

# Die zellulären pathophysiologischen Mechanismen der Pankreatitis

Matthias Sendler<sup>1</sup>, Uwe Bornscheuer<sup>2</sup>

- 1) Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald
- 2) Abt. Biotechnologie und Enzymkatalyse, Institut für Biochemie, Universität Greifswald

## Einleitung

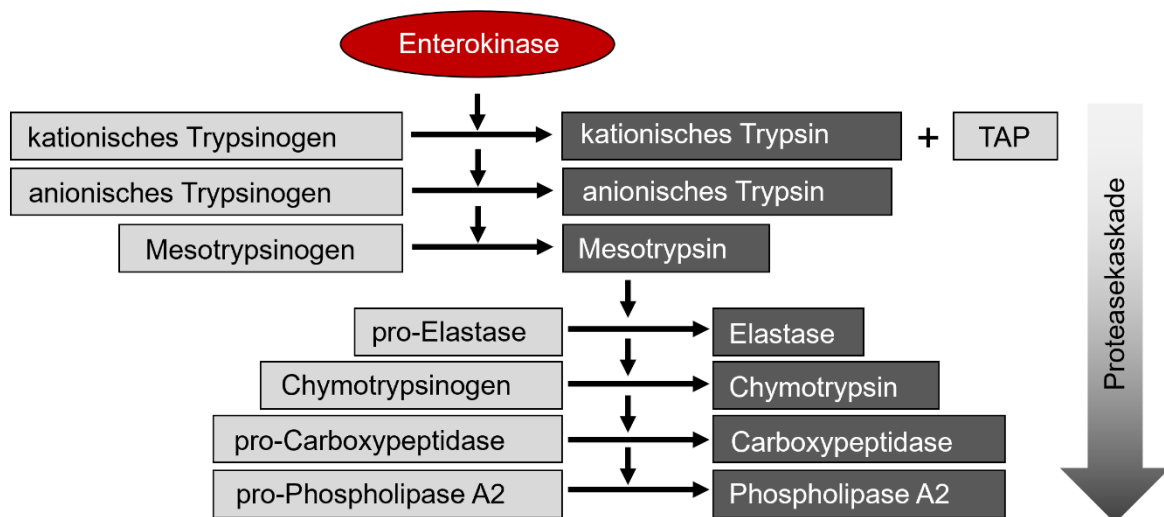
Die akute Pankreatitis ist eine der häufigsten nicht malignen Erkrankungen des Verdauungstrakts, welche zu einer stationären Aufnahme des Patienten führt. In etwa 80% aller Fälle nimmt die Erkrankung einen milden sich selbst limitierenden Verlauf. In 20% der Fälle manifestiert sich jedoch eine schwere nekrotisierende Form der Pankreatitis, welche mit dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen, wie z.B. der Infektion der Pankreasnekrose oder gar persistierendem Organversagen, assoziiert ist (Banks et al., 2013). Die schwere akute Pankreatitis geht mit einer erheblichen Morbidität für die betroffenen Patienten einher und ist durch eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate von etwa 20-30% gekennzeichnet (van Dijk et al., 2017). Bis heute gibt es keine prädiktiven oder prognostisch verlässlichen Marker, welche es erlauben den Verlauf der Erkrankung einschätzen zu können. Ein weiterer erschwerender Faktor ist, dass keine kausale Therapie existiert, sondern lediglich die Symptome behandelt werden können. Ein Grund hierfür ist ein komplizierter und in vielen Aspekten unverstandener Pathomechanismus. Der limitierte Zugang zu humanem Probenmaterial erschwert die Aufklärung der krankheitsrelevanten Prozesse, fast alle Erkenntnisse zu den pathophysiologischen Mechanismen stammen aus biochemischen und tierexperimentellen Studien. Der aktuelle Kenntnisstand zur akuten und chronischen Pankreatitis sowie die aktuellen Diagnose- und Behandlungskonzepte wurde 2022 von der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in der S3-Leitlinie Pankreatitis zusammengefasst (Beyer et al., 2022).

Die Ätiologie der akuten Pankreatitis unterscheidet zwischen zwei wesentlichen Ursachen der Erkrankung, welche für etwa 90% der Fälle verantwortlich sind. Eine ist der Verschluss des Pankreasgangs durch Gallensteine, welcher eine akute Pankreatitis auslöst, man spricht hierbei von einer biliären Pankreatitis. Durch den Rückstau des Pankreassekrets bzw. dem Reflux von Galle in das Pankreas kommt es zu einem ansteigenden Druck im Pankreasgangsystem, welcher die pankreatischen Azinuszellen schädigt. Neben der Pankreasgangobstruktion durch Gallensteine, stellt die Alkoholintoxikation bzw. ein übermäßiger Alkoholabusus die zweite wesentliche Ursache für die akuten Pankreatitis dar. Es konnte gezeigt werden, dass Abbauprodukte, bzw. Metabolite von Ethanol ebenfalls einen toxischen Effekt auf Azinuszellen haben und die Zellen schädigen können (Criddle et al., 2006). Beide Ätiologien stellen etwa zu gleichen Teilen die häufigsten Auslöser einer akuten Pankreatitis dar. Die Inzidenz der akuten Pankreatitis liegt in Deutschland etwa bei 13 bis 43 Fälle je 100.000 Einwohnern/Jahr. Über die letzten Jahrzehnte wurde ein signifikanter Anstieg der Inzidenz der akuten Pankreatitis vor allem in den westlichen Ländern verzeichnet. Ein zunehmender ungesunder Lebensstil wird vornehmlich dafür verantwortlich gemacht.

Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln rezidivierende Schübe, welche sich in einem chronischer Krankheitsverlauf manifestiert können. Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis zeigt eine Hauptursache der Erkrankung. Je nach Studienlage sind etwa 50-84% der Fälle auf einen erhöhten Alkoholabusus zurückzuführen. Für die chronische Pankreatitis sind auch verschiedene genetische Risikofaktoren beschrieben. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl verschiedener Mutationen entdeckt, welche ursächlich für die Erkrankung sind, bzw. mit einem erhöhten Risiko an chronischer Pankreatitis zu erkranken, einhergehen. Vor allem Mutationen in Genen, welche für die vom Pankreas

sekretierten Verdauungsenzyme kodieren, sind häufig mit einem erhöhten Risiko an chronischer Pankreatitis zu erkranken assoziiert. Die chronische Pankreatitis verläuft schubweise, wobei die akuten Schübe ähnlich verlaufen wie eine akute Pankreatitis (Beyer et al., 2020).

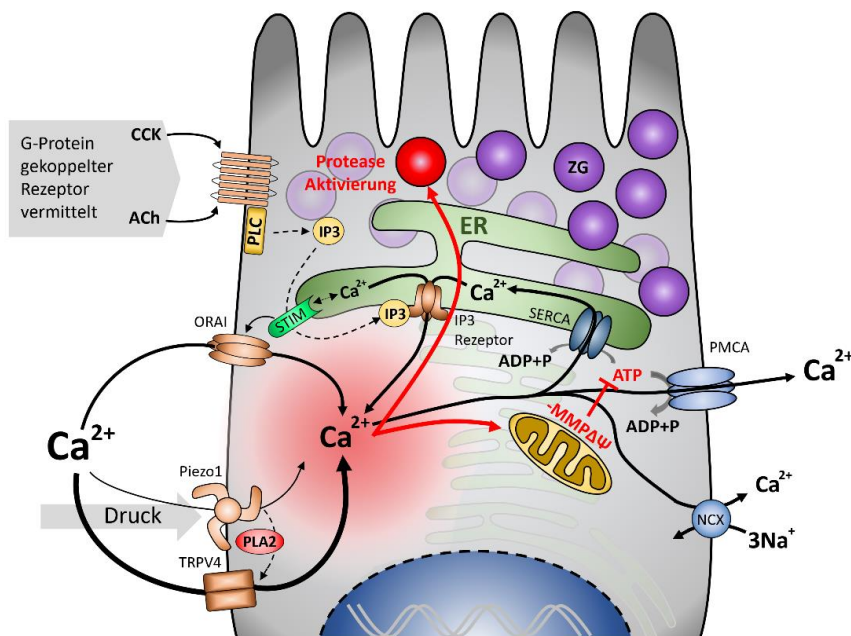
Die akute Pankreatitis, bzw. der akute Schub einer chronischen Pankreatitis, sind primär sterile Entzündungsreaktionen des Pankreas, welche nicht durch pathogene Keime ausgelöst wird. Eine verfrühte Aktivierung von pankreatischen Verdauungsenzymen noch im Pankreas selbst leitet den Selbstverdau des Organs ein und stellt den Beginn der Pankreatitis dar. Das Pankreas weist eine der höchsten Proteinsyntheseraten im menschlichen Körper auf und sezerniert fast alle für die Verdauung wichtigen Enzyme. Neben Lipasen und Amylasen wird auch eine Vielzahl verschiedener Proteasen vom Pankreas sekretiert. Proteasen werden im Gegensatz zu anderen Enzymen als inaktive pro-Formen von den pankreatischen Azinuszellen synthetisiert und sekretiert. Trypsin wird in seiner inaktiven Vorstufe als Trypsinogen sekretiert und unter physiologischen Bedingungen erst im Duodenum durch das Bürstensaumenzym Enterokinase aktiviert. Reifes Trypsin wiederum aktiviert weitere Vorstufen von Proteasen wie z.B. pro-Elastase oder Chymotrypsinogen und initiiert auf diese Weise die gesamte Kaskade von Verdauungsproteasen (**Abbildung 1**). Diese räumliche Trennung von Synthese und Aktivierung stellt einen Schutzmechanismus dar, welcher das Pankreas vor den eigenen Enzymen schützt. Wenn dieser Schutzmechanismus überwunden wird und die Proteasen in den Azinuszellen aktiviert werden, verdauen sie die Zellen von innen heraus. Bereits 1896 charakterisierte der österreichische Pathologe Hans Chiari die Pankreatitis als den Selbstverdau des Pankreas durch seine eigenen Proteasen (Chiari H, 1896). Die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin in den Azinuszellen selbst markiert den pathophysiologischen Beginn der Erkrankung.



**Abbildung 1:** Die Protease-Aktivierungskaskade im Duodenum. Vom Pankreas werden nur inaktive Vorstufen der Proteasen sekretiert. Über den Pankreasgang wird dem Sekret Bicarbonat beigemischt, um den aus dem Magen stammenden sauren pH zu neutralisieren, um so optimale Bedingungen für die Aktivität der Verdauungsenzyme zu schaffen. Durch die duodenale Enterokinase wird zuerst Trypsinogen zu Trypsin aktiviert und dies aktiviert seinerseits weitere Pro-Formen von Proteasen.

### Die Rolle von Calcium

Im Zuge der Pankreatitis kommt es zu einer Sekretionsblockade in den Azinuszellen, welche zur Folge hat, dass die Vorstufen der Verdauungsenzyme noch in der Zelle selbst aktiviert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin ein pathologisches  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal vorausgeht (Krüger et al., 2000). Die zytosolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration wird stark reguliert und ist im Ruhestadium sehr niedrig. Unter physiologischen Bedingungen wird durch Cholecystokin (CCK) oder Acetylcholin (ACh) ein oszillierendes cytosolisches  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal über die  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus den intrazellulären Speichern induziert. Dieses fluktuierende  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal induziert die Sekretion der Verdauungsenzyme am apikalen Pol der Zelle über die Verschmelzung der sekretorischen Vesikel mit der Zellmembran, sodass ihr Inhalt in das Lumen ausgeschüttet wird. Kommt es jedoch zu verstärkter intrazellulärer  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung, welches die intrazellulären Speicher erschöpft, so werden als Konsequenz die  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle der Zellmembran geöffnet und es kommt zu einem Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem extrazellulären Raum. Dieser Einstrom führt zu einem langanhaltenden pathophysiologischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal, welches die Sekretion blockiert und die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin zur Folge hat. Eine Vielzahl verschiedener  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle und Transporter spielt hierbei eine Rolle. STIM1 (Stromal interaction molecule 1) überwacht die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im endoplasmatischen Retikulum und aktiviert bei einem Konzentrationsabfall den membranständigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal ORAI (Calcium release activated calcium channel protein 1), welcher  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Extrazellularraum in das Zytoplasma leitet. Piezo1 ist ein Druckrezeptor, welcher z.B. im Zuge einer biliären Pankreatitis aktiviert wird und direkt den  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal TRPV4 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4) öffnen kann (Romac et al., 2018). Eine Überladung der Zellen mit  $\text{Ca}^{2+}$  resultiert nicht nur in einer Sekretionsblockade, sondern schädigt weiterhin die Mitochondrien. Die Mitochondriale ATP-Synthese ist notwendig, um die Energie bereitzustellen um sich dem überschüssigen  $\text{Ca}^{2+}$  zu entledigen, da der Transport von  $\text{Ca}^{2+}$  aus der Zelle oder zurück in die intrazellulären Speicher ATP abhängig ist (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Das pathophysiologische  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal in der Azinuszelle. Cholecystokin (CCK) oder Acetylcholin (ACh) wirken über G-Protein gekoppelte Rezeptoren auf die Azinuszellen und induzieren Phospholipase C (PLC), welche die Freisetzung von Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) in das Zytoplasma vermittelt. Die Aktivierung von IP3 Rezeptoren initiiert die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER). Bei einer konstanten Aktivierung dieses Signalwegs kommt es zu einer Erschöpfung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Speicher, der ER-ständige Calcium Sensor STIM1 vermittelt daraufhin die Öffnung des

membranständigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals ORAI, welcher  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem extrazellulären Raum in das Zytosol transportiert und so die zytosolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration auf ein pathophysiologisches Niveau hebt. Neben CCK und ACh kann auch ein erhöhter Druck im Pankreasgang über den Mechanorezeptor Piezo1 zu einem pathophysiologischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal führen. Durch Piezo1 wird über die Phospholipase A2 der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal TRPV4 aktiviert, welcher den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom aus dem extrazellulären Raum reguliert. Der deutlich erhöhte cytosolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel resultiert einerseits in einer Sekretionsblockade und Proteaseaktivierung und andererseits in der mitochondrialen Depolarisation und einem Absenken des zellulären ATP-Spiegels. ATP als Energieträger der Zellen wird benötigt, um das überschüssige  $\text{Ca}^{2+}$  in die intrazellulären Speicher oder ganz aus der Zelle zu transportieren.

### **Die Rolle der Lysosomalen Proteasen**

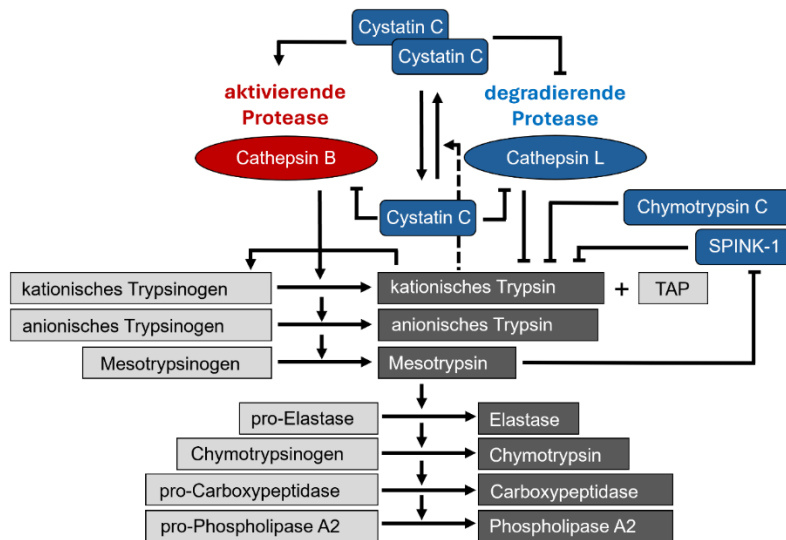
Das Schlüsselereignis, welches den zellulären Selbstverdau einleitet, ist, wie bereits erwähnt, die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin noch in den Azinuszellen selbst. Aktives Trypsin ist nicht nur in der Lage weitere pro-Formen pankreatischer Protease zu aktivieren, es ist ebenfalls dazu in der Lage Trypsinogen zu aktivieren, dieser Prozess wird als Autoaktivierung bezeichnet. Um dieser Autoaktivierung entgegenzuwirken, ist das sekretorische Kompartiment leicht angesäuert. Trypsin hat ein pH Optimum im schwach basischen Bereich bei pH 8, wie man ihn im Duodenum vorfindet. Diese für Trypsin sub-optimalen pH Bedingungen unterbinden eine autokatalytische Aktivierung. Da pankreatische Azinuszellen keine Enterokinase exprimieren, bedarf es einer anderen Protease, welche für die Aktivierung von Trypsinogen verantwortlich ist. Bereits 1959 konnten anhand von biochemischen Analysen gezeigt werden, dass Cathepsin B in der Lage ist, Trypsinogen zu aktivieren (Greenbaum et al., 1959). Analog zur duodenalen Enterokinase oder auch zu Trypsin selbst ist auch Cathepsin B in der Lage Trypsinogen zu Trypsin zu aktivieren, indem es das Trypsin aktivierende Peptid (TAP) am N-Terminus abspaltet. Cathepsin B ist eine lysosomale Protease, welches eine wichtige Rolle für intrazelluläre Degradations- und Recyclingprozesse spielt, es ist vornehmlich im lysosomalen Kompartiment der Zelle zu finden. Wie viele andere lysosomale Proteasen haben Cathepsine ein pH-Optimum im sauren Bereich und sind unter neutralen oder basischen Bedingungen nur eingeschränkt aktiv. Cathepsine werden im Golgi-Apparat prozessiert und aktiviert und hauptsächlich über den Mannose-6-Phosphat Rezeptor Weg in das lysosomale Kompartiment sortiert. Die Aktivität der Cathepsine wird maßgeblich durch den pH-Wert reguliert. Eine Ansäuerung der Lysosomen über die V-ATPase, welche Protonen in das Lysosom pumpt, reguliert den vesikulären pH und somit auch die Aktivität der lysosomalen Cathepsine (Waterford et al., 2005). Tierexperimentelle Daten konnten deutlich aufzeigen, dass Cathepsin B für die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin, noch in den pankreatischen Azinuszellen, verantwortlich ist (Halangk et al., 2000). Um Trypsinogen aktivieren zu können müssen jedoch beide Proteasen im gleichen zellulären Kompartiment lokalisiert sein.

Es gibt verschiedene Theorien wie es zu Beginn der Pankreatitis zu einer Co-Lokalisation der beiden Enzyme in einem Kompartiment kommt. Die erste Hypothese geht davon aus, dass sekretorische Vesikel mit Lysosomen verschmelzen und folglich durch die Fusion beide Enzyme im gleichen Kompartiment vorliegen. Die zweite Hypothese vermutet, dass es zu einer Fehlsortierung von Cathepsin B im Golgi-Apparat kommt, hier wird es zusammen mit Trypsinogen in die sekretorischen Vesikel transportiert. Eine dritte Hypothese vermutet, dass sich bereits beide Enzyme im sekretorischen Kompartiment befinden, Cathepsin B jedoch nicht aktiv vorliegt und erst eine Aktivierung von Cathepsin B die intrazelluläre Proteaseaktivierung in Gang setzt. In der Azinuszelle gibt es verschiedene Schutzmechanismen, welche die Cathepsin B vermittelte Proteaseaktivierung verhindern sollen. Ein wesentlicher Schutzmechanismus ist die intrazelluläre räumliche Trennung, während Cathepsine in den Lysosomen lokalisiert werden Verdauungsenzyme wie Trypsinogen in die sekretorischen Vesikel sortiert. Diese räumliche Trennung ist jedoch nicht vollständig, Cathepsin B ist im

Pankreassekret nachzuweisen, was vermuten lässt, das auch unter physiologischen Bedingungen geringe Mengen an Cathepsin B im sekretorischen Kompartiment vorhanden sind (Kukor et al., 2002). Einen weiteren Schutzmechanismus stellt die lysosomale Protease Cathepsin L dar. Cathepsin L hat eine antagonistische Funktion zu Cathepsin B und ist in der Lage Trypsin als auch Trypsinogen proteolytisch zu inaktivieren und zu degradieren und damit zu inaktivieren (Wartmann et al., 2010). Neben Cathepsin L exprimieren Azinuszellen auch Cystatine, Inhibitoren von Cathepsinen, welche eine unkontrollierte Aktivierung von Trypsinogen verhindern sollen (Sendler et al., 2016).

### **Die Regulation der Cathepsin B Aktivität über Cystatin C**

Cystatine sind Inhibitoren von Cystein Proteasen, zu welchen Cathepsin B und L zählen. Pankreatische Azinuszellen exprimieren verschiedene Cystatine wie z.B. Cystatin C, welches ein potenter Inhibitor von Cathepsin B und L ist und vor allem im sekretorischen Kompartiment von Azinuszellen lokalisiert ist, um hier die Cathepsin B vermittelte Aktivierung von Trypsinogen zu unterbinden. Im Zuge der akuten Pankreatitis wird dieser Schutzmechanismus jedoch überwunden, und Cystatin C ist nicht in der Lage die Aktivität von Cathepsin B zu inhibieren. Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer  $\text{Ca}^{2+}$ -vermittelten Ansäuerung des Kompartiments kommt, indem die Trypsinogen Aktivierung stattfindet. Eine Inhibition dieser vesikulären Ansäuerung über den V-ATPase Inhibitor Bafilomycin A1, oder auch über Chloroquin verhindert die Cathepsin B vermittelte Aktivierung von Trypsinogen (Lerch et al., 1993; Waterford et al., 2005). Die inhibitorische Kapazität von Cystatin C gegenüber Cathepsin B ist pH-abhängig und sinkt signifikant unter sauren Bedingungen. Durch die Ansäuerung wird die Inhibition von Cathepsin B durch Cystatin C aufgehoben. Ein Grund dafür ist, dass Cystatin C unter sauren pH Bedingungen vermehrt Dimere bildet, welche die Aktivität von Cathepsin B nicht mehr inhibieren können. Als Folge dieser geschwächten Inhibition ist es nun möglich, dass Cathepsin B Trypsinogen zu Trypsin aktiviert. Cystatin C inhibiert jedoch auch Cathepsin L, welches als Antagonist von Cathepsin B agiert und in der Lage ist Trypsin zu deaktivieren. Im Falle der Pankreatitis wird jedoch auch dieser Schutzmechanismus umgangen. Aktives Trypsin ist in der Lage Cystatin C proteolytisch zu prozessieren, was die Dimerisierung noch weiter unterstützt. Unsere aktuellen strukturbiochemischen Analysen (Modenbach et al., 2025) zeigen, dass Cystatin C-Dimere unterschiedliche Effekte auf Cathepsin B und L haben. Während die Dimere weiterhin Cathepsin L inhibieren, zeigt sich auf Cathepsin B ein gegenteiliger Effekt, die Aktivität wird deutlich gesteigert. Die Ursache hierfür liegt in der Proteinstruktur von Cathepsin B. Im Gegensatz zu Cathepsin L besitzt Cathepsin B eine autoinhibitorischen Domäne, welche in der Lage ist, das aktive Zentrum zu verdecken. Weiterhin wurde von uns in der Proteinstruktur von Cathepsin B eine zweite Bindetasche identifiziert, in welche vornehmlich Cystatin C-Dimere binden. Durch die Bindung der Dimere in diese zweite Bindetasche wird das aktive Zentrum von Cathepsin B freigelegt, da die autoinhibitorische Domäne diese nicht mehr verdecken kann und die proteolytische Aktivität von Cathepsin B zunimmt (Modenbach et al., 2025). Somit ist die Balance zwischen der Trypsinogen/Trypsin degradierenden Protease Cathepsin L und der Trypsinogen aktivierenden Protease Cathepsin B zu Gunsten der aktivierenden Protease verschoben und die Proteasekaskade wird noch in den Azinuszellen selbst in Gang gesetzt und verdaut die Zellen von innen heraus (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Die pathophysiologische Proteaseaktivierung in pankreatischen Azinuszellen. Das initiale Ereignis welches den Selbstverdau der Azinuszellen durch seine eigenen Proteasen einleitet, ist die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch Cathepsin B. Cathepsin L stellt einen Antagonisten zu Cathepsin B dar, indem es in der Lage ist, Trypsin und Trypsinogen zu inaktivieren. Die Aktivität beider Proteasen wird durch den Cystein Protease Inhibitor Cystatin C reguliert. Durch die initiale Ansäuerung dieses Kompartiments wird die Inhibition von Cathepsin B geschwächt und es ist in der Lage Trypsinogen aktivieren. Trypsin wiederum prozessiert Cystatin C, was eine vermehrte Dimerisierung zur Folge hat. Da die Cystatin C-Dimere die Aktivität von Cathepsin B weiter steigern, während sie weiterhin die Aktivität von Cathepsin L inhibieren, verschiebt sich das Gleichgewicht der Trypsin-aktivierenden und -degradierenden Proteasen zu Gunsten von Cathepsin B.

### Zusammenfassung

Die verfrühte Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch Cathepsin B in den Azinuszellen selbst markiert den pathophysiologischen Beginn der akuten Pankreatitis. Auf den ersten Blick erscheint dieser Mechanismus naheliegend und einfach, jedoch ist dies bei Weitem nicht der Fall. Verschiedene Schutzmechanismen, wie Inhibitoren für Trypsin und Cathepsin B, die räumliche Trennung der Enzyme und die Aktivität von Trypsin-degradierenden Proteasen müssen überwunden werden, um das Gleichgewicht der Anti-Protease und Protease Balance in Richtung der Trypsinogen Aktivierung zu verschieben. Weiterführende biochemische Studien sind notwendig, um das komplexe Geflecht der Proteaseaktivierung in Azinuszellen zu entschlüsseln und zu evaluieren, ob sich hier therapeutische Optionen verbergen. Diese Forschung ist dringend notwendig, da die akute Pankreatitis bei schweren Verläufen immer noch eine lebensbedrohliche Erkrankung ist, für die bis heute noch keine kausale Therapie zur Verfügung steht.

Kontaktadressen:

Prof. Dr. Uwe Bornscheuer  
Abteilung Biotechnologie und Enzymkatalyse,  
Institut für Biochemie,  
Universität Greifswald  
Felix-Hausdorff-Str.4 | 17487 Greifswald  
E-mail: uwe.bornscheuer@uni-greifswald.de

PD. Dr. Matthias Sendler  
Klinik für Innere Medizin A,  
Universitätsmedizin Greifswald  
Forschungscluster III  
Fleischmannstr. 41 | 17475 Greifswald  
E-mail: matthias.sendler@uni-greifswald.de

## Literatur:

- Banks, P.A., Bollen, T.L., Dervenis, C., Gooszen, H.G., Johnson, C.D., Sarr, M.G., Tsiotos, G.G., Vege, S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2013. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62, 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- Beyer, G., Habtezion, A., Werner, J., Lerch, M.M., Mayerle, J., 2020. Chronic pancreatitis. *Lancet* 396, 499–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0)
- Beyer, G., Hoffmeister, A., Michl, P., Gress, T.M., Huber, W., Algül, H., Neesse, A., Meining, A., Seufferlein, T.W., Rosendahl, J., Kahl, S., Keller, J., Werner, J., Friess, H., Bufler, P., Löhr, M.J., Schneider, A., Lynen Jansen, P., Esposito, I., Grenacher, L., Mössner, J., Lerch, M.M., Mayerle, J., Collaborators:, 2022. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 60, 419–521. <https://doi.org/10.1055/a-1735-3864>
- Chiari H, 1896. Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Z.Heilkd.* 69–96.
- Cridde, D.N., Murphy, J., Fistetto, G., Barrow, S., Tepikin, A.V., Neoptolemos, J.P., Sutton, R., Petersen, O.H., 2006. Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis. *Gastroenterology* 130, 781–793. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.031>
- Greenbaum, L.M., Hirshkowitz, A., Shoichet, I., 1959. The activation of trypsinogen by cathepsin B. *J Biol Chem* 234, 2885–2890.
- Halangk, W., Lerch, M.M., Brandt-Nedelev, B., Roth, W., Ruthenbuerger, M., Reinheckel, T., Domschke, W., Lippert, H., Peters, C., Deussing, J., 2000. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 106, 773–781. <https://doi.org/10.1172/JCI9411>
- Krüger, B., Albrecht, E., Lerch, M.M., 2000. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol* 157, 43–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64515-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64515-4)
- Kukor, Z., Mayerle, J., Krüger, B., Tóth, M., Steed, P.M., Halangk, W., Lerch, M.M., Sahin-Tóth, M., 2002. Presence of cathepsin B in the human pancreatic secretory pathway and its role in trypsinogen activation during hereditary pancreatitis. *J Biol Chem* 277, 21389–21396. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200878200>
- Lerch, M.M., Saluja, A.K., Dawra, R., Saluja, M., Steer, M.L., 1993. The effect of chloroquine administration on two experimental models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 104, 1768–1779. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90658-Y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90658-Y)
- Modenbach, J.M., Möller, C., Asgarbeik, S., Geist, N., Rimkus, N., Dörr, M., Wolfgramm, H., Steil, L., Susemihl, A., Graf, L., Schmöcker, O., Böttcher, D., Hammer, E., Glaubitz, J., Lammers, M., Delcea, M., Völker, U., Aghdassi, A.A., Lerch, M.M., Weiss, F.U., Bornscheuer, U.T., Sendler, M., 2025. Biochemical analyses of cystatin-C dimers and cathepsin-B reveals a trypsin-driven feedback mechanism in acute pancreatitis. *Nat Commun* 16, 1702. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56875-x>
- Romac, J.M.-J., Shahid, R.A., Swain, S.M., Vigna, S.R., Liddle, R.A., 2018. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun* 9, 1715. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04194-9>
- Sendler, M., Maertin, S., John, D., Persike, M., Weiss, F.U., Krüger, B., Wartmann, T., Wagh, P., Halangk, W., Schaschke, N., Mayerle, J., Lerch, M.M., 2016. Cathepsin B Activity Initiates Apoptosis via Digestive Protease Activation in Pancreatic Acinar Cells and Experimental Pancreatitis. *J Biol Chem* 291, 14717–14731. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718999>

- van Dijk, S.M., Hallensleben, N.D.L., van Santvoort, H.C., Fockens, P., van Goor, H., Bruno, M.J., Besselink, M.G., Dutch Pancreatitis Study Group, 2017. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 66, 2024–2032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>
- Wartmann, T., Mayerle, J., Kähne, T., Sahin-Tóth, M., Ruthenbürger, M., Matthias, R., Kruse, A., Reinheckel, T., Peters, C., Weiss, F.U., Sandler, M., Lippert, H., Schulz, H.-U., Aghdassi, A., Dummer, A., Teller, S., Halangk, W., Lerch, M.M., 2010. Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 138, 726–737. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.048>
- Waterford, S.D., Kolodecik, T.R., Thrower, E.C., Gorelick, F.S., 2005. Vacuolar ATPase Regulates Zymogen Activation in Pancreatic Acini. *Journal of Biological Chemistry* 280, 5430–5434. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413513200>