet wird, trifft dies bei Kindern nur in weniger als 10 % der Fälle zu. (1) Die abdominellen Schmerzen können neben dem Epigastrium auch im rechten und linken Oberbauch, bzw. diffus im gesamten Abdomen lokalisiert sein und sowohl plötzlich, als auch langsam und stetig zunehmend einsetzen. (1,11,19)

Bezüglich der Laborparameter muss der Blutserumwert der pankreatischen Enzyme Amylase und Lipase dreifach über dem oberen Limit der Norm liegen. (11)

Befunde der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, welche vereinbar mit der AP sind, umfassen pankreatische Ödeme, Nekrosen, Abszesse, Pseudozysten, sowie Zeichen einer Entzündung oder Einblutung. (11,16) Ultraschall, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) werden am häufigsten als Bildgebung in der pädiatrischen Diagnostik der AP angewandt. (16)

Obwohl zwei der drei Kriterien ausreichen, um eine Diagnose stellen zu können, werden in der Praxis oft Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, um mögliche Ursachen, wie beispielsweise Gallensteine abzuklären. (11)

Die *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN), veröffentlichte 2017, angelehnt an die Nomenklatur der adulten Pankreatitis, eine Klassifikation der AP, welche die Ausprägung und den Schweregrad der Erkrankung in eine milde, eine moderat schwere und eine schwere Pankreatitis einteilt. (15)

Die milde AP, als häufigste Form heilt ungefähr in den ersten sieben Tagen nach Auftreten der Symptome ab und geht ohne lokale oder systemische Komplikationen einher.

Von einer moderat schweren AP wird in der Pädiatrie gesprochen, wenn sich Organfehlfunktionen, lokale oder systemische Komplikationen entwickeln, welche nicht länger als 48 Stunden andauern. (15)

Als schwere akute Pankreatitis (*severe acute pancreatitis*, SAP) werden jene Verläufe bezeichnet, bei denen die Beteiligung andere Organe, über zwei Tage besteht. Dabei macht es keinen Unterschied ob ein oder mehrere Organe betroffen sind, oder zu welchem

Zeitpunkt die Komplikationen auftreten. (15) In Abbildung 3 findet sich ein von der NASPGHAN vorgeschlagener Algorithmus, um die AP zu klassifizieren.

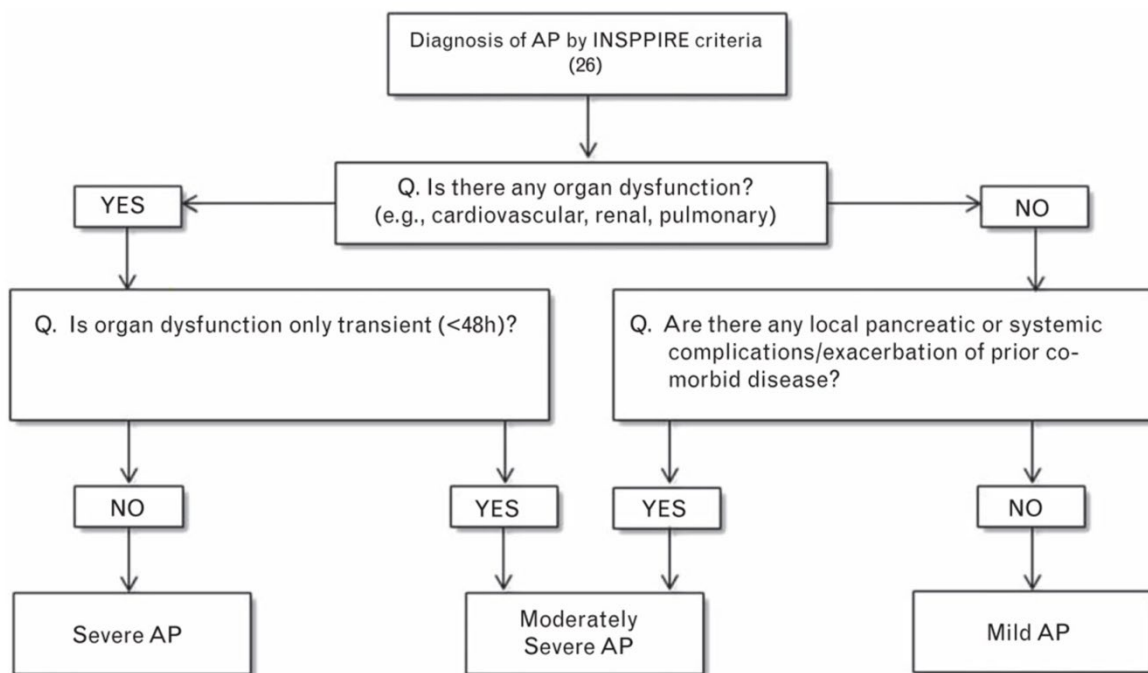


Abbildung 3: Klassifikation des Schweregrades der AP (15)

## 5.2 Akut rezidivierende Pankreatitis

Nach der INSPPIRE ist die ARP, wie in Abbildung 2 beschrieben, durch zwei getrennte, aufeinanderfolgende Episoden der AP definiert. Diese müssen entweder zur Gänze abgeheilt sein, sodass ein einmonatiger, schmerzfreier Intervall besteht, oder eine Normalisierung der Serumwerte von Amylase und Lipase des ersten Erkrankungsverlaufes, sowie der entstandenen Schmerzen auftritt, bevor die erneute Diagnose der AP gestellt wird. Hierbei ist kein spezifischer Zeitraum zu beachten. (11)

Allerdings gibt es auch Ausnahmen. Sollte sich ein Kind nach einer überstandenen AP erneut mit abdominalen Schmerzen präsentieren und in der Bildgebung eine pankreatische Pseudozyste feststellbar sein, sollte dies als Komplikation der ersten Episode interpretiert und nicht von einem Rezidiv, im Sinne einer ARP, ausgegangen werden. (11)

Ungefähr 15 - 35 % der AP-Fälle entwickeln sich zu einer ARP, wobei mehrere Studien darauf hinweisen, dass die Ursache der ersten Erkrankungsepisode einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer ARP hat. (17)

Laut einer US-amerikanischen Single-Center-Studie entwickeln die meisten Kinder innerhalb von fünf Monaten nach der ersten AP eine ARP. (42) Genetische Ursachen, sowie Anomalien der Gallenwege, metabolische Störungen und idiopathische Formen führen am ehesten zu einer ARP. (12,17,42) Zu den Faktoren, welche ein rasches Fortschreiten bereits innerhalb von drei Monaten in eine ARP begünstigen, gehören das männliche Geschlecht, ein erhöhtes Körpergewicht und das Auftreten einer pankreatischen Nekrose während der ersten AP. (42)

### **5.3 Chronische Pankreatitis**

Die Diagnose der CP kann nach der INSPPIRE auf zwei mögliche Wege gestellt werden. Einerseits kann sie über die histopathologische Aufarbeitung einer chirurgisch oder bioptisch gesicherten Probe bestätigt werden, wenn irreversible Veränderungen bzw. Umwandlungen des Organs feststellbar sind. Andererseits gibt es klinische Kriterien, da Biopsien oder Operationen des Pankreas in der Pädiatrie selten und risikobehaftet sind. (11)

Von den drei klinischen Kriterien für die CP aus Abbildung 2 muss lediglich eines zutreffend sein.

Alle drei beschreiben eine gewisse Symptomatik im Zusammenhang mit mittels bildgebender Verfahren erhobener Befunde, welche auf eine chronische Zerstörung des Pankreas hinweisen. Diese Befunde umfassen Veränderungen des Gewebes, wie zum Beispiel eine Verkalkung oder eine pathologische Struktur des Organs. Weitere Zeichen betreffen die pankreatischen Ausführungsgänge und können sich beispielsweise als Erweiterungen, Strikturen oder anderen Irregularitäten des Ductus pancreaticus manifestieren. (11,43)

Während die morphologischen Auffälligkeiten Teil aller drei Kriterien sind, unterscheiden sie sich durch mögliche Symptomkomplexe.

Das erste Kriterium umfasst die bereits beschriebenen pankreas-typischen Bauchschmerzen in Assoziation mit den radiologischen Befunden als Definition für die CP. (11)

Als weitere Möglichkeit kann eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI), inklusive der auffälligen Morphologie, zu einer CP zusammengefasst werden. Mittels Stuhltestungen auf die fäkale Elastase I, ein Enzym, das lediglich vom Pankreas produziert wird, oder auf den

Fettabsorptionskoeffizienten, welcher Hinweise auf eine Fettverdauungsstörung gibt, kann die exokrine Pankreasinsuffizienz festgestellt werden. (11,44)

Die dritte Variante beinhaltet die bildgebenden Befunde in Verbindung mit einer endokrinen Pankreasinsuffizienz, welche nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation zur Diagnose des Diabetes mellitus diagnostiziert werden kann. (11)

Die CP ist ähnlich wie die ARP am häufigsten durch Genmutationen verursacht, allerdings herrscht in der Literatur Einigkeit darüber, dass meist mehrere Umweltfaktoren bzw. Ursachen zusammen zur Erkrankung führen. (17,23,45)

Mit einer Inzidenz von 0.5 pro 100.000 Personen ist die CP äußerst selten, da sie aber hauptsächlich bei älteren Kindern, welche eine Vorgeschichte, im Sinne mehrerer Episoden einer ARP aufweisen, festgestellt wird, werden diese beiden Formen teilweise eher als ein kontinuierliches Krankheitsbild als zwei unterschiedliche Erkrankungen angesehen. (23)

Als Sonderform ist die autoimmune Pankreatitis (AIP), welche zirka 4 % der CP-Fälle ausmacht, zu erwähnen. (24,46) Kinder mit AIP präsentieren sich am häufigsten mit abdominellen Schmerzen und/oder Gelbsucht. (41) Charakteristika dieser Form sind spezielle Befunde in bildgebenden Verfahren, erhöhte Serumwerte des Immunglobulins G4 (IgG4), wobei ein Normalbefund die Diagnose nicht ausschließt, sowie ein rasches Ansprechen auf eine Therapie mit Kortison-Präparaten. (41,46) Weitere mögliche Symptome sind Müdigkeit, Rückenschmerzen und Gewichtsverlust. (24,46)

## 6 Klinik

Die Klinik der pädiatrischen Pankreatitis ist vielfältig und abhängig von mehreren Aspekten der Erkrankung, wie ihrer Form und ihren Ursachen, aber auch von Eigenschaften der Patienten und Patientinnen, da sich die Vielzahl der Symptome in den verschiedenen Altersgruppen der Pädiatrie stark unterscheiden kann. (20,39,47)

Prinzipiell besteht die Diagnosefindung bei allen Kindern mit Verdacht auf eine Pankreatitis aus der Abklärung der Symptome durch klinische Untersuchungen und in weiterer Folge, laborchemischen Tests und bildgebenden Verfahren. (20,39) Mehrere Arbeitsgruppen publizierten Empfehlungen, wann, welche Untersuchungsformen zur Anwendung kommen sollten und unter welchen Konstellationen, weitere spezielle Erhebungen notwendig sind. (12,45) Diese werden im Folgenden erläutert.

### 6.1 Symptomatik

In bis zu 95 % der pädiatrischen AP kommt der abdominelle Schmerz als Leitsymptom vor. (1) Die Hauptlokalisation ist das Epigastrium, gefolgt von rechten und linken Oberbauch bzw. auch generalisierten Schmerzen über dem gesamten Bauch. (1,19,30) Während beim Erwachsenen die Ausstrahlung der Beschwerden in den Rücken regelmäßig zu beobachten ist, tritt dies bei Kindern in 60 – 90 % nicht auf. (19) Neben der Lokalisation, können auch die Intensität der Schmerzen, sowie mögliche Auslöser bzw. Umstände, welche zu einer Verbesserung oder Verschlechterung führen, wichtige Hinweise zur Diagnose geben. (39) Bei der CP können die Beschwerden, ähnlich wie bei der ARP als intermittierend, durchgehend oder im Abklingen beschrieben werden. (45) Übelkeit und Erbrechen sind weitere wichtige klinische Hinweise auf eine Pankreatitis und werden in 40 – 80 % der Fälle beobachtet. (1,22)

Im Gegensatz zu älteren Kindern, zeigen Säuglinge und Kleinkinder seltener Bauchschmerzen. Unruhe und epigastrische Empfindlichkeit im Zusammenhang mit Erbrechen und einem erhöhten Schlafbedürfnis, im Sinne einer Lethargie, sind Zeichen einer AP in dieser Altersgruppe. (1,39)

Generell ist die Symptomatik abhängig von Alter und Entwicklung des Kindes. (48)

Zu einem Gewichtsverlust kann es vor allem bei der CP kommen, da Schmerzen, Nausea und Emesis mit der Nahrungsaufnahme zunehmen. (17,19)

Fieber tritt zu Beginn der Erkrankung bei den meisten Kindern eher selten auf. (22,39)

Mögliche andere Symptome umfassen Gelbsucht, Diarrhoe oder weitere Stuhlveränderungen, unter Umständen entsprechend einer Ileussyndromatik, sowie selten auch Bewusstlosigkeit oder Flüssigkeitsansammlungen im Rahmen eines Aszites oder eines Pleuraergusses. (1,39)

Manche Studien berichten von tastbaren, abdominellen Massen, welche sich in den meisten Fällen als Pseudozyste herausstellten. (1,37,39)

Bei der schweren akuten Pankreatitis (SAP) können sich Kinder bereits initial im Schock, gefolgt von zahlreichen schwerwiegenden Symptomen eines Multiorganversagens, präsentieren. Dies inkludiert Atemnot, verminderte Harnausscheidung, Blutungen oder auch Auswirkungen auf die Neurologie des Kindes. (39)

Die Symptomatik kann in ihrer Ausprägung stark variieren und vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern sehr subtil erscheinen, weshalb zwar der Verdacht auf eine Pankreatitis gestellt werden kann, dennoch die Bewertung der klinischen Zeichen, aufgrund ihrer oft fehlenden Spezifität, einer Abklärung mittels laborchemischer und radiologischer Untersuchung bedarf. (12,17,49)

## **6.2 Diagnostik**

Die Basisdiagnostik der Pankreatitis besteht in der Regel aus der klinischen Untersuchung in Verbindung mit laborchemischen Bestimmungen, welche in gewissen Fällen um bildgebende Verfahren ergänzt werden. (12,17) Fällt der Verdacht klinisch auf eine Form der Pankreatitis, sollte dieser nach den Kriterien der INSPPIRE, welche in Kapitel 5 erläutert wurden, bestätigt oder widerlegt werden. (12) Je nach Ausprägung und bestimmten Umständen oder um unterschiedliche Ursachen und mögliche Komplikationen abzuklären, erfolgt nach Diagnosestellung gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik, welche genetische oder spezielle, radiologische Untersuchungen umfasst. (3) Trotz neuester, internationaler Empfehlungen, müssen diese Testungen individuell indiziert werden, da wie in der gesamten Kinder- und Jugendheilkunde, große Unterschiede in den Altersgruppen bestehen und auch die verschiedenen Risiken der Untersuchungen, wie Strahlenbelastung, erforderliche Sedierungen oder erschwerte Durchführbarkeit aufgrund

der eventuellen, kleinen Körpergröße nicht als allgemein gleichwertig erachtet werden können. (11)

Zusätzlich zu allen Untersuchungen, sollte im Rahmen der Anamnese die persönliche Krankengeschichte, sowie eine familiäre Vorbelastung erfragt werden. (39)

Anschließend an die Diagnosestellung und die weiterführenden Erhebungen, sollte der Schweregrad der Erkrankung erfasst und nach gewissen Schemata oder Scoring-Systemen eingeteilt werden, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. (39) Allerdings können die gängigen Systeme und Tools der adulten Pankreatitis weitgehend in der Pädiatrie nicht angewandt werden, weshalb bereits in einigen Studien versucht wurde ein pädiatrisches Schema zu erstellen. Diese wurden in der Literatur aber als eher unzureichend bzw. als nicht auf die gesamte pädiatrische Bevölkerung oder nur teilweise anwendbar eingestuft. (12,19) Die bereits beschriebene Einteilung der AP der NASPGHAN, dient als Klassifikation des Schweregrades, um eine homogene Nomenklatur, auch für künftige Studien, zu schaffen, trifft aber keine Aussage bezüglich Prognose oder erforderlicher Therapie. (12,15)

### **6.2.1 Klinische Untersuchung**

Im Rahmen der klinischen Untersuchung, als Erstkontakt mit dem erkrankten Kind, sollten Symptome, Allgemeinzustand und weitere wichtige Zeichen als Hinweise erfasst und gegebenenfalls der Verdacht auf eine Pankreatitis gestellt werden. (12,39)

Da die Bauchschmerzen oft durch Bewegungen zunehmen, kann bereits bei der Inspektion des Kindes, häufig eine auffällig ruhige Körperhaltung beobachtet werden. (19) Bei der Abklärung der Schmerzen, sollten Lokalisation, Intensität, Triggerfaktoren wie Bewegung oder Nahrungsaufnahme, sowie weitere Charakteristika der Beschwerden abgefragt und objektiviert werden. (19,39) Betroffene Kinder zeigen sich während der Untersuchung sehr kränklich oder gereizt, teilweise auch sehr still oder weisen eine Kombination all dieser Empfindungen auf. (19)

Ikterische Verfärbungen der Skleren oder der Haut, sowie Angaben von lehmfarbigem Stuhl, können bereits in der Erstuntersuchung Hinweise auf eine biliäre Ursache geben, welche anschließend dementsprechend abzuklären sind. (39)

Bei der Begutachtung des Abdomens sollte ein Augenmerk auf eine mögliche Abwehrspannung und tastbare Strukturen, welche hinweisend auf eine Zyste sein können,

gelegt werden. In der Auskultation des Bauches können teilweise herabgesetzte, träge Darmgeräusche festgestellt werden. (19)

Die Überprüfung der Vitalparameter sollte routinemäßig erfolgen, da auch eine erhöhte Herzfrequenz, eine Hypotonie oder Fieber, Teil der Symptomatik sein können. (19) In Hinblick auf eine CP sollten sowohl das Gewicht notiert bzw. ein Gewichtsverlust, als auch mögliche Symptome einer endokrinen oder exokrinen Insuffizienz, erfragt werden. (17,19)

Zeichen an der Haut, welche Rückschlüsse auf eine durch die Pankreatitis bedingte Blutung schließen lassen, wie bläulich-grüne Verfärbungen im Sinne des *Grey Turner*- oder *Cullen Sign*, kommen bei Kindern nur äußerst selten vor. (1,19)

### **6.2.2 Labordiagnostik**

Die wichtigsten biochemischen Parameter, um eine Entzündung des Pankreas nachzuweisen sind Lipase und Amylase. (6,10,48) Beide Verdauungsenzyme werden in der Bauchspeicheldrüse hergestellt und können im Rahmen von zahlreichen, pathologischen Prozessen in erhöhter Form im Blutserum detektiert werden. (6)

Liegt der gemessene Wert über der dreifachen Norm, welche abhängig vom jeweiligen Labor ist, ist das Ergebnis mit der Diagnose einer Pankreatitis vereinbar. (11,12)

Die Bestimmung der Lipase weist eine höhere Sensitivität auf als jene der Amylase. (51) Dennoch wird in der Literatur empfohlen, immer beide Enzyme zu bestimmen, da auch Fälle einer isolierten Amylaseerhöhung mit anschließendem, radiologischem Beweis der AP dokumentiert wurden. (1)

Bereits zu Beginn der Erkrankung, wenige Stunden nach Auftreten der ersten Symptome, sind Erhöhungen messbar, wobei Höchstwerte ungefähr nach 24 – 30 Stunden zu bestimmen sind. (12,19) Um Fälle mit spät einsetzender Symptomatik zu diagnostizieren, eignet sich die Lipase, da sie länger erhöht bleibt, was zusätzlich auch bei Kindern, welche nicht initial in einer medizinischen Einrichtung vorstellig wurden, von großem Nutzen sein kann. (12) Im Vergleich normalisiert sich die Amylase in der Regel rascher, beginnt eventuell bereits am zweiten Tag der AP zu sinken, obwohl sie auch bis zu einer Woche im erhöhten Bereich nachweisbar sein kann. (12,19)

Prinzipiell sollte allerdings bei der Interpretation beider Parameter Vorsicht geboten sein, da sie einerseits durch gewisse Ursachen der Erkrankung beeinflusst sein können, oder

andererseits, wie im Falle der Lipase, der Normwert im Neugeborenenalter erniedrigt vorliegen kann und erst mit zunehmenden Lebensjahren steigt. (12,19,52,53) Auch der Referenzwert der Amylase sollte an das Alter des Kindes angepasst und Abweichungen dementsprechend interpretiert werden. (54,55)

Bisher konnte keine eindeutige Korrelation zwischen hohen Serumwerten und dem Schweregrad der Pankreatitis aufgezeigt werden, wobei in einer australischen Studie festgehalten wurde, dass siebenfach erhöhte Werte der Lipase innerhalb der ersten 24 Stunden, als hinweisend auf eine SAP zu interpretieren sind, während niedrigere Ergebnisse mit mildereren Verläufen einhergehen. (12,19,56)

Eine Studie berichtet, dass Patienten und Patientinnen mit einer ARP eher niedrigere Lipasewerte aufweisen, als jene mit einer einmaligen AP-Episode. (49)

Erhöhte Werte beider Enzyme sind nicht ausschließlich im Rahmen einer Pankreatitis anzutreffen. (50) Da Amylase und Lipase über die Niere ausgeschieden werden, können renale Erkrankungen zum Anstieg der Parameter führen. (12,19)

Zusätzlich sind auch Pathologien der anderen Enzym-produzierenden Organe mit erhöhten Werten vergesellschaftet. (19) Die Lipase wird hauptsächlich in der Bauchspeicheldrüse produziert, teilweise aber auch aus Drüsenzellen des Magens und der Zunge sezerniert. (12) Neben dem Pankreas produzieren auch die Kopfspeicheldrüsen bis zu 60 % des Enzyms Amylase. (19,55) Weitgehend wird ein Gesamtwert der Amylase bestimmt und nur selten spezifisch die pankreatische Form alleine, was zu falsch positiven Ergebnissen in Bezug auf die Pankreatitis führen kann. (12,19)

Differentialdiagnosen, welche ebenfalls mit hohen Werten dieser Parameter einhergehen können, umfassen unter anderem Entzündungen des Darms oder des Bauchfells, Leberversagen, Obstruktionen des pankreatobiliären Traktes, abdominelle Traumata oder die diabetische Ketoazidose. (12,39,57,58)

In seltenen Fällen gibt es Kinder, die Komplexe der Lipase und/oder Amylase mit Immunglobulinen produzieren. Dies wird als Makrolipasämie bzw. Makroamylasämie bezeichnet und führt durch die Tatsache, dass diese zu groß sind, um renal ausgeschieden zu werden, zum Anstieg der Werte. (19,59)

Bezüglich anderer Laborparameter, welche routinemäßig im Fall einer Pankreatitis bestimmt werden sollten, herrscht in der Literatur nur teilweise Einigkeit. (12)

Die meisten Autoren und Autorinnen empfehlen, im Hinblick auf die häufigsten Ursachen, bei jedem Verdacht auf eine AP, Leberwerte wie ALT, AST, GGT, ALP und Bilirubin zu ermitteln, da diese hinweisend auf Gallensteine oder andere Erkrankungen der Gallenwege sein können. (12,50) Die NASPGHAN nennt in ihrer Empfehlung neben diesen Leberparametern, die Bestimmungen des Serumkalziums und der Triglyceride als Teil der laborchemischen Abklärung einer erstmals auftretenden AP. (12)

Des Weiteren werden vereinzelt Bestimmungen des Nüchternblutzuckers sowie des Serumtrypsinogens empfohlen, welche Hinweise auf eine CP mit endokriner bzw. exokriner Einschränkung geben können. (1,50,60)

Generell sind Messungen von Entzündungsparametern, wie Leukozyten und C-reaktiven Protein (CRP), aber auch von Elektrolyten oder Werten, welche auf eine Einschränkung der Niere hinweisen können, zum Beispiel Kreatinin oder Harnstoff-Stickstoff (*blood urea nitrogen*, BUN), sowie die Bestimmung des gesamten Blutbildes von großer Bedeutung, um den Verlauf der Erkrankung aufzuzeigen. (12,22)

Die Abklärung der ARP und CP erfordert zusätzliche laborchemische Untersuchungen.

Während Lipase und Amylase häufig im Normalbereich liegen, oder nur minimal erhöht sind, können auch bei diesen Formen pathologische Leberparameter als Hinweise auf die Ätiologie verzeichnet werden. (17) Aus diesem Grund empfiehlt die INSPPIRE die Bestimmung von AST, ALT, GGT und Bilirubin, sowie des Serumkalziums und der Blutfette in der Evaluation und Diagnose der ARP. (45)

Sollte ein Verdacht auf eine metabolische Ursache bestehen, sind Messungen von Serumammoniak und organischen Säuren im Harn, als Erweiterungen der Laboruntersuchungen, zu bedenken. (32,45)

Genetische Testungen sind laut mehreren Quellen in allen Fällen der ARP und CP indiziert. (17,19,45) Die häufigsten ursächlichen Mutationen, wie jene in den Genen PRSS1, SPINK1, CTSC oder CFTR sollten hierbei inkludiert sein. (17,19)

Im Fall einer Hypertriglyceridämie im Zusammenhang mit einer ARP oder CP, sollte eine Abklärung genetischer Defekte einzelner Lipoproteine in Betracht gezogen werden, da Triglyceridwerte über 1000 mg/dL als absoluter Risikofaktor der ARP gelten. (45)

Bezüglich der CF, wird zusätzlich zu der genetischen Bestimmung auch ein Chlorid-Schweißtest als Goldstandard in der Diagnose dieser Erkrankung empfohlen. (17,19)

Bei Patienten und Patientinnen, welche unter immunsuppressiver Therapie stehen, an einer Eosinophilie leiden oder in geografische Regionen gereist sind, in denen Würmer wie der Spulwurm oder der Zwergfadenwurm verbreitet sind, empfiehlt die INSPPIRE in der initialen Untersuchung der ARP, Stuhluntersuchungen auf Parasiten und deren Eier in Betracht zu ziehen. (45)

Da die Diagnose der CP neben den mit der Erkrankung vereinbaren, radiologischen Befunden, zusätzlich Beweise einer endokrinen, bzw. exokrinen Insuffizienz bedarf, werden im Folgenden die dafür angewandten Laboruntersuchungen erläutert. (11)

Für die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) stehen laut *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) und NASPGHAN sowohl direkte, als auch indirekte Verfahren zu Verfügung. (6) Direkte, oder stimulierende Methoden, werden als beste Art zur Feststellung einer EPI angesehen, da hier nach einer Stimulation mittels Sekretin- oder CCK, Sekrete aus dem Duodenum, teilweise auch unmittelbar an der Ampulla Vateri, endoskopisch gesammelt, und anschließend hinsichtlich ihrer Konzentrationen, Bestandteile und Enzyme untersucht werden. (6,17)

Obwohl diese Verfahren auch milde Ausprägungen der EPI aufzeigen können, werden sie aufgrund ihres invasiven Vorgehens und der schweren Durchführbarkeit nur in wenigen Ausnahmefällen praktiziert. (6)

Als Alternative haben sich mehrere indirekte Bestimmungen wie gewisse Stuhluntersuchungen, aber auch Atem- und Urintests etabliert. (6,17) Am meisten verbreitet ist die Messung von fäkaler Elastase I aus dem Stuhl des Kindes, welche zwar lediglich moderate und schwere Formen der EPI erfasst, dennoch in den letzten Jahren als leicht durchführbar und akkurat eingestuft wurde. (17)

Da sich die EPI auch als ein Mangel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K manifestieren kann, kann deren Blutspiegel Hinweise zur Diagnose liefern. (6,17)

Im Hinblick auf eine endokrine Insuffizienz, welche meist in Form eines Diabetes mellitus Typ 3c vorliegt, sollten Nüchternblutzuckerwert und Hämoglobin A1c (HbA1c) bestimmt und im Fall einer Auffälligkeit um einen standardisierten, oralen Glucosetoleranz-Test (oGTT) ergänzt werden. (17)

Eine weitere Erkrankung, welche mit der ARP und CP vergesellschaftet sein kann, ist die Zöliakie, weswegen empfohlen wird, Kinder mit einer dieser beiden Formen gemäß den für die Diagnose der Zöliakie geltenden Richtlinien, auf ebendiese zu testen, da eine frühzeitige Feststellung in diesem Fall nicht nur die Rezidivrate und das Fortschreiten der Pankreatitis positiv beeinflusst, sondern auch der allgemeine Gesundheitszustand und das Wachstum des Kindes davon profitieren. (45)

### **6.2.3 Bildgebende Verfahren**

Grundsätzlich stehen in der Diagnostik der pädiatrischen Pankreatitis zahlreiche Möglichkeiten von radiologischen Verfahren zur Auswahl, allerdings hängen deren jeweilige Indikation und somit deren Anwendung einerseits von Alter und Entwicklung des Kindes, sowie andererseits dem möglichen Nutzen der Ergebnisse im Vergleich zu dem Risiko der Untersuchung ab. (3,12,50) Zu den möglichen Untersuchungen zählen der abdominelle Ultraschall (US), die Computertomographie (CT) in erster Linie mit Kontrastmittel, die Magnetresonanztomographie (MRT) inklusive der MR-Cholangiopankreatographie (MRCP), der endoskopische Ultraschall (EUS) sowie die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP). (61)

In der Diagnosestellung aller Formen der Pankreatitis sind bildgebende Befunde als Kriterium verankert. (11)

Obwohl die AP bereits durch klinische Erhebungen und laborchemische Ergebnisse diagnostiziert werden kann und per Definition in diesem Fall keine Bildgebung erforderlich ist, wird in der Praxis dazu tendiert, Kinder mit abdominellen Beschwerden einer US-Untersuchung zu unterziehen. (11,61)

Da diese Methode keinerlei Strahlenbelastung aufweist, in nahezu allen medizinischen Einrichtungen vorhanden und kostengünstig ist, bildet sie grundsätzlich eine einfache und sichere Möglichkeit das Pankreas, sowie Gallengänge und Gallenblase darzustellen und mögliche Pathologien zu erfassen. (12,61) Allerdings erfordert der abdominelle US ein hohes Maß an Erfahrung, da es sich bei der Bauchspeicheldrüse um ein relativ kleines Organ handelt, dessen Darstellung und Evaluierung häufig durch Faktoren, wie Luft in Darm oder Magen, oder auch Übergewicht des Kindes erschwert werden, weswegen die Sensitivität im Vergleich zu anderen Verfahren geringer ist. (12,50,61) Oft gehen als Befunde des US in der AP ein vergrößertes Organ oder eine verringerte Echogenität,

welche auf eine Entzündung hinweist, hervor, obwohl bei milden Verläufen das Pankreas normal erscheinen kann. (19)

Abgesehen von der Abklärung möglicher, biliärer Ursachen werden bildgebende Verfahren im Rahmen einer AP angewandt, um eventuelle Komplikationen wie Nekrosen des Pankreas, Flüssigkeitsansammlungen um das Organ oder Zysten aufzuzeigen. (12)

Hierbei herrscht in der Literatur Uneinigkeit darüber, welche Untersuchung als Goldstandard zu verstehen ist. Während manche Publikationen die CT mit Kontrastmittel als Verfahren der ersten Wahl, entsprechend dem Vorgehen in der Diagnostik der adulten Pankreatitis, ansehen, meinen andere, dass diese Untersuchung aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der eher schwachen Darstellung der pankreatischen Ausführungsgänge im Vergleich zur MRT als weniger vorteilhaft in der Pädiatrie einzustufen ist. (6,12,50,61)

Nachteile der MRT sind die längere Untersuchungsdauer und die damit eventuell einhergehende Notwendigkeit der Sedierung des Kindes, sowie die mangelnde Bildqualität im Falle von Implantaten oder anderen chirurgisch, eingebauten Materialien. (61)

Die Kontrastmittel-CT eignet sich besonders um strukturelle Auffälligkeiten des Organs, ödematöse Pathologien um das Pankreas, Abnormitäten des pankreatischen Gefäßsystems sowie kalkdichte Stellen der Pankreasgänge darzustellen. (12,61) Vergleichend mit der CT, ist die Sensitivität der MRT bezüglich der Darstellung von Verkalkungen niedriger, betreffend nekrotischer Areale im Gegensatz höher. (12,61)

Die beste Möglichkeit die pankreatischen Ausführungsgänge und ihre Veränderungen darzustellen ist laut Literatur die MRCP, allerdings sollte diese erst nach Abklingen der AP erfolgen, um optimale Ergebnisse erzielen zu können, da zuvor Entzündungszeichen und Ödeme die Bildqualität beeinflussen könnten. (12) Die Applikation von Sekretin kann die Befunde zusätzlich verbessern, dennoch ist diese Option, ebenso die MRCP per se, in der Kinder- und Jugendheilkunde, noch nicht weitgehend etabliert oder vereinheitlicht. (12,61) Der Einsatz des EUS, sowie der ERCP spielt bezüglich der AP keine große Rolle und ist eher der Diagnostik bzw. der Therapie von Komplikationen der ARP und CP zuzuschreiben. (17)

Neben der Uneinigkeit über die beste Schnittbilder liefernde Untersuchungsmodalität, geben die meisten Autoren und Autorinnen an, dass eine zusätzliche radiologische Evaluation bei der AP im Normalfall weder indiziert noch notwendig ist, außer der

Krankheitsverlauf verschlechtert sich oder eine mögliche Komplikation wird vermutet. (12,50,61) Eine Bildgebung mittels CT sollte dann allerdings erst einige Tage nach Einsetzen der Symptomatik erfolgen, da zuvor davon ausgegangen werden muss, noch keine Veränderungen erfassen zu können. (12,17)

Zusammenfassend veröffentlichte die NASPGHAN in ihrer Empfehlung zur bildgebenden Diagnostik der AP, dass ein abdomineller US initial durchaus routinemäßig erfolgen kann und nur bei komplizierten Fällen oder im Hinblick auf eine verdächtige Ursache um weitere Verfahren (CT/MRT) ergänzt werden soll. (12)

In Bezug auf die ARP lauten die Empfehlungen der INSPPIRE, dass bei allen betroffenen Kindern am Anfang der Erkrankung eine bildgebende Untersuchung durchgeführt werden sollte, wobei darauf zu achten ist, jenes Verfahren auszuwählen, welches die geringste Strahlenbelastung aufweist. (45) Während in erster Linie die MRCP empfohlen wird, können der EUS, welcher eine höhere Sensitivität als der US in der Detektion von Risikofaktoren und Zeichen einer Chronizität besitzt, sowie die ERCP als Alternativen, je nach klinischem Zustand in Betracht gezogen werden. (45,62) Wenn der Leberparameter GGT zweifach über der Norm bzw. das direkte Bilirubin erhöht ist, sollte akut eine detaillierte Darstellung der Pankreasgänge, sowie der Gallenwege erfolgen, auch wenn im US kein Hinweis auf eine obstruktive Ursache festzustellen ist. (45)

Die Diagnose der CP erfordert ausnahmslos radiologisch gesicherte Befunde, welche charakteristisch für die Erkrankung sind. (11)

Der transabdominelle US ist als das primär durchzuführende Verfahren zu betrachten, obwohl die MRT bzw. die MRCP die beste Darstellung der Zeichen einer chronischen Entzündung bietet. (61,63)

In den Leitlinien der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) wird die CT nur in Ausnahmefällen empfohlen, die Möglichkeit eines EUS ab dem fünften Lebensjahr bei spezieller Indikation erwähnt und die ERCP ausschließlich im Fall eines geplanten Eingriffes und somit eher als Instrument der Therapie und nicht der Diagnostik bezeichnet. Die GPGE beschreibt die MRCP vor allem mit zusätzlicher Gabe von Sekretin als Untersuchung der ersten Wahl, um Gallenwege und den Ductus pancreaticus darzustellen, obwohl sie bei Kindern unter sechs Jahren in der Regel nur in Narkose erfolgen kann, aber gering invasiv ist und mit keiner Strahlung einhergeht. (63)

Insgesamt lässt sich festhalten, dass es aufgrund der ausgeprägten Bandbreite der Ursachen einer Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter, deren variablen Auswirkungen und damit verbundenen Symptomen und Befunden, kein allgemeingültiges Protokoll in der vorliegenden Literatur bezüglich der Diagnostik gibt. Immer wieder wird darauf verwiesen, individuelle Befundkonstellationen und klinische Gesamtsituationen einzeln zu beurteilen und anschließend im interprofessionellem Konsens, Entscheidungen zu treffen und weitere Untersuchungen zu veranlassen. (6,12,45,61)

Der gemeinsame Bericht der ESPGHAN und der NASPGHAN schließt mit einem überblicksmäßigen Plan, der aufzeigen soll, wie man in der Diagnostik der pädiatrischen Pankreatitis strukturiert vorgehen kann, wenn auch nicht alle denkbaren Szenarien inkludiert sind. (6)

Dieser Plan sieht im Fall der AP ohne positive Familienanamnese vor, die Diagnose mittels Bestimmungen von Amylase und Lipase zu bestätigen und anschließend mögliche Ursachen anamnestisch, laborchemisch oder per Ultraschall der anatomischen Gegebenheiten und der Gallenblase im Hinblick auf Steinbildung, abzuklären.

Bei der AP mit familiärer Vorgeschichte einer ARP oder CP wird empfohlen, das Kind auf genetische Mutationen zu untersuchen, Autoimmunerkrankungen und andere Systemerkrankungen zu bedenken und bildgebende Verfahren, MRT und US, zur Darstellung anatomischer Anomalien oder möglicher Komplikationen durchzuführen. (6)

## **7 Therapie und Management**

Die therapeutischen Möglichkeiten und das gesamte Vorgehen in der Betreuung des an einer Pankreatitis erkrankten Kindes sind von mehreren Punkten abhängig, welche sowohl die Ursache der Erkrankung, als auch ihre Ausprägung, sowie weitere Faktoren, wie das Alter des Patienten bzw. der Patientin und eventuelle Komplikationen, umfassen. (12,63,64) Trotz der zahlreichen Einflussparameter bestehen alle derzeitigen Therapieempfehlungen aus der Kombination von konservativen, medikamentösen Komponenten in Verbindung mit einem adäquaten Management bezüglich Ernährung und Flüssigkeitszufuhr, sowie zusätzlichen operativen oder endoskopischen Verfahren, welche allerdings nur unter gewissen Umständen in Betracht zu ziehen sind. (19,39)

Zu den medikamentösen Optionen gehören neben der Anwendung von Schmerzmitteln auch Überlegungen bezüglich des Einsatzes von antibiotischen Stoffen, spezielle den Heilungsprozess unterstützende Maßnahmen, sowie im Fall einer CP mit EPI die Enzymersatztherapie. (12,33,64) Ob die ausreichende Gabe von Analgetika betreffend der Bauchschmerzen als Hauptsymptom der Erkrankung oder die richtige Form der intravenösen Flüssigkeitssubstitution, den wichtigsten Kernpunkt der Therapie darstellt, ist in den verschiedenen Empfehlungen unterschiedlich, allerdings werden beide Aspekte kombiniert, meist als Basis des empfohlenen Managements angesehen. (12,17,50)

Viele der Empfehlungen beziehen sich in erster Linie auf die AP, wobei teilweise darauf verwiesen wird, dass die Behandlung eines akuten Schubes der ARP bzw. CP, sich an den Richtlinien der AP orientieren soll. (12,64) Angesichts besonderer Aspekte der ARP und CP existieren dennoch Publikationen, welche sich ebenso mit der Therapie dieser Entitäten beschäftigen. (13,50,63,64)

### **7.1 Konservativ-medikamentöse Therapie**

Wie in den meisten Bereichen der Medizin wird auch in der Behandlung der pädiatrischen Pankreatitis primär versucht mit konservativen und unterstützenden Methoden eine Besserung zu erzielen und erst wenn diese ausgeschöpft sind, werden Verfahren wie Operationen angedacht, welche meist risikobehafteter sind. (19,63)

In Bezug auf diese Thematik fällt in der vorhandenen Literatur auf, dass aufgrund der spärlichen Datenlage in der Pädiatrie meist auf Leitlinien der Erwachsenenmedizin verwiesen und weiterführende Forschung empfohlen wird. (63,65)

Im Folgenden wird auf die medikamentösen Möglichkeiten detailliert eingegangen und Vor- bzw. Nachteile werden erläutert.

### **7.1.1 Analgetika**

Der Einsatz von Schmerzmitteln stellt neben der adäquaten Flüssigkeitstherapie den Grundstein in der Behandlung der Pankreatitis dar. (17) Da der Großteil der Patienten und Patientinnen an Bauchschmerzen leiden, welche oft sehr ausgeprägt und persistierend sind, sollte bereits zu Beginn der Erkrankung eine ausreichende Kontrolle dieser Beschwerden erlangt werden. (33,39,65) Hierfür werden sowohl peripher, als auch zentral wirksame Analgetika herangezogen, gegebenenfalls in Kombination oder ergänzt um weitere Interventionen, wie einer Epiduralanästhesie oder der systemischen Verabreichung von Lokalanästhetika, wobei die Evidenz bezüglich der letzten zwei Möglichkeiten limitiert ist. (12)

Die Gabe von Opioiden wie Morphin wird am häufigsten praktiziert, oft im Verlauf um die Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erweitert und teilweise bei der CP aufgrund des Abhängigkeitspotenzials und der unerwünschten Nebenwirkungen durch Co-Analgetika wie trizyklische Antidepressiva oder Antiepileptika ersetzt. (12,17,50)

Da Morphin, sowie andere Opioide, eine höhere Potenz in der Wirksamkeit gegen Schmerzen besitzen, wird empfohlen diese intravenös zu verabreichen, wenn andere Stoffklassen wie NSAR keine Besserung der Beschwerden bringen. (12)

Auch wenn die in der Vergangenheit häufig befürchtete Theorie, dass Morphin zu einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi führt und somit eine Pankreatitis eventuell verschlechtern könnte, bereits widerlegt wurde, ist die Anwendung opioidider Medikamente bezüglich einiger Punkte umstritten. (12,17,65) Einerseits wird festgehalten, dass mit der Anwendung von Opioiden die Schmerzen einer Pankreatitis ausreichend und ohne weitere Mittel zu beherrschen sind und dass sich die Risiken und Komplikationen der Erkrankung unter Morphineinnahme im Vergleich zu anderen Analgetika nicht unterscheiden. (12) Andererseits wird darauf verwiesen, dass die zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen und die Gefahr der Suchtentwicklung vor allem bei Jugendlichen, angesichts der häufigen

Verschreibung und der fehlenden Daten zur Schmerztherapie in der Pädiatrie, Grund geben, Vorsicht und Zurückhaltung in der Verabreichung auszuüben und weitere Analyse und Forschung zu betreiben. (65)

Allerdings herrscht Einigkeit in der Literatur bezüglich der CP, denn durch die längere Gabe von Opioiden steigt die Wahrscheinlichkeit der genannten Risiken, weshalb empfohlen wird, opioid-sparende Therapieschemata zu bedenken, welche beispielsweise mittels Pregabalin oder Gabapentin, erfolgen könnten. Doch auch in diesem Bereich ist die pädiatrische Datenlage gering. (17,50)

Bei der CP kann es bei Persistenz der Schmerzen notwendig sein, endoskopische oder operative Therapien in Betracht zu ziehen. (64)

Neben den NSAR, wie Diclofenac oder Indometacin, konnten auch Metamizol und Paracetamol in der Behandlung der pädiatrischen Pankreatitis alleine oder in Kombination mit Opioiden deutlich zum Rückgang der Beschwerden führen. (12,39,50)

Zusätzlich zur pharmazeutischen Therapie der Schmerzen ist zu erwähnen, dass nicht-medikamentöse Methoden und psychologische Begleitung vor allem im Bereich der CP zu einer deutlich höheren Lebensqualität führen, nicht nur in der aktuellen Phase sondern auch in Hinblick auf die zukünftige, eigene Krankheitsbewältigung des Kindes, was nicht nur zu einem besseren Therapieerfolg führt, sondern auch die Kosten des Gesundheitssystems senkt. (33,66,67)

In Conclusio, lässt die Datenlage in der Pädiatrie keine eindeutige Leitlinie zu, auch in Studien zur adulten Pankreatitis konnte kein analgetisches Medikament klar über andere gestellt werden, dennoch lautet die Empfehlung der NASPGHAN, Morphin oder andere Opiode intravenös zu verabreichen, wenn die Schmerzen unter Paracetamol oder NSAR nicht ablassen und bei stark ausgeprägten Beschwerden frühzeitig Spezialisten der Schmerzmedizin in die Behandlung zu integrieren, um ein optimales Management zu ermöglichen. (12) Bezüglich der CP empfiehlt die GPGE, sich an den Erfahrungen der Erwachsenenmedizin zu orientieren, bzw. die Therapie analog zu der Schmerzbehandlung anderer pädiatrischer Schmerzen durchzuführen. (63)

### **7.1.2 Antibiotika**

Für die Anwendung von antibiotischen Mitteln im Rahmen der Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter gibt es keine ausreichende Studienlage. (12) Vor allem in milden

Verläufen der AP sind infektiöse Komplikationen sehr selten, weshalb eine prophylaktische, antibiotische Gabe in diesem Fall, normalerweise nicht notwendig ist. (39) Die routinemäßige Verabreichung von Antibiotika ist, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, nicht empfohlen. (63,64) Ausnahmen, welche ein Antibiotikum verlangen könnten, sind dokumentierte, infektiöse Nekrosen des Pankreas, nekrotisierende Pankreatitiden ohne nachweisbare Entzündung, welche sich klinisch nicht verbessern und Fälle in denen es zu systemischen Infektionszeichen oder zur Cholangitis, einer Entzündung der Gallenwege, kommt. (12,64) Ist die Indikation gegeben, sollten Antibiotika gewählt werden, welche über eine für das Pankreas gute Gewebegängigkeit verfügen, wie beispielsweise jene aus der Gruppe der Chinolone oder der Carbapeneme oder der antibiotische Wirkstoff Metronidazol. (12,39)

### **7.1.3 Enzyersatztherapie**

Die Enzyersatztherapie ist eine Therapiemöglichkeit, welche nur in der Behandlung der ARP und CP in Betracht zu ziehen ist. (17) Hintergründe der Überlegung, pankreatische Enzyme im Fall einer Pankreatitis zu substituieren, sind einerseits, um die gegebenenfalls bestehende, exokrine Insuffizienz auszugleichen, andererseits besteht die Theorie, durch die Gabe der Enzyme, gewisse Mechanismen, welche das Pankreas stimulieren die Verdauungssäfte zu produzieren, zu hemmen, woraufhin sich das Organ sozusagen erholen kann und somit weniger Schmerzen auftreten. (13,19)

Obwohl alle Enzyme des Pankreas von der Insuffizienz betroffen sind, ist die reduzierte Fettverdauung die schwerste Folge, da die Produktion der restlichen Verdauungssäfte durch andere Organe erbracht wird und somit die Spaltung von Glucose und Eiweiß im Normalfall nicht dramatisch eingeschränkt ist. (63)

Während es zur Anwendung im Fall der EPI im Rahmen einer CP deutliche Hinweise auf eine Besserung der Situation gibt, ist die Wirkung bezüglich der Schmerzreduktion umstritten. (13,50) Daher ist es bei Patienten und Patientinnen mit ARP ohne Zeichen einer EPI nicht empfohlen routinemäßig Pankreasenzyme zu substituieren. (13)

In Fällen der CP, bei denen es zur Symptomatik einer EPI kommt oder auch das Körperwachstum bzw. die Gewichtszunahme unzufriedenstellend ist, sollte eine Enzyersatztherapie erfolgen. (64)

Die Dosierung der Substitution hat nach den Leitlinien der CF für diese Therapieform zu erfolgen. (13,64)

Unerwünschte Nebenwirkungen dieser Behandlungsform können eine allergische Reaktion, eine fibrosierende Darmerkrankung oder auch Defekte der Mundschleimhaut sein, obwohl es hierzu lediglich einzelne Fallberichte der CF gibt und keine allgemeine Datenlage existiert. (63)

Eine weitere Komplikation der Enzyersatztherapie betrifft die zu verabreichende Menge, da teilweise die Probleme in der körperlichen Entwicklung bestehen bleiben, was auf eine inadäquate Substitution oder auf eine mangelhafte Aufnahme aufgrund zu hoher Säureproduktion des Magens zurückzuführen sein kann. (63,64) Lösungsstrategien für diese Situationen beinhalten den Einsatz anderer Präparate, eventuell mit retardierter Wirkweise bzw. die Verabreichung von Medikamenten, welche die Sekretion von Magensäure reduzieren, wie Protonenpumpenhemmer oder H<sub>2</sub> - Rezeptor-Antagonisten. (63,64)

#### **7.1.4 Weitere Möglichkeiten**

Sonstige konservative Therapieansätze beinhalten die Verwendung von Antioxidantien, Probiotika und Proteaseinhibitoren, sowie Octreotid. (12,13,19,39)

Da davon ausgegangen wird, dass pathophysiologisch die Entzündungsreaktion der Pankreatitis durch eine frühzeitige Aktivierung des Trypsins und anderer pankreatischer Zymogene verursacht wird, wurden Überlegungen angestellt, diese Proteasen zu hemmen und somit diesen entzündlichen Vorgang und damit das Ausmaß der Erkrankung zu reduzieren. (12) Wirkstoffe, die hierfür in adulten Studien untersucht wurden, umfassen Gabexat-Mesilat, ein Serinproteaseinhibitor, Aprotinin, ein Trypsinhemmer und das synthetische Analogon des Hormons Somatostatin, Octreotid. (12,39) Selbst wenn Octreotid in einzelnen Studien eine Wirksamkeit bezüglich gewisser Komplikationen der AP gezeigt hat und manche Publikationen zur Behandlung der Pankreatitis im Erwachsenenalter den Einsatz dieser Arzneimittel unterstützen, gibt es keine eindeutigen Ergebnisse, weder für die adulte noch für die pädiatrische Form, weswegen der Routine-Einsatz dieser Stoffe in der Pädiatrie nicht empfohlen wird. (12,19,39)

Dass oxidativer Stress, ein Prozess, der aus einem Ungleichgewicht sogenannter freier Sauerstoffradikale und ihren Gegenspielern, den Antioxidantien hervorgeht, ein Faktum ist, welches in Verbindung mit der Trypsinaktivierung steht, aber auch mit der Zerstörung wichtiger Zellbestandteile einhergeht und damit mit der Entstehung der Pankreatitis

assoziiert ist, führte die Wissenschaft zu der Annahme, dass eine Substitution dieser Antioxidantien einen positiven Effekt auf die betroffenen Patienten und Patientinnen haben könnte. (12,13,19) Ebenso wurde von Fällen berichtet, in denen Kinder mit einer AP oder einer akuten Episode der CP, erniedrigte Spiegel der antioxidativ wirkenden Stoffe im Blut aufwiesen. (13,19) Zu den am häufigsten untersuchten Antioxidantien gehören die Vitamine Ascorbinsäure,  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Tocopherol sowie das Spurenelement Selen und die Aminosäure Glutamin. (12,19) Die Ergebnisse der Studien sind allerdings sehr unterschiedlich in Bezug auf die Stoffe, deren Dosierung und Effekte und auch, wenn kein Hinweis auf einen Schaden durch die Anwendung von Antioxidantien beschrieben wurde, konnte kein gesicherter Beweis für eine positive Auswirkung auf Schmerzen, Rezidivrisiko oder sonstige Aspekte der Pankreatitis festgestellt werden, weswegen der Einsatz dieser Mittel, trotz des möglichen Potentials, derzeit nicht allgemein empfohlen wird. (12,13)

Der Gebrauch von Probiotika wird aufgrund theoretischer Ansätze, welche die Verbesserung der Immunsituation, den Wiederaufbau der Darmflora sowie die Vermeidung einer überschießenden Besiedelung schädlicher Bakterien umfassen, immer wieder im Zusammenhang mit der Therapie der Pankreatitis erwähnt. (13) Die positiven Auswirkungen der Probiotika könnten in der Theorie das Risiko einer infektiösen Pankreasnekrose und damit auch die Sterblichkeit der Pankreatitis senken. (12) Während auf diesem Gebiet keine Daten die Pädiatrie betreffend vorliegen, zeigte eine große, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte und multizentrische Studie mit nahezu 300 erwachsenen Individuen allerdings eine erhöhte Mortalität in der Gruppe der Patienten und Patientinnen, welche Probiotika eingenommen hatten. (12,13) Obwohl zwei kleinere Studien dies im Anschluss nicht bestätigten konnten, können probiotische Mittel aufgrund dieses potentiellen Risikos nicht empfohlen werden. (12)

## **7.2 Nutritive Aspekte und Flüssigkeitstherapie**

### **7.2.1 Ernährung**

Die lange Zeit geltende Meinung, Patienten und Patientinnen keine Nahrung über oralen Weg zukommen zu lassen, sondern sie total parenteral über einen Venenzugang zu ernähren, um so dem Pankreas die Möglichkeit zu geben, sich zu erholen und schneller zu heilen, da keine Lebensmittel in den Magen gelangen und somit die Aktivierung der

pankreatischen Enzymproduktion reduziert und der Prozess der Autodigestion und der Entzündung nicht gesteigert wird, ist heute nicht mehr zutreffend. (12)

Vor allem aus neueren Studien der Erwachsenenmedizin ging hervor, dass eine möglichst baldige enterale Ernährung anzustreben ist, aber auch in der Pädiatrie konnte diese Theorie für gewisse Bereiche der Pankreatitistherapie bestätigt werden. (12,13,68) Im Fall der milden AP lauten aktuelle Empfehlungen, dass eine reguläre Nahrungszufuhr bereits zu Beginn der Erkrankung, innerhalb der ersten 48 – 72 Stunden versucht werden sollte, wenn es die Symptomatik zulässt, selbst wenn die Laborparameter noch nicht gesunken sind und dass je nach Möglichkeit und Klinik der Nahrungsaufbau stetig gesteigert werden kann. (12,13,64) Die frühe enterale Ernährung reduziert im Rahmen der milden AP nicht nur die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sondern auch das Risiko an weiteren Organbeteiligungen zu erkranken. (12,50)

Prinzipiell sollte eine Nahrungsaufnahme über den Mund erfolgen, wenn jedoch über einen Zeitraum von 72 Stunden der errechnete Kalorienbedarf nicht aufgenommen werden kann, ist eine nasogastrale oder nasojejunale Sonde anzuwenden. Allerdings liegen keine Daten vor, welche die beiden Arten von Sonden vergleichend bewerten. (13,64) Dennoch beschreiben die pädiatrischen Publikationen, dass primär oral bzw. nasogastral ernährt werden sollte und die nasojejunale Sondenernährung erst dann erwogen werden soll, wenn durch die anderen Formen keine Besserung erzielt werden konnte. (13) Da sowohl für die milde AP als auch für die SAP, Hinweise vorliegen, dass diese Maßnahmen das Komplikationsrisiko und die Sterblichkeitsrate reduzieren, gelten die Empfehlungen für alle Schweregrade der AP. (13,64) Doch auch in diesem Bereich wird auf die Notwendigkeit weiterer Forschung hingewiesen. (13)

Die parenterale Ernährung sollte als Reservemöglichkeit erachtet werden, wenn eine enterale Nahrungszufuhr nicht toleriert wird, das Kalorienziel nicht erreicht wird oder wenn Komplikationen wie ein Ileus, ein abdominelles Kompartmentsyndrom oder komplexe Fistelbildungen eine Aufnahme über den Darm nicht zulassen. (12,64) Bei der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung sollte ein Wiedereinleiten der enteralen Variante sobald als möglich erfolgen, da eine Kombination der beiden als geeigneter angesehen wird als die alleinige parenterale Nahrungszufuhr. (12,13) Bezüglich des optimalen Zeitpunktes, eine parenterale Ernährung bei kritisch kranken Kindern zu beginnen, zeigte eine Studie, dass eine Einleitung dieser Form nach erst sieben Tagen, im Gegensatz zur frühestmöglichen Einleitung der enteralen Nahrung, das Infektionsrisiko und das Vorkommen von Komplikationen verringert. (69) In der Betreuung von

Säuglingen und Kleinkindern, kann allerdings, aufgrund der größeren Empfindlichkeit im Vergleich zu älteren Kindern, eine derartige ernährungsmedizinische Intervention früher als nach einer Woche erforderlich sein. (13)

Unsicherheit und Forschungsbedarf besteht in der Frage, ob eine orale bzw. enterale Ernährung im Fall einer Verletzung des Pankreas, im Sinne einer Pankreasruptur oder eines Risses im Pankreasgang, wie es bei Traumata vorkommen kann, schädlich ist. (12)

In Bezug auf die Diät zwischen zwei Episoden der ARP sind weitere Studien erforderlich. Eine Empfehlung der NASPGHAN in Kooperation mit der ESPGHAN zu diesem Thema lautet, dass betroffene Kinder, bereits eine Woche nach Einsetzen der Erkrankung bis zur nächsten Episode, eine reguläre Ernährung auch im Hinblick auf den Fettanteil erhalten können, wenn diese toleriert wird und die Hypertriglyceridämie nicht Ursache der Pankreatitis ist. (13)

Für die ernährungsmedizinische Handhabung im Fall eines akuten Schubes der CP lauten die Leitlinien der GPGE, dass prinzipiell die Empfehlungen der Erwachsenenmedizin anzuwenden sind, welche wie bei der AP, eine frühzeitige enterale Ernährung suggerieren. Wobei darauf verwiesen wird, dass aufgrund der meist mildereren Verläufe in der Pädiatrie, fast immer eine orale Ernährung möglich ist und ein rein parenteraler Nahrungsaufbau nur bei schwerer Krankheitsausprägung mit starkem Erbrechen und Ileus indiziert ist. (63)

## **7.2.2 Flüssigkeitstherapie**

Die adäquate, intravenöse (iv.) Zufuhr von Flüssigkeit, gilt neben der Schmerztherapie, als zweiter wichtiger Grundstein im Management der Pankreatitis. (12,50) Eine optimale Hydratation gewährleistet nicht nur einen stabilen Flüssigkeitsstatus und eine ausreichende Harnausscheidung, sie führt auch zu einer Senkung des Risikos durch die Erkrankung weitere Organbeteiligungen oder eine Pankreasnekrose zu entwickeln, wodurch ein Fortschreiten der Krankheit in ein schweres Stadium vermieden werden kann. (12) Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass es durch eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr in Form einer Hypovolämie, aber auch durch kleinste Thromben oder Störungen der kapillären Durchlässigkeit in den Gefäßen, welche dadurch bedingt sein können, zu Veränderungen in der Mikrozirkulation des Pankreas kommen kann. (12,50)

Um diesen Prozess zu vermeiden, erfordert es bereits initial die richtige Flüssigkeitstherapie, allerdings sind die Daten bezüglich der passenden Menge, Verabreichungsrate und Bestandteile der Infusion begrenzt. (17) Die zwei Arten von iv. Flüssigkeiten, welche am häufigsten untersucht wurden, sind die normale Kochsalzlösung und die Ringer-Laktat-Lösung, wobei in Studien über Erwachsene festgestellt wurde, dass die letztere innerhalb der ersten 24 Stunden im Vergleich zu Kochsalzlösungen den Anteil systemischer Infektionen senkt und zu einem schnelleren Absinken des CRPs führt. (12) Dieses Ergebnis konnte allerdings in weiteren Untersuchungen nicht durchgehend bestätigt werden und in der Pädiatrie zeigte sich, dass eine forcierte Infusionsgabe mit Kochsalzlösung inklusive einem Zusatz von 5 % Dextrose gut vertragen wird und somit eine sichere Möglichkeit darstellt. (12,50) Prinzipiell sind kristalloide Lösungen, wie die beiden oben genannten, aufgrund ihrer Zusammensetzung, kolloiden Varianten vorzuziehen. (12)

Trotz der nicht eindeutigen Datenlage konnten einige Empfehlungen bezüglich dieser Thematik formuliert werden. Die NASPGHAN empfiehlt eine initiale Flüssigkeitstherapie mit kristalloiden Lösungen, entweder Ringer-Laktat- oder Kochsalzlösung in einer Menge von 10 – 20ml/kg, wenn Flüssigkeitsstatus und hämodynamische Situation dies zulassen. (12) Andere fügen dieser Empfehlung hinzu, dass die Lösung Dextrose enthalten sollte. (64) Einigkeit herrscht darüber, dass die Therapie relativ aggressiv mit einer Rate von mehr als dem 1,5 – 2-fachen der Erhaltungsrate von iv. Flüssigkeiten erfolgen sollte, wobei die Harnausscheidung innerhalb von zwei Tagen zu überwachen ist. (12,64)

### **7.3 Endoskopische und operative Verfahren**

In gewissen Situationen, aufgrund bestimmter Ursachen oder im Fall, dass nach Ausschöpfen der konservativen Möglichkeiten keine Besserung zu erzielen ist, sollten weitere Methoden wie endoskopische und operative Therapien herangezogen werden. (12,63) Allerdings sind auch in Bezug auf die Endoskopie und die Chirurgie keine aussagekräftigen Studien bekannt, welche eine Grundlage für Empfehlungen bieten könnten. (63)

Bezüglich endoskopischer Verfahren ist die Auswahl der Methoden auf den EUS und die ERCP als interventionelle Therapieoptionen limitiert. (50) Am häufigsten ist ein therapeutischer EUS indiziert, wenn eine Drainage möglicher Komplikationen der SAP,

wie Flüssigkeitsansammlungen, spezielle Formen der Pankreasnekrose oder auch infizierter oder symptomatischer Pseudozysten, welche konservativ nicht in den Griff zu bekommen sind, erforderlich ist. (12,63,70,71) Die Anwendung des EUS kann wegen der fehlenden Evidenz, nicht als Standardverfahren in der pädiatrischen Behandlung der Pankreatitis angesehen werden, weswegen derzeitige Empfehlungen, individuelle, multiprofessionelle Entscheidungen vorschlagen. (12,72)

Die Hauptgründe einer ERCP als Therapieverfahren, sind obstruktive Ursachen wie Steine oder Sludge, aber auch Entzündungen in den Gallenwegen. (12,64,73) Weitere Indikationen betreffen Verletzungen der Pankreasgänge wie Risse, aber auch deren Einengung oder Verschluss durch dort befindliche Steine. (12,74)

Bei Obstruktionen oder milden Formen der Cholangitis sollte die ERCP innerhalb von 48-72 Stunden erfolgen. (12,64) Tritt im Rahmen der biliären Pankreatitis eine schwere Cholangitis auf, ist eine dringende ERCP innerhalb von 24 Stunden durchzuführen. (64) Dennoch hält die NASPGHAN fest, dass die Rolle der ERCP vor allem in der Behandlung der AP gering ist und von lokalen Gegebenheiten wie der Erfahrung des behandelnden Teams abhängt. (12) Auch wenn keine evidenz-basierten Daten zur ERCP in der pädiatrischen Altersgruppe zur Verfügung stehen, sind die therapeutischen Möglichkeiten dieses Verfahrens, nämlich die Option der Steinentfernung, der Stenteinlage, die Erweiterung des Pankreasganges mittels Ballon, aber auch die Durchtrennung des Sphinkters, umfangreich und können unter Umständen zu einer deutlichen Besserung der Gesamtsituation führen. (63,64,75)

Operative Verfahren sind in Situationen, welche nicht durch andere Methoden zu behandeln sind, als letzte Möglichkeiten zu bedenken. (64)

Eine Ausnahme stellt die Entfernung der Gallenblase dar, denn die Cholezystektomie bei milder, unkomplizierter, biliärer Pankreatitis sollte, wenn möglich noch während des Krankenhausaufenthaltes, spätestens aber 30 Tage nach Erstkontakt mit dem Kind erfolgen, da sonst das Risiko eine ARP zu entwickeln erhöht ist. (12,64)

Bezüglich anderer Indikationen, wie dem Management von pankreatischen Nekrosen aber auch bei Operationen, welche einen Abfluss von Pankreassekreten gewährleisten sollen, oder bei Drainagen von Flüssigkeiten, sollten grundsätzlich endoskopische und konservative oder auch perkutane Verfahren bevorzugt werden. (12) Die operative Sanierung von nekrotischen Arealen des Pankreas, sogar wenn diese infiziert sein sollten,

erzielt laut vorliegenden Daten einen besseren Erfolg, wenn sie möglichst spät, am besten nach über 4 Wochen durchgeführt wird. (12)

Sind chirurgische Eingriffe nicht zu vermeiden, besteht das oberste Ziel darin, trotz der Manipulation, den Erhalt des Organs und seiner Funktion zu sichern. (63,64) Dennoch können extrem selten, bei sehr schweren Formen der CP, auch partielle oder totale Resektionen des Pankreas erforderlich sein, beispielsweise im Ausmaß einer *total pancreateomy and islet autotransplantation* (TPIAT), welche nach erfolgreicher Durchführung zu einer Besserung des chronischen Schmerzes und somit zu einer höheren Lebensqualität führen können. (50,76)

Angesichts der geringen Evidenz können keine Empfehlungen über das bestmögliche Operationsverfahren erstellt werden, weitere vergleichende Studien sind hierfür erforderlich. (63)

#### **7.4 Monitoring und zusätzliches Procedere**

Die optimale Betreuung im Rahmen der Pankreatitis erfordert nicht nur eine effiziente Therapie, sondern auch eine Überwachung bezüglich Komplikationen, welche vor allem in den ersten 48 Stunden der Erkrankung auftreten können, aber auch im Fall der ARP und CP, eine Kontrolle gewisser Parameter, um frühzeitig auf spezielle Anzeichen reagieren zu können. (12,45)

Vor allem Beteiligung und Auswirkungen auf andere Organe, können durch ein gezieltes Monitoring erkannt werden, woraufhin Spezialisten zugezogen und Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können. (1,12) Die Gründe für das Auftreten solcher Zusatzerkrankungen sind nicht gänzlich geklärt, aber sowohl Mechanismen der Pankreatitis selbst, als auch unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie, besonders der aggressiven Flüssigkeitssubstitution, können als teilweise ursächlich erachtet werden. (12) Auch wenn die Mortalität der pädiatrischen Pankreatitis gering ist, liegen Hinweise vor, dass Verläufe, in denen es zu einer Multiorganerkrankung kommt, mit schlechteren, klinischen Erfolgen und einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet sind. (12,77) Aus diesem Grund ist eine Überwachung der kardiologischen, respiratorischen und renalen Situation, vor allem bei der SAP aber auch bei milderer Varianten, um das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern, unvermeidbar. (1,12,78)

Als extrapancreatische Komplikation ist die Niere am häufigsten von der AP betroffen, was sich durch eine Verschlechterung ihrer Funktion bis hin zum Versagen des Organs zeigen kann. (77) Um eine akute Nierenerkrankung im Rahmen einer Pankreatitis rechtzeitig aufzuzeigen, aber auch um zu prüfen, ob die Flüssigkeitstherapie adäquat ist, sollten innerhalb der ersten 48 Stunden routinemäßig die Harnausscheidung, gegebenenfalls auch über einen Harnkatheter, sowie die Werte Kreatinin und BUN kontrolliert und bei Auffälligkeiten pädiatrische Nephrologen hinzugezogen werden. (12)

Pulmologische Beteiligungen können sich als Kurzatmigkeit, zunehmender Husten oder andere Atemschwierigkeiten manifestieren, welche Ausdruck einer Pneumonie, eines Lungenödems, eines Pleuraergusses oder eines *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sein können. (1,12)

Unerklärbarer Blutdruckabfall, eine erhöhte Herzfrequenz, Brustschmerzen aber auch Veränderungen in der Harnausscheidung und klinische Zeichen eines pathologischen Flüssigkeitsstatus, wie ein trockenes Hautbild, können Hinweise auf kardiovaskuläre Komplikationen oder eine inadäquate Infusionstherapie sein. (12)

Laut NASPGHAN sollten in den ersten 48 Stunden und während der Verabreichung einer aggressiven Hydratationstherapie, die Vitalparameter Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck, mindestens alle 4 Stunden kontrolliert werden, wobei die Häufigkeit an den klinischen Status des Kindes angepasst werden soll. (12)

Nach der Entlassung sollten Patienten und Patientinnen, welche eine AP durchgemacht haben, engmaschigen Kontrollen durch die primäre Krankenversorgung unterzogen werden. Dies dient dazu, um früh- aber auch spätauftretende Komplikationen, wie beispielsweise die pankreatische Pseudozyste, aber auch ein drohendes Rezidiv im Sinne einer ARP aufzuzeigen, wobei in der Literatur keine genauen zeitlichen Angaben zu finden sind. (3,12)

Für die Betreuung zwischen akuten Episoden der ARP und der CP konnten nur teilweise Empfehlungen formuliert werden. (13,45)

Im Hinblick auf ein eingeschränktes Körperwachstum oder Mangelernährung, sollte der Zustand des Kindes bei der CP alle drei bis sechs Monate mittels standardisierten Messungen des Gewichts, der Größe und des Body-Mass-Index (BMI) kontrolliert werden. (13) Bezüglich der Ernährung sind für Patienten und Patientinnen einer CP mit oder ohne

EPI keinerlei Besonderheiten einzuhalten, im Fall einer CP mit endokriner Insuffizienz, sollte die Diät hingegen an den Diabetes mellitus Typ 3c angepasst werden. (13)

Ist während des Krankenhausaufenthaltes, weder eine exokrine, noch eine endokrine Pankreasinsuffizienz festzustellen, sollten betroffene Kinder nach den folgenden Empfehlungen dahingehend untersucht werden. (13,45)

Im Rahmen der ARP ist zumindest eine Untersuchung jährlich auf eine EPI durchzuführen. (45) In Bezug auf die CP sollte zumindest einmal pro Jahr, oder auch alle sechs bis zwölf Monate ein Screening mittels Bestimmung der fäkalen Elastase I oder einer 72-Stunden-Sammelstuhluntersuchung auf Fett erfolgen. (13,45)

Die routinemäßige Testung auf eine endokrine Insuffizienz ist bei der ARP nicht empfohlen. (45) Für die CP lauten die Empfehlungen, jährlich eine Testung diesbezüglich anhand der Ermittlung von Nüchternblutzuckerwerten, des HbA1c und gegebenenfalls einem oGTT, durchzuführen und bei positiven Ergebnissen, therapeutische und Blutzucker regulierende Schritte zu setzen, um Symptome und Folgeerscheinungen des Diabetes zu vermeiden. (13,45) Außerdem müssen Kinder, welche eine EPI oder eine endokrine Insuffizienz entwickeln, anschließend häufiger zu Kontrolluntersuchungen erscheinen. (13) Angesichts des häufig vorkommenden Mangels an fettlöslichen Vitaminen, wird sowohl für die ARP als auch für die CP empfohlen, diese einmal jährlich zu bestimmen und gegebenenfalls zu substituieren, wobei eine Kontrolluntersuchung drei Monate nach Einleitung der Vitaminsubstitution für Kinder mit CP durchzuführen ist. (13,45) In der Frage zur Bestimmung anderer Vitamine, Mineralien oder Spurenelemente liegt keine Evidenz für eine Routinekontrolle vor, daher sollten diese Werte lediglich bei klinischem Verdacht auf einen Mangel festgestellt werden. (13) Obwohl keine diesbezüglichen Daten für die Pädiatrie verfügbar sind, gibt es eine Empfehlung, Kinder mit CP, einer Knochendichtemessung zu unterziehen, wenn sie an einer Malnutrition und einem dauerhaft niedrigen Vitamin D – Spiegel leiden oder eine Vorgeschichte hinsichtlich Knochenbrüche im Handgelenk, der Hüfte oder an Wirbeln vorliegt, da in adulten Studien ein Zusammenhang der CP mit Osteoporose gefunden wurde. (13)

## 8 Prognose und Komplikationen

Grundsätzlich besteht eine gute Prognose bei Kindern, welche an einer milden bis moderat schweren AP erkrankt sind. (12) Die prognostische Situation kann sich durch das Auftreten von Komplikationen, das Fortschreiten in eine SAP oder die Entwicklung einer ARP bzw. CP ändern und ist häufig abhängig von der primären Ursache oder der durchgeführten Therapie. (12,20) Dennoch ist die Mortalitätsrate der pädiatrischen Pankreatitis insgesamt mit 5 % relativ gering. (1,12,20)

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt bei einer AP wird in der Literatur mit 2,8 bis 8 Tagen angegeben, wobei Säuglinge und Kleinkinder meist länger, mit einem Durchschnitt von 19,5 Tagen, stationär behandelt werden müssen. (1,12,31,49) Die CP ist im Vergleich ebenso mit längeren Hospitalisierungen assoziiert. (18) Eine frühzeitige enterale Ernährung und eine adäquate Flüssigkeitstherapie können die Dauer verringern. (12)

Früh auftretende Komplikationen der AP umfassen ein Übergreifen der Krankheit auf andere Organe im Sinne einer Multiorganerkrankung, den lebensbedrohlichen Zustand eines Schocks und akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen, welche meist spontan abheilen. (1,12,79)

Spätkomplikationen der AP beinhalten pankreatische Nekrosen, Pseudozysten und die Entwicklung von Rezidiven bis hin zur ARP oder schließlich CP. (1,12) Bezüglich der CP, sind die EPI und die endokrine Insuffizienz als mögliche Komplikationen zu erwähnen, obwohl diese auch als Teil der Grunderkrankung angesehen werden können. (11,80) Zusätzlich liegen bei Erwachsenen Daten vor, dass Individuen, welche an einer hereditären Pankreatitis leiden, ein erhöhtes Risiko für Pankreastumore aufweisen, auch wenn diese in der Pädiatrie sehr selten sind. (20)

Nekrosen des Pankreas können sich ohne Kapsel als *acute necrotic collection* (ANC) oder mit Kapsel als *walled-off necrosis* (WON) manifestieren, die entweder infiziert oder steril sind, wobei verschiedene Ursachen für eine nekrotisierende Pankreatitis verantwortlich sein können, betroffene Kinder allerdings immer einer längeren Behandlung, oft auch intensivmedizinischer Therapie bedürfen. (1,12,81)

Pankreatische Pseudozysten treten meist nach vier bis sechs Wochen auf und kommen je nach Quelle bei 8 – 41% der Fälle vor, wobei traumatische Ursachen mit einer höheren Rate assoziiert sind. (3,12) Kleine, asymptomatische Pseudozysten können konservativ behandelt werden, sollten allerdings persistierende Symptome wie zunehmende Bauchschmerzen, Erbrechen oder Zeichen einer infektiösen Komplikation wie Fieber auftreten, müssen Interventionen wie endoskopische oder perkutane Drainagen, schlimmstenfalls eine operative Sanierung geplant werden. (1,12,79)

Trotz der allgemein herrschenden Meinung, dass die Beteiligung anderer Organe sowie ein ausgeprägter Schweregrad der Erkrankung mit einer höheren Komplikations- und Sterblichkeitsrate einhergehen und ein schnelles und richtiges Erfassen von Parametern, welche darauf hinweisen könnten, nötig ist, um dem erkrankten Kind die adäquate Therapie zukommen zu lassen, existieren derzeit keine internationalen Systeme zur möglichen Vorhersage des Krankheitsverlaufes. (12,20,39) Während solche Scoring-Systeme bei Erwachsenen durchaus Anwendung finden, konnte trotz einigen Versuchen keine weitverbreitet anerkannte Version für die Pädiatrie gefunden werden. (19,78,82)

Bezüglich der Progression der AP in eine ARP und weiter in eine CP mit ihren Komplikationen liegen aktuell zwar gewisse Erkenntnisse vor, es fehlt allerdings an großen Studien, welche die Hintergründe der verschiedenen Formen und Komponenten, die ein Fortschreiten begünstigen oder verzögern können, aufzeigen. (20)

Die Rate nach einer AP eine ARP zu entwickeln liegt bei 15 – 35 %, wobei vor allem bei biliären Anomalien, metabolischen Störungen, genetischen Ursachen und idiopathischen sowie autoimmun-bedingten Formen eine Progression zu befürchten ist. (1,12) Meist tritt eine ARP in den ersten fünf Monaten nach der AP auf, allerdings liegen Hinweise vor, dass das männliche Geschlecht, Übergewicht und die Präsenz einer Pankreasnekrose die Dauer verkürzen und bereits nach drei Monaten mit einer neuerlichen Episode zu rechnen sein könnte. (42)

Interessanterweise wurde das bestehende Übergewicht des Kindes in einer Studie der INSPPIRE als Faktor beobachtet, der eine Progression der ARP in die CP verlangsamt. (83) Allgemein ist bei 20 – 40 % der Fälle der ARP innerhalb von 2 – 5 Jahren mit einem Fortschreiten der Erkrankung in eine CP zu rechnen. (20,80)

Hinsichtlich der Prävention liegen keine Screeningmethoden vor, welche Risikofaktoren vor dem Entstehen der Pankreatitis erfassen, um primär präventive Schritte einzuleiten. (3)

Trotz der mangelnden Evidenz, weisen einige Autoren und Autorinnen, angesichts der entscheidenden Rolle von Alkohol und Nikotin in Zusammenhang mit der adulten Pankreatitis, darauf hin, den Konsum dieser Noxen auch bei Jugendlichen zu verbieten. (20)

Die zielgerichtete Therapie, abhängig von der Ätiologie, sowie eine gewissenhafte Nachsorge nach aktuellen Empfehlungen können zur Sekundärprävention beitragen und drohende, negative Veränderungen aufzeigen. (3,13,45)

## 9 Literaturverzeichnis

1. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Mar;52(3):262–70.
2. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, Barth B, Bellin MD, Davis H, et al. Design and implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 3];59(3):360–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141003/>
3. Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An update on pediatric pancreatitis. *Pediatr Ann*. 2017 May 1;46(5):e207–11.
4. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. 5 Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. 5.3 Becken , Pelvis , Beckenhöhle , Cavitas pelvis. In: Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19. De Gruyter; 2012. p. 551–7.
5. Witt H. Physiologie und Embryologie des Pankreas. In: Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 547–55.
6. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 8];61(1):144–53. Available from: <http://www.naspgan.org/content/59/en/Continuing->
7. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. Kurzlehrbuch Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
8. Röder P V., Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Vol. 48, Experimental & molecular medicine. 2016. p. e219.
9. Türkvan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: Imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean J Radiol*. 2013 Nov;14(6):905–13.
10. Pant C, Deshpande A, Olyae M, Anderson MP, Bitar A, Steele MI, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000–2009. *PLoS One*. 2014 May 7;9(5).
11. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):261–5.
12. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: A clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jan 1;66(1):159–76.
13. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jójkić-Pavkov D, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 8];67(1):131–43. Available from: <https://journals.lww.com/jpgn>
14. Witt H, Henker J. Pankreatitis. In: Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag; 2013. p. 557–69.
15. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, Werlin S, Conwell D, Banks P, et al. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report from

- the NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 May 20];64(6):984–90. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201706000-00032>
16. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni S, Yasrebi M, Lee EY. Acute pancreatitis in pediatric patients: Demographics, etiology, and diagnostic imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2016.
  17. Pohl JF, Uc A. Paediatric pancreatitis. Vol. 31, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 380–6.
  18. Pant C, Sferra TJ. Emergency department visits and hospitalizations in children with chronic pancreatitis in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2020 Jul 11];61(5):568–70. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201511000-00010>
  19. Nydegger A, Couper RTL, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):499–509.
  20. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019 May 1;156(7):1969–78.
  21. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May 1;156(7):1951-1968.e1.
  22. Grzybowska-Chlebowczyk U, Jasielska M, Flak-Wancerz A, Wiecek S, Gruszczynska K, Chlebowczyk W, et al. Acute pancreatitis in children. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(1):69–75.
  23. 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 Jun 1;170(6):562–9.
  24. Sarah A, Schwarzenberg J. Causes and contributing risk factors for chronic pancreatitis in children and adolescents. 2019 [cited 2020 May 2];1–12. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/causes-and-contributing-risk-factors-for-chronic-pancreatitis-in-children-and-adolescents?search=%22pediatric%22pancreatitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/causes-and-contributing-risk-factors-for-chronic-pancreatitis-in-children-and-adolescents?search=%22pediatric%22pancreatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  25. Ma MH, Bai HX, Park AJ, Latif SU, Mistry PK, Pashankar D, et al. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):651–6.
  26. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, Douda L, Hlava S, Zemkova D, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One*. 2018 May 1;13(5).
  27. Badebarin D, Aslanabadi S, Teimouri-Dereshki A, Jamshidi M, Tarverdizadeh T, Shad K, et al. Different clinical presentations of choledochal cyst among infants and older children. *Med (United States)*. 2017 Apr 1;96(17).
  28. Din SA, Naimi I, Beg M. Sphincter of oddi dysfunction: A perplexing presentation. *Case Rep Gastroenterol*. 2016 Oct 6;10(3):714–9.
  29. Neblett WW, O’Neill JA. Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. *Ann Surg*. 2000 Jun;231(6):899–908.
  30. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;
  31. Kandula L, Lowe ME. Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2008;
  32. Husain SZ, Morinville V, Pohl J, Abu-El-Haija M, Bellin MD, Freedman S, et al. Toxic-metabolic risk factors in pediatric pancreatitis: Recommendations for diagnosis, management, and future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.

- 2016;62(4):609–17.
33. Grover AS, Freeman AJ, Abu-El-Haija M, Eisses JF, Gardner TB, Liu QY, et al. Updates in Pediatric Pancreatology: Proceedings of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Frontiers in Pediatric Pancreatology Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Feb 1;68(2):e27–33.
  34. Bai HX, Ma MH, Orabi AI, Park A, Latif SU, Bhandari V, et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Oct;53(4):423–8.
  35. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are thiopurines always contraindicated after thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Nov;57(5):583–6.
  36. Dixit P, Sharma V, Singh KR, Thapa BR, Rathore M. Conservative management of a case of traumatic pancreatitis in childhood: A case report. Vol. 18, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014. p. 1687–9.
  37. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, Kuo HW, Liang C Di, Chen CL. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):162–8.
  38. Antonsen I, Berle V, Søreide K. Stumpe pancreasskader hos barn. *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2017 Sep 18;137(17).
  39. Suzuki M. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 21];5(4):416. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v5/i4/416.htm>
  40. 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* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2020 Jun 21];19(1):71. Available from: </pmc/articles/PMC6868791/?report=abstract>
  41. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Jun 21];112(10):1604–11. Available from: </pmc/articles/PMC5908471/?report=abstract>
  42. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD, Denson LA, Husain SZ, Hornung L, et al. Rapid Progression of Acute Pancreatitis to Acute Recurrent Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):104–9.
  43. Chowdhury SD, Chacko A, Ramakrishna BS, Dutta AK, Augustine J, Koshy AK, et al. Clinical profile and outcome of chronic pancreatitis in children. *Indian Pediatr* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Jul 10];50(11):1016–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23798627/>
  44. Sankararaman S, Schindler T, Sferra TJ. Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Jul 10];34(S1):S27–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ncp.10388>
  45. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, Pohl JF, Werlin SL, Wilschanski M, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: Consensus from the INSPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 10];64(1):95–103. Available from: </pmc/articles/PMC5191966/?report=abstract>
  46. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Recommendations for diagnosis and management of autoimmune pancreatitis in childhood: Consensus from INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 11];67(2):232–6. Available from: </pmc/articles/PMC6059991/?report=abstract>
  47. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, Srinivas S, Ashish B, Sumathi B, et al. Pancreatitis in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Jul

- 12];83(12–13):1459–72. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-016-2115-1>
48. Husain SZ, Srinath AI. What’s unique about acute pancreatitis in children: Risk factors, diagnosis and management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Jul 15];14(6):366–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.13>
  49. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, Bultron G, Orabi AI, Bhandari V, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Jul 13];51(2):167–70. Available from: </pmc/articles/PMC3038663/?report=abstract>
  50. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Jul 15];64(3):685–706. Available from: </pmc/articles/PMC5604472/?report=abstract>
  51. Orkin SH, Trout AT, Fei L, Lin TK, Nathan JD, Thompson T, et al. Sensitivity of Biochemical and Imaging Findings for the Diagnosis of Acute Pancreatitis in Children. *J Pediatr* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Jul 18];213:143-148.e2. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347619307231/fulltext>
  52. Cleghorna G, Duriea P, Benjamin L, Dati F. The ontogeny of serum immunoreactive pancreatic lipase and cationic trypsinogen in the premature human infant. *Neonatology* [Internet]. 1988 [cited 2020 Jul 18];53(1):10–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3355866/>
  53. Carrère J, Estevenon JP, Guy-Crotte O, Thouvenot JP, Figarella C. Physiologically elevated concentration of serum trypsin-like immunoreactivity in newborns. *Neonatology* [Internet]. 1986 [cited 2020 Jul 18];49(2):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3516232/>
  54. Clifford SM, Bunker AM, Jacobsen JR, Roberts WL. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011 Apr 11 [cited 2020 Jul 18];412(9–10):788–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21238443/>
  55. Skude G. Sources of the serum isoamylases and their normal range of variation with age. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1975 [cited 2020 Jul 18];10(6):577–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1179150/>
  56. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Jul 18];56(6):602–8. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201306000-00006>
  57. Matsuno WC, Huang CJ, Garcia NM, Roy LC, Davis J. Amylase and lipase measurements in paediatric patients with traumatic pancreatic injuries. *Injury* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Jul 18];40(1):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135195/>
  58. Quiros JA, Marcin JP, Kuppermann N, Nasrollahzadeh F, Rewers A, DiCarlo J, et al. Elevated serum amylase and lipase in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Jul 18];9(4):418–22. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-200807000-00012>
  59. Keating JP, Lowe ME. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J Pediatr* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 18];141(1):129–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091864/>
  60. Moore DJ, Forstner GG, Largman C, Cleghorn GJ, Wong SS, Durie PR. Serum immunoreactive cationic trypsinogen: A useful indicator of severe exocrine

- dysfunction in the paediatric patient without cystic fibrosis. *Gut* [Internet]. 1986 [cited 2020 Jul 18];27(11):1362–8. Available from: [/pmc/articles/PMC1434070/?report=abstract](http://journals.lww.com/00005176-201703000-00027)
61. Lin TK, Troendle DM, Wallihan DB, Barth B, Fox VL, Fishman DS, et al. Specialized imaging and procedures in pediatric Pancreatology: A north American society for pediatric gastroenterology, Hepatology, and nutrition clinical report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Jul 19];64(3):472–84. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201703000-00027>
  62. Kadyada SP, Thapa BR, Dhaka N, Bhatia A, Menon J. Role of Diagnostic Endoscopic Ultrasound in Idiopathic Acute Pancreatitis and Acute Recurrent Pancreatitis in Children. *Pancreas* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jul 23];48(3):350–5. Available from: <http://journals.lww.com/00006676-201903000-00008>
  63. 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 (DGv). *Z Gastroenterol*. 2012;50(11):1176–224.
  64. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M, Oracz G, Sahin-Tóth M, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Mar 1;18(2):146–60.
  65. Grover AS, Mitchell PD, Manzi SF, Fox VL. Initial Pain Management in Pediatric Acute Pancreatitis: Opioid Versus Non-opioid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Jul 24];66(2):295–8. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201802000-00026>
  66. Ting J, Wilson L, Schwarzenberg SJ, Himes R, Barth B, Bellin MD, et al. Direct costs of acute recurrent and chronic pancreatitis in children in the INSPPIRE registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 25];62(3):443–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4767646/?report=abstract](http://journals.lww.com/00005176-201603000-00023)
  67. Pohl JF, Limbers CA, Kay M, Harman A, Rollins M, Varni JW. Health-related quality of life in pediatric patients with long-standing pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Jul 25];54(5):657–63. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201205000-00017>
  68. Abu-El-Haija M, Wilhelm R, Heinzman C, Siqueira BNF, Zou Y, Fei L, et al. Early enteral nutrition in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016 Mar [cited 2020 Jul 26];62(3):453–6. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201603000-00023>
  69. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus Late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 24 [cited 2020 Jul 27];374(12):1111–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514762>
  70. Ramesh J, Bang JY, Trevino J, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jul 27];56(1):30–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22785412/>
  71. Jazrawi SF, Barth BA, Sreenarasimhaiah J. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts in a pediatric population. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Jul 27];56(3):902–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676768/>
  72. Stringer MD, Davison SM, McClean P, Rajwal S, Puntis JW, Sheridan M, et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Mar;40(3):363–7.
73. Asenov Y, Akin M, Cantez S, Soysal FG, Tekant Y. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: Retrospective series with a long-term follow-up and literature review. *Turkish J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Jul 27];30(2):192–7. Available from: </pmc/articles/PMC6408168/?report=abstract>
  74. Keil R, Drabek J, Lochmannova J, Stovicek J, Rygl M, Snajdauf J, et al. What is the role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in assessing traumatic rupture of the pancreatic in children? *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Jul 27];51(2):218–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200695/>
  75. Canty TG, Weinman D. Treatment of pancreatic duct disruption in children by an endoscopically placed stent. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 27];36(2):345–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172431/>
  76. Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, Dunn TB, Beilman GJ, Vickers SM, et al. Quality of Life Improves for Pediatric Patients After Total Pancreatectomy and Islet Autotransplant for Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Jul 27];9(9):793–9. Available from: </pmc/articles/PMC3163759/?report=abstract>
  77. Cole S, Wakeham M, Werlin S, Goday PS. Classification and nutrition management of acute pancreatitis in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jul 28];67(6):755–9. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201812000-00019>
  78. Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: Spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Jul 28];46(6):1144–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683213/>
  79. Bolia R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Kumar S. Prevalence, natural history, and outcome of acute fluid collection and pseudocyst in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Jul 29];61(4):451–5. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201510000-00017>
  80. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 29];166(4):890-896.e1. Available from: </pmc/articles/PMC4380827/?report=abstract>
  81. Raizner A, Phatak UP, Baker K, Patel MG, Husain SZ, Pashankar DS. Acute necrotizing pancreatitis in children. *J Pediatr* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Jul 29];162(4):788–92. Available from: </pmc/articles/PMC4370212/?report=abstract>
  82. Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, et al. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Jul 29];57(1):113–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040470/>
  83. Uc A, Zimmerman MB, Wilschanski M, Werlin SL, Troendle D, Shah U, et al. Impact of Obesity on Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jul 15];47(8):967–73. Available from: </pmc/articles/PMC6095802/?report=abstract>