

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Zystische Pankreastumoren:

Diagnostik und Therapie

Siveke JT, Jung A, Michalski CW

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (4), 24-30

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie

J. T. Siveke¹, A. Jung², C. W. Michalski³

Kurzfassung: Die Gruppe der zystischen Pankreastumoren umfasst eine Vielzahl verschiedener Entitäten mit unterschiedlichen klinischen, morphologischen und prognostischen Charakteristika. Die Läsionen werden aufgrund der stetig verbesserten Bildgebung zunehmend früher und mit geringerer Größe diagnostiziert. Trotz des breiten Spektrums möglicher Ursachen entfallen 95 % aller zystischen Prozesse auf nur 5 Entitäten: Pankreaspseudozysten, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN), serös-zystische Neoplasien (SCN) und solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN). Relevant ist die Unterscheidung neoplastischer zystischer Läsionen von nichtneoplastischen Zysten, wobei erstere weiter in seröse und muzinöse Neoplasien unterteilt werden, die wiederum ein unterschiedliches Malignitätspotenzial aufweisen. Die Differenzialdiagnose kann schwierig sein und beinhaltet eine genaue Anamnese, eine differenzierte bildgebende Diagnostik sowie pathologische und laborchemische Analysen. Die häufigsten neoplastischen Läsionen sind inzwischen die IPMN. Sie haben immer eine Gangkommunikation und können in Hauptgang-IPMN mit schlechterer Prognose und Seitengang-IPMN mit besserer, allerdings subtypabhängiger variabler Prognose eingeteilt werden. Die Seitengang-IPMN bedürfen einer genauen Risikoeinschätzung, die u. a. von Zystencharakteristika wie dem histologischen Subtyp und Risikofakto-

ren wie Größe, soliden Anteilen und Gangdilatation abhängt. Während unspezifische abdominale Beschwerden keinen diagnostischen Wert haben, sind Gewichtsverlust, Ikterus, neu diagnostizierter Diabetes mellitus und erhöhte CA19-9-Werte im Serum Warnsymptome für eine maligne Entartung. Die Hauptgang-IPMN und geringer die MCN haben das größte Malignitätspotenzial der muzinösen Neoplasien und sollten wie die SPN immer reseziert werden, während SCN eine sehr geringes Malignitätspotenzial aufweisen. Kleinere Seitengang-IPMN und SCN können, wenn asymptomatisch und ohne sonstige Risikofaktoren, beobachtet werden.

Schlüsselwörter: Pankreas, zystische Läsionen, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie, muzinös-zystische Neoplasie, serös-zystische Neoplasie, endoskopischer Ultraschall

Abstract: Cystic Pancreatic Tumors: Diagnosis and Therapy. Cystic pancreatic tumors encompass various different disease entities with distinct clinical, morphological, and prognostic characteristics. Due to an increasing awareness and improved imaging modalities, cystic lesions are increasingly diagnosed. Despite a wide spectrum of etiologies, 95 % of cystic tumors are caused by 5 entities: pancreatic pseudocysts, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), mucinous cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), and solid-

papillary neoplasms (SPN). The differentiation of non-neoplastic and neoplastic cystic lesions and of serous and mucinous neoplastic lesions has great prognostic and therapeutic consequences. However, the differential diagnosis can be difficult and includes a careful patient history, abdominal imaging technologies plus pathological and chemical analysis. The most common neoplastic cysts are IPMN, which show mucin production, a dilated main pancreatic duct (main-duct IPMN) or ectasia of one of its side branches (branch-duct), and intraductal growth. Main-duct IPMNs are at a high risk of malignant transformation, while branch-duct IPMNs show a variable, yet more favorable prognosis. The risk of malignant transformation of branch-duct IPMNs depends on the histological subtype and risk factors such as size and mural nodules. Unspecific abdominal pain has no diagnostic value, while weight reduction, jaundice, and newly diagnosed diabetes are risk factors indicating malignant disease. Main-duct IPMNs and MCNs have the greatest risk of malignant transformation and should be resected, while SCNs have a very low risk of developing in cancer and can thus be followed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (4): 24–30.**

Key words: pancreas, cystic tumor, intraductal papillary mucinous-cystic neoplasm, serous-cystic neoplasm, endoscopic ultrasound

■ Einleitung

Patienten mit zystischen Pankreasläsionen machen inzwischen einen relevanten und stetig zunehmenden Anteil im gastroenterologischen Patientengut aus. Der Begriff „zystische Pankreasläsion“ umfasst hierbei zahlreiche verschiedene und heterogene Krankheitsentitäten des Pankreas. Allerdings entfallen 95 % aller zystischen Pankreasläsionen auf insgesamt nur 5 Entitäten, von denen wiederum 4 neoplastisch sind: Pseudozysten als einzige nichtneoplastische Entität, serös-zystische Neoplasien (SCN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), welche in Hauptgang-, Seitengang- und gemischte IPMN unterteilt werden, muzinös-zystische Neoplasien (MCN) und schließlich die seltenen solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN) (Tab. 1).

Zystische Läsionen des Pankreas sind häufiger als früher angenommen, was an der besseren Charakterisierung der einzelnen Läsionen, der dadurch gesteigerten Sensitivität des Klinikers und der stetig verbesserten Bildgebung liegt. Vor allem durch die in der Praxis breit verfügbaren Bildgebungsmodalitäten – Endosono, MRT/MRCP, CT – hat die Zahl neu diagnostizierter „Pankreaszysten“ in den vergangenen Jahren sprunghaft zugenommen. So zeigen sich in bis zu 3 % aller CT-Untersuchungen des Abdomens zystische Pankreasläsionen [1], während mittels MRT sogar Raten bis 20 % beschrieben sind [2]. Diese Zahlen passen zu einer häufig zitierten Autopsiestudie, in der sogar in 24 % aller untersuchten Fälle Pankreaszysten nachgewiesen werden konnten [3].

Interessant und klinisch relevant ist, dass reziprok zu der Zunahme der Inzidenz die Läsionsgröße immer weiter abnimmt [4], was die Notwendigkeit differenzierter Vorgehensweisen in Diagnostik und Therapie stetig erhöht. War früher bei großen Zysten die Resektion das Standardverfahren, können einzelne Entitäten sowie kleinere zystische Läsionen mit exzellenter Prognose im Verlauf beobachtet werden, nicht zuletzt aufgrund des zunehmenden Verständnisses des biologischen Verhaltens und der verbesserten bildgebenden Verfahren. Die in dieser Zeitschrift vor Kurzem erschienene Übersicht [5] zur Klassifikation und Pathologie derartiger Läsionen stellt das Rüstzeug und den nötigen Hintergrund für die prognostische Einschät-

Eingelangt am 28. März 2013; angenommen am 6. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 2. August 2013

Aus der ¹III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ²II. Medizinischen Abteilung, Rotkreuzklinikum München; ³Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Jens Siveke, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, D-81675 München, Ismaninger Straße 22; E-Mail: jens.siveke@lrz.tum.de

Tabelle 1: Charakteristika der wichtigsten zystischen Neoplasien des Pankreas.

	SCN	MD-IPMN	BD-IPMN	MCN	SPN
Geschlecht (m:f)	40:60	66:33	40:60	1:99	15:85
Alter	60–70	60–70	60–70	40–50	20–30
%	20	20	40	10–15	< 5
Ganganschluss	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Multifokalität	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Lokalisation	Eher Korpusschwanz (60 %)	Eher Kopf	Keine Prädisposition	Korpusschwanz (95 %)	Keine Prädisposition
Symptome	Selten	Häufig	Intermediär	Häufig	Selten
Vorgehen	Überwachung wenn asymptomatisch	Resektion	Differenziert	Resektion	Resektion
Bemerkung	Mikro- und makrozystische Subentitäten, Malignität Rarität	Hohes Malignitäts- potenzial	Malignitätspotenzial abhängig von Risiko- faktoren und histo- logischem Subtyp	Ovarähnliches Stroma, hohes Malignitäts- potenzial	Unklare Pathogenese, selten invasiv/metasta- tisch

zung und das weitere klinische Management dar. Für den Kliniker entscheidend und in ihrer Bedeutung nicht hoch genug einzuschätzen ist daher die korrekte (Erst-) Diagnose, d. h. um welche Entität es sich bei der diagnostizierten zystischen Pankreasläsion handelt. Die 4 mit Abstand häufigsten und relevantesten Pankreaszysten sind die nichtneoplastischen Pseudozysten und als neoplastische zystische Pankreasläsionen seröz-zystische Adenome (SCA; auch seröses Zystadenom), die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) und die intraduktal-papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN; Tab. 1).

Von prognostischer und therapeutischer Bedeutung, u. a. hinsichtlich der Indikation zur Resektion und des Malignitätsrisikos, ist die Unterscheidung zwischen nichtneoplastischen und neoplastischen zystischen Läsionen und bei letzteren zwischen serösen und muzinösen Zysten. Während seröse Zysten ein sehr niedriges Entartungsrisiko haben, ist dieses bei den muzinösen Läsionen deutlich höher und klinisch relevant. Neben Charakteristika wie der Läsionsgröße, einer Pankreasgangdilatation und Wandknoten (auch als Noduli, Vegetationen und murale Knoten bezeichnet) kommt der Frage nach der Anamnese, der klinischen Symptomatik und möglichen extrapankreatischen Manifestationen eine wichtige Bedeutung zu, zum einen als Argumentationsgrundlage für die Indikation zur Resektion und zum anderen, um im Erkrankungsverlauf neu auftretende Warnsymptome nicht zu verpassen, die auf eine maligne Transformation oder sekundäre und assoziierte Tumoren hinweisen könnten. In der folgenden Übersicht werden die wichtigsten Entitäten sowie relevante diagnostische und therapeutische Aspekte der zystischen Pankreasläsionen beschrieben. Aufgrund des Schwerpunkts dieser Übersicht auf Diagnostik und Therapie werden Charakteristika der Läsionen nur kurz beschrieben (Tab. 1) und auf einen detaillierten Übersichtsartikel in dieser Zeitschrift verwiesen [5].

Pseudozysten

Pseudozysten entstehen typischerweise nach einer akuten Pankreatitis oder nach einem Trauma, sodass der Anamnese eine entscheidende Bedeutung zukommt. Die Punktion ergibt typischerweise ein nichtmuzinöses Aspirat mit erhöhter Amylase oder Lipase. Zytologisch lassen sich akut und/oder chronisch inflammatorische, jedoch keine epithelialen Zellen aufgrund des fehlenden Zyst-Epithels nachweisen. Bezüglich des diag-

nostischen und therapeutischen Procederes sei auf aktuelle Arbeiten verwiesen [6].

Serös-zystische Neoplasie (SCN)

SCN machen etwa 20 % aller zystischen Pankreastumoren aus und sind in 70 % der Fälle im Pankreaskorpus oder -schwanz lokalisiert. Sie betreffen zu 80–90 % Frauen. Diese Läsionen sind zumeist ein Zufallsbefund, typischerweise asymptomatisch und nahezu immer benigne. Während das mikrozystische seröse Zystadenom mittels Bildgebung in der Regel diagnostisch keine Schwierigkeiten macht und dann auch nicht punktiert werden muss, können oligozystische oder unifokale Läsionen von muzinösen Läsionen häufig nicht sicher unterschieden werden. In der Punktion zeigt sich ein klares dünnes Sekret, welches zytologisch häufig nicht zielführend ist. Laborchemisch zeigen sich niedrige Werte für CEA und Amylase im Zystenpunktat, die die Verdachtsdiagnose erhärten. Aufgrund des äußerst geringen Malignitätspotenzials müssen SCN nicht reseziert werden, wenn die Diagnose sicher ist. Große SCN können symptomatisch werden, hier wird die Indikation zur Resektion individuell gestellt [7].

Solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN)

SPN sind mit 4–5 % aller zystischen Pankreasläsionen seltene Tumoren. 85 % der Patienten sind junge Frauen zwischen 20 und 30 Jahren und nur etwa 10–15 % dieser Tumoren sind maligne. Jedoch gibt es kein klares histologisches Kriterium für Malignität, weswegen alle SPN prinzipiell reseziert werden sollten.

Muzinös-zystische Neoplasie (MCN)

MCN machen etwa 10–15 % aller zystischen Tumoren aus und finden sich in > 90 % im Pankreaskorpus und -schwanz. Sie sind zumeist solitär. Fast ausschließlich sind Frauen betroffen, typischerweise im Alter von 40–50 Jahren. Häufig sind bildgebend wandständige Knoten vorhanden. Im Gegensatz zu IPMN besteht jedoch keine Gangkommunikation. In 60 % der Fälle sind MCN Adenome, in 35 % so genannte Borderline-Tumoren und in 5–10 % invasive Karzinome. Aufgrund des malignen Potenzials gerade bei sehr hohen CEA-Werten (> 6000 ng/ml) sollte immer eine Resektion angestrebt werden, mit guter Prognose bei nichtinvasiver MCN. Liegt bereits ein invasives Karzinom vor, liegt das 5-Jahres-Überleben bei 64 % [8].

Tabelle 2: Klinische Einteilung von Pankreashaupt- und Seitengang-IPMN

MD-IPMN: zystischer Tumor und Erweiterung des Hauptpankreasgangs > 10 mm
BD-IPMN: zystischer Tumor im Bereich der Seitengänge des Ductus pancreaticus mit Kommunikation zum Nebengang, Hauptpankreasgang < 6 mm

Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (IPMN)

Zur klinisch wichtigsten zystischen Läsion des Pankreas ist in den vergangenen Jahren die IPMN geworden, die > 1/3 aller zystischen Pankreastumoren ausmacht. Nach der Erstbeschreibung 1982 folgte erst 1996 für diese Tumorentität die WHO-Bezeichnung intraduktales papillär-muzinöse Neoplasie. Histologisch zeigt sich ein neoplastisches intraduktales Gangepithel mit Schleimproduktion und konsekutiv erweiterten Gängen. Vergleichbar zu MCN können IPMN in Adenome, Borderline-Tumoren und invasive Karzinome unterteilt werden. Klinisch wiederum und therapeutisch bedeutsam werden IPMN je nach Lokalisation in die Hauptgang-IPMN („main duct type“ [MD-IPMN]), die vom Ductus wirsungianus ausgeht, die Seitengang-IPMN („branch duct type“ [BD-IPMN]) sowie einen gemischten Typ („mixed“ oder „combined type“) unterteilt (Tab. 2). Histologisch können 4 Subtypen klassifiziert werden: (1) der gastrische Typ, der mit 70 % der Fälle am häufigsten auftritt und fast immer in Seitengang-IPMN zu finden ist; (2) der pankreatobiliäre Typ (< 10 %), der ein hohes Entartungsrisiko hat; (3) der intestinale Typ (~ 25 %), der meist bei der Hauptgang-IPMN vorliegt, und (4) der seltene onkozytäre Typ (< 5 %). Diese Subtypen weisen alle ein unterschiedliches Risiko einer malignen Transformation auf [5].

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen ist bei diesen Läsionen differenziert und wird nachfolgend dargestellt.

■ Diagnostik

Gibt es eine typische Symptomatik?

Klinische Symptome umfassen abdominelle Beschwerden, Gewichtsverlust, Ikterus, Steatorrhö, einen neu aufgetretenen Diabetes und auch eine akute Pankreatitis [9]. Typisch bei größeren Zysten kann ein epigastrischer Druck und Völlegefühl sowie eine transabdominell tastbare Masse sein [10]. Letztlich ist das abdominelle Beschwerdebild häufig unspezifisch und wenig aussagekräftig bezüglich der Dignitätsbeurteilung. Bei zystischen Läsionen mit einer Größe < 3 cm waren nur ein Gewichtsverlust und Ikterus signifikant häufiger mit Malignität assoziiert [11].

Abdominelle Bildgebung

Die Erstdiagnose erfolgt häufig mittels transabdomineller Sonographie oder Computertomographie (CT), die aus anderer Indikation durchgeführt wurde. Die Sonographie ist meist nicht in der Lage, wichtige Kriterien für die Beurteilung von IPMN wie eine Gangkommunikation, eine Haupt- oder Seitengangsbeteiligung oder das Vorliegen von Wandknoten sicher zu detektieren. Der Einsatz der Kontrastmittelsonographie kann zwar neben der Größe und Ausdehnung der IPMN auch zusätzliche Informationen erbringen [12], spielt aktuell in der klinischen

Tabelle 3: Klassifikation der Risikogruppen für Seitengang-IPMN mit einer Größe > 10 mm. Mod. nach [13].

Risikofaktoren	Hochrisikostigmata
Erweiterung des Pankreashauptgangs auf 5–9 mm	Erweiterung des Pankreashauptgangs > 10 mm
Zystengröße > 30 mm	Betonte intraluminale solide Anteile
Wandknoten	Obstruktiver Ikterus bei Pankreaskopfläsion
Kalibersprung des Pankreasgangs mit distaler Pankreasatrophie	Zytologie: hochgradige epitheliale Atypien
Lymphadenopathie	
Klinisch: Pankreatitis, Gewichtsverlust	

Versorgung aber kaum eine Rolle. Auch die CT, aufgrund der breiten Verfügbarkeit und Standardisierung und im angloamerikanischen Raum häufig in der klinischen Praxis eingesetzt, ist unserer Meinung nach sowohl der MRT/MRCP als auch dem endoskopischen Ultraschall (EUS) in der Beurteilung wichtiger diagnostischer Kriterien unterlegen. Endoskopisch ist eine so genannte Fischmaulpapille mit Schleimaustritt aus der aufgeweiteten Papille pathognomonisch für eine Hauptgang-IPMN. Eine ERP in diagnostischer Intention wird von uns aufgrund des Komplikationsrisikos nicht durchgeführt.

Die MRT/MRCP ist sehr geeignet, eine Übersicht über sowohl die Zystenanzahl als auch die Größe, eine Gangbeteiligung und Wandknoten darzustellen. Dem EUS kommt v. a. eine zentrale Rolle bei der Charakterisierung individueller zystischer Pankreasläsionen hinsichtlich Risikofaktoren zu. Dabei sind die in Tabelle 3 dargestellten Risikofaktoren wichtige Kriterien hinsichtlich Einschätzung des Malignitätsrisikos und des weiteren diagnostischen Procederes. Ein Schwellenwert von 5 mm für die Erweiterung des Pankreashauptgangs erhöht nach jüngeren Studien die Sensitivität für die Detektion von Hauptgang-IPMN ohne Verlust der Sensitivität [13]. Die Gangerweiterung kann dabei diffus oder segmental auftreten. Die Diagnose einer Hauptgang-IPMN stellt eine Resektionsindikation dar, eine weitere Diagnostik ist bei sicherer Diagnose nicht unbedingt erforderlich.

Seitengang-IPMN mit Risikofaktoren und alle Seitengang-IPMN > 3 cm sollten mittels EUS weiter abgeklärt werden, da dieses Verfahren in der Beurteilung individueller Läsionen hinsichtlich der genannten Risikofaktoren das derzeit sensitivste Verfahren darstellt (Abb. 1, Tab. 3). Natürlich ist die Qualität der einzelnen diagnostischen Verfahren – das gilt im Besonderen für MRT/MRCP und EUS – einrichtungs- und untersucherabhängig. Allerdings ist es von entscheidender Bedeutung für die weitere Planung des Procederes, eine genaue Charakterisierung der Risikofaktoren vorzunehmen.

Welche weitere Diagnostik ist sinnvoll?

Aufgrund der therapeutischen Implikation kommt der Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Läsionen entscheidende Bedeutung zu. Zentral ist dabei die Bestimmung von CEA und Amylase/Lipase im Zystenpunktat. Ein Amylasewert < 250 U/l schließt eine Pseudozyste praktisch aus. CEA ist der derzeit wertvollste Marker zur Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Läsionen. In einer Metaanalyse war ein

CEA > 800 ng/ml zu 95 % spezifisch für das Vorliegen einer muzinösen Zyste, wobei IPMN nicht spezifisch inkludiert waren [14]. Wichtig ist, dass die Höhe des CEA-Werts keine Rückschlüsse darauf zulässt, ob es sich um eine invasive oder nicht-invasive Läsion handelt. Bei der laborchemischen Bestimmung des CEA-Werts muss berücksichtigt werden, dass die am Markt befindlichen Assays für diese Indikation nicht evaluiert wurden. Wir empfehlen die hausinterne Kommunikation des Endoskopikers mit der klinischen Chemie, um auch „pitfalls“ wie z. B. einen Wechsel des Assaysystems und undokumentierte Vorverdünnungen (z. B. bei sehr muzinösem Material) zu vermeiden.

Die zytologische Beurteilung des Zystenpunkts ist nicht trivial und häufig nicht zielführend, auch bedingt durch die nicht immer mögliche Gewinnung repräsentativen Materials in der endosonographisch gesteuerten Punktion. In einer Studie von Pitman et al. konnte beim Nachweis von Zellen mit hochgradiger epithelialer Atypie in muzinösen Läsionen mit 72 % Sensitivität und einem positiven Vorhersagewert von 80 % eine Malignität richtig vorhergesagt werden [15]. Häufig ist eine Dignitätseinschätzung allerdings nicht möglich. In einer der wenigen, prospektiv angelegten Studien zum EUS mit Feinnadelpunktion berichten de Jong et al., dass, obwohl die Punktion in 87 % der Fälle technisch möglich und durchführbar war, nur in 1/3 der Fälle eine aussagekräftige zytologische Diagnose und in der Hälfte der Fälle ein verwertbares Ergebnis der CEA-Messung erlangt wurde [16]. Bei Gewinnung von (zu) wenig Ma-

terial geben wir der Laboranalytik meist den Vorzug vor der Zytologie.

Trotz der verschiedenen Ansätze zur Unterscheidung seröser und muzinöser Zysten bleibt die Differenzialdiagnose im Einzelfall teilweise schwierig. Eine in Zukunft möglicherweise zunehmend eingesetzte Methode ist die molekulare Analyse von Zystenflüssigkeit. Durch genomweite Sequenzierung verschiedener zystischer Läsionen inklusive IPMN, MCN und SCN konnte ein Gen, GNAS, identifiziert werden, welches gehäuft (66 %) und selektiv in IPMN mutiert ist [17]. In dieser Studie war in > 96 % der Fälle entweder eine GNAS- oder KRAS-Mutation in IPMN nachweisbar, sodass eine Unterscheidung zwischen serösen Zysten und einer IPMN anhand dieser Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität getroffen werden konnte. Derartige Analysen spielen für die Klinik allerdings derzeit noch keine Rolle.

Entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinien zum Management für zystische Pankreasläsionen sollten Raumforderungen, bei denen eine IPMN oder eine MCN vermutet wird, ab einer Größe > 1 cm punktiert werden [13]. In unserem Zentrum folgen wir mit dem in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus weitgehend dieser Empfehlung. Wir führen initial bei nahezu allen Patienten nach Diagnosestellung einer zystischen Pankreasläsion > 1 cm eine kombinierte Bildgebung mit MRT/MRCP und EUS durch, wobei bei einer Zystengröße > 1 cm auch eine Punktion angestrebt wird.

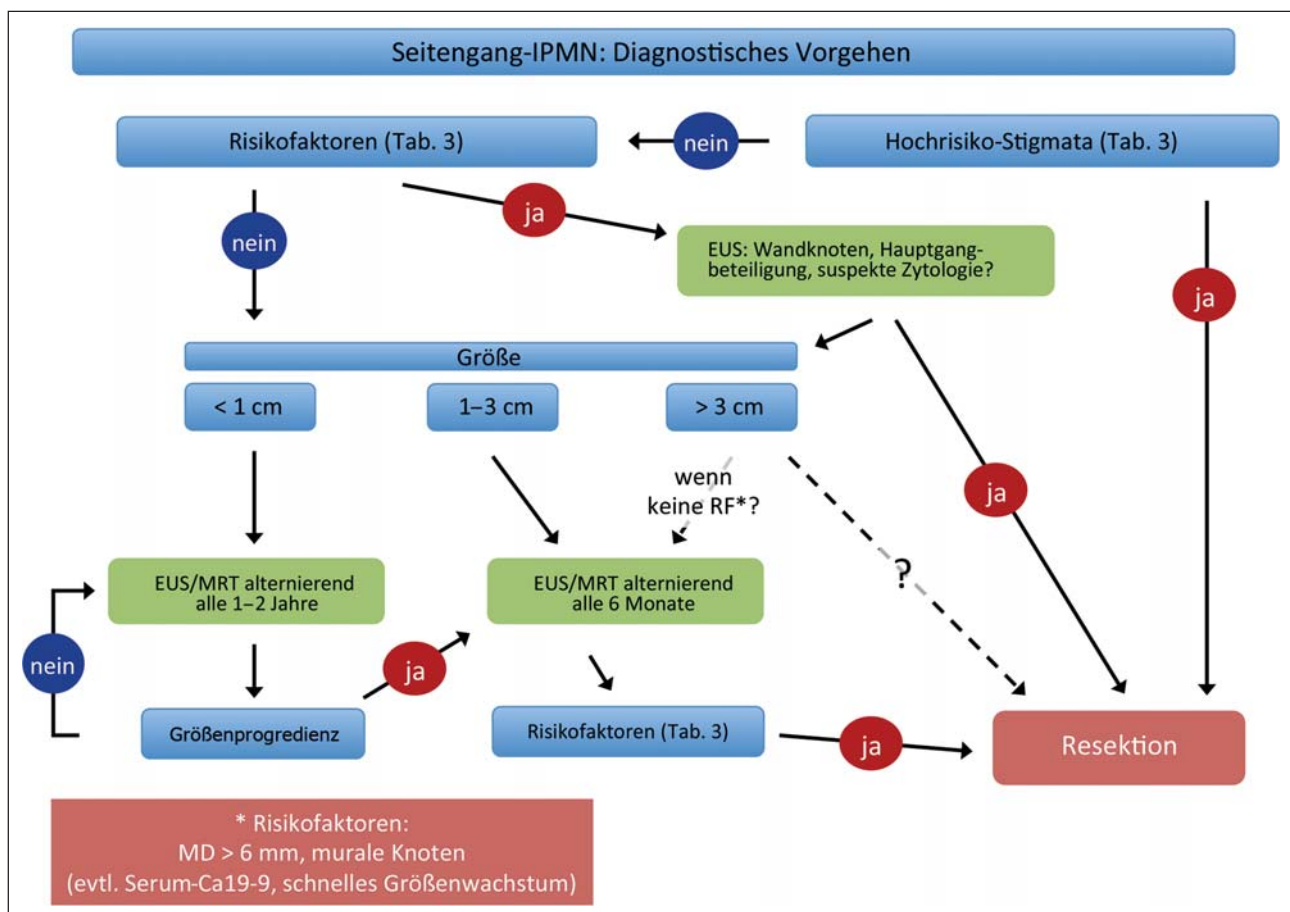


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Seitengang-IPMN.

Tabelle 4: Die so genannten Sendai-Kriterien für die Überwachung und Resektion von Seitengang-IPMN. Mod. nach [13].

- Asymptomatisch
- Größe < 30 mm
- Pankreashauptgang < 6 mm
- Keine Noduli/soliden Anteile

■ Prognose und Management der IPMN

Die IPMN machen inzwischen den größten Anteil neoplastischer zystischer Pankreasläsionen aus. Im Gegensatz zu den anderen Läsionstypen steht bei der IPMN, bedingt durch die Variabilität der Ausprägung und verschiedenen Subtypen, ein differenziertes Management im Vordergrund, zu dem im folgenden Abschnitt auf klinisch wichtige Fragen eingegangen werden soll.

Inzidenz des Pankreaskarzinoms und extra-pankreatischer Tumoren

In der Literatur wird die Häufigkeit von Pankreaskarzinomen in Hauptgang-IPMN mit ca. 40–60 % und in Seitengang-IPMN mit im Mittel 25 % angegeben, wobei hier sehr unterschiedliche Raten zwischen 10 und 45 % publiziert wurden [13]. Aktuelle Arbeiten beschreiben eine Inzidenz von bis zu 2 %/Jahr bzw. eine 5-Jahres-Karzinomentwicklung von 2–7 %. Diese Angaben sind nach unserer Einschätzung und bisherigen Erfahrung realistischer und spiegeln möglicherweise die in neueren Serien miterfassten kleineren Läsionen wider. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass IPMN erst 1996 erstmals in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurden und daher eine noch sehr junge eigenständige Krankheitsentität darstellen. Daraus resultierend gibt es vergleichsweise wenige Serien mit Langzeitverläufen. In einer Serie von 60 Patienten mit Seitengang-IPMN entwickelte sich bei 3 % ein IPMN-Karzinom, allerdings in 8 % ein distinktes PDAC [18]. Maguchi et al. beschrieben ein Kollektiv von 349 Patienten mit BD-IPMN ohne intramurale Knoten mit einem mittleren Follow-up von 3,7 (1–16,3) Jahren [19]. Bei ca. 80 % zeigte sich keine Progression und 11 % wurden reseziert, wobei sich hier in 1/3 Karzinome zeigten. Zwei Prozent bzw. knapp 4 % der überwachten Patienten entwickelten ein Pankreaskarzinom bzw. weitere Seitengang-IPMN.

Zu berücksichtigen ist, dass sich Karzinome aus IPMN aber auch unabhängig an anderer Lokalisation im Pankreas entwickeln können. In einer großen Serie mit 765 resezierten und davon 183 (24 %) invasiven IPMN waren 66 % der Karzinome von der IPMN ausgehend, 17 % separat und in 16 % konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit der IPMN nachgewiesen werden [20]. Daher sollte z. B. bei Verlaufskontrollen nicht nur die Läsion selbst, sondern das ganze Organ sorgfältig untersucht werden.

Aus prognostischen Gründen ist es bedeutsam, histologische Subtypen der Pankreaskarzinome pathologisch weiter zu klassifizieren. So haben kolloide Pankreaskarzinome, welche sich aus intestinalen IPMN entwickeln [5], eine deutlich bessere Prognose als die tubulären Karzinome, welche eher die für duktales Adenokarzinome typische aggressive Tumorbilogie aufweisen. Inwieweit sich hieraus unterschiedliche postopera-

tive oder adjuvante Therapiestrategien ableiten lassen, ist derzeit noch nicht klar.

Bezüglich des Auftretens extrapankreatischer Tumoren bei Patienten mit Seitengang-IPMN gibt es uneinheitliche Angaben. Synchrone oder metachrone Tumoren werden mit einer Inzidenz von bis zu 30 % beschrieben. Allerdings ist neben der Inzidenz auch die Lokalisation und Tumorentität in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und zum Teil länderspezifisch. In einer kürzlich erschienenen japanischen Serie fand sich kein erhöhtes Auftreten extrapankreatischer Tumoren [21]. Wir führen in Abwesenheit von Screeningempfehlungen bei Patienten mit neu diagnostizierter IPMN eine genaue Anamnese und eine von dieser sowie von Alter, Komorbiditäten etc. abhängige rationale Diagnostik durch.

Risikobeurteilung der Seitengang-IPMN

In Bezug auf das Management von Seitengang-IPMN wurden durch die internationale Konsensuskonferenz in Sendai Kriterien für eine Resektion definiert (Tab. 4). Diese Kriterien haben sich klinisch bewährt, wurden jedoch in der 2012 erfolgten Neuauflage weiter differenziert. Sie umfassen nun sowohl Risikofaktoren, die eine erweiterte Diagnostik nach sich ziehen sollten, als auch Hochrisikostigmata für eine Resektion (Tab. 3). Bei Patienten mit symptomatischen Seitengang-IPMN sollte eine Resektion in jedem Fall durchgeführt werden. Wenn der Patient mit einer Seitengang-IPMN asymptomatisch ist, wird das therapeutische Vorgehen hauptsächlich durch die Größe der Zyste bestimmt. Wenn der zystische Tumor < 1 cm groß ist, erscheinen uns regelmäßige Kontrollen in 1-Jahres-Abständen ausreichend. Diese sollten mittels MRT/MCRP oder EUS erfolgen, die der CT in der Beurteilung überlegen sind und keine Strahlenbelastung aufweisen. Sollte sich eine Größenzunahme der zystischen Läsion zeigen (in Serien ist eine Wachstumsrate von > 2 mm/Jahr mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert [22]), erfolgt die genaue Einschätzung weiterer Risikofaktoren. Bei Vorliegen von Risikofaktoren oder Hochrisikostigmata sollte eine Resektion unter Einbeziehung der allgemeinen klinischen Beurteilung (Alter, Komorbiditäten etc.) angestrebt werden. Wenn solche Risikofaktoren nicht identifiziert werden können, sind Verlaufskontrollen in 3–6-monatlichen Abständen ausreichend.

Die Größe der zystischen Läsion wurde lange als Hauptkriterium für eine Therapieentscheidung angesehen und ein Cut-off bei 3 cm für eine Resektion gesetzt (Tab. 4). Allerdings zeigt sich in neueren Studien, dass die Größe allein keinen prädiktiven Faktor für Malignität darstellt und auf der anderen Seite auch in kleineren Läsionen invasive PDAC gefunden werden können [23, 24]. Umgekehrt können auch IPMN > 3 cm Größe ohne sonstige Risikofaktoren sicher verlaufskontrolliert werden [25]. In unserer Klinik werden Seitengang-IPMN > 3 cm Größe ohne Risikofaktoren nicht regelhaft reseziert, sondern die Entscheidung zur Resektion oder Verlaufskontrolle unter Einbeziehung aller genannten Faktoren individuell gestellt.

Welches Resektionsverfahren sollte angestrebt werden?

Hauptgang- und gemischte IPMN haben ein hohes Risiko für invasive Karzinome und sollten daher reseziert werden. Das Ausmaß der Resektion hängt vom Ausmaß der Erkrankung ab.

Die intraoperative Schnellschnittbeurteilung des Resektionsrands und hier v. a. des Hauptgangs hat sich bewährt, um limitierte Resektionen durchzuführen [26, 27]. Der Hintergrund ist, dass die Resektion von niedriggradigen Dysplasien keinen Vorteil bezüglich des Überlebens oder des Auftretens eines Rezidivs hat und metachrone Läsionen ohne Risikofaktoren nur ein geringes Entartungsrisiko aufweisen [28]. Das gilt allerdings nicht bei moderaten bis schweren Dysplasien des Gangepithels, in denen eine Erweiterung der Resektion erfolgen sollte. Ziel ist es jedoch, eine totale Pankreatektomie aufgrund der hohen Morbidität möglichst zu vermeiden. Eine relevante und letztlich offene Frage ist, ob bei jüngeren Patienten mit Hauptgang-IPMN im Pankreaskopf immer eine Pankreatektomie erfolgen sollte oder eine limitierte Resektion bei maximal niedriggradigen Dysplasien am Resektionsrand in der intraoperativen Schnellschnittbeurteilung mit engmaschiger Nachsorge erfolgen kann. Ein derartiges Vorgehen setzt allerdings unbedingt eine große Expertise der beteiligten Disziplinen voraus.

Bei Seitengang-IPMN gelten im Prinzip ähnliche Überlegungen, wobei hier noch häufiger limitierte Resektionsverfahren, z. B. Segmentresektionen oder Enukleationen, angestrebt werden. Generell sollten derartige operative Verfahren in Zentren mit großer Expertise durchgeführt werden. Zum einen bedarf ein differenziertes chirurgisches Vorgehen einer großen Erfahrung und einer intraoperativen Interaktion mit dem Pathologen, zum anderen ist die Komplikationsrate, z. B. für Fisteln, gerade bei kleineren Läsionen und sonst normalem Pankreasparenchym nicht unerheblich.

Haben unifokale und multifokale BD-IPMN eine unterschiedliche Prognose?

Eine interessante Hypothese ist, dass die IPMN möglicherweise einen so genannten „field effect“ des pankreatischen Gangsystems darstellt, d. h. dass die Gangzellen des Pankreas ein generell erhöhtes Risiko für Dysplasien haben. Das würde tatsächlich gut zu dem klinisch häufig beobachteten Auftreten einer multifokalen BD-IPMN passen, welche in der Literatur mit 25–40 % angegeben wird [13]. Molekularpathologisch konnte kürzlich eine neue Mutation im GNAS-Gen beschrieben werden, welche gehäuft in IPMN, aber nicht in den typischen Vorläuferläsionen des PDAC (PanIN) und im PDAC selbst gefunden wird [17].

In bisherigen Studien ergab sich keine Evidenz für Unterschiede im Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines PDAC zwischen uni- und multifokaler BD-IPMN und es erscheint einigermaßen sicher, dass sich das Risiko für invasive BD-IPMN bei multifokaler Erkrankung nicht erhöht. In einer retrospektiven italienischen Serie mit 131 Patienten mit multifokaler BD-IPMN und einem mittleren Follow-up von allerdings nur 3,3 Jahren wurden 92 % der Patienten überwacht. Keiner dieser Patienten entwickelte im Überwachungszeitraum ein PDAC [29].

Wie häufig kontrollieren?

Die Entscheidung für eine Überwachungsstrategie vs. Resektion wird individuell unter Berücksichtigung der beschriebenen Risikofaktoren getroffen (Abb. 1). Hierbei ist es auch von Bedeutung, dass Arzt und Patient sich darüber austauschen, dass die Kontrollintervalle und Modalitäten sich grundsätzlich an eine mögliche Dynamik im Zystenwachstum bzw. Stagnation/Stabilität anpassen können. Die aktuellen Konsensusricht-

linien geben hierzu detaillierte Vorgaben [13]. Abhängig von der Zuordnung der Läsion legen wir das Verlaufsintervall für eine Follow-up-Untersuchung fest. So spielen neben den rein morphologischen Kriterien und den Ergebnissen der Analyse der Zystenflüssigkeit (klinische Chemie und Zytologie) auch die Symptomatik, das Alter des Patienten, die Familienanamnese bezüglich eines Pankreaskarzinoms, Komorbiditäten und die Haltung des Patienten eine Rolle. Entscheidend dabei ist sicherlich eine genaue Einschätzung im Rahmen der Erstdiagnose.

Eine erste Verlaufsuntersuchung mit MRCP/CT oder EUS zur Dokumentation einer vorhandenen Dynamik mit möglichem Größenprogress und/oder morphologischen Veränderungen erscheint uns nach 3–6 Monaten sinnvoll. Zystische Läsionen ohne Risikofaktoren werden von uns in den ersten 1–2 Jahren alle 6 Monate kontrolliert. Lassen sich weder ein Größenprogress noch andere morphologischen Veränderungen nachweisen, kann das Kontrollintervall auf 12 Monate erweitert werden. Allerdings bleibt festzuhalten, dass es hierzu keine klare Evidenz gibt und sich ein derartiges Vorgehen erst noch in Langzeitverläufen als sicher herausstellen muss.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Aufgrund besserer und häufiger angewendeter bildgebender Verfahren findet sich eine deutliche Zunahme zystischer Pankreasläsionen.
- Die Diagnostik/Differenzialdiagnostik zystischer Pankreasläsionen ist eine interdisziplinäre Herausforderung mit meist multimodalen Untersuchungsverfahren.
- Serös-zystische Neoplasien (SCN) müssen nicht reseziert werden, wohingegen MCN, SPN und Hauptgang-IPMN immer reseziert werden sollten.
- Das Management von Seitengang-IPMN ist differenziert und orientiert sich an der Symptomatik, Größe und dem Vorliegen von Risikofaktoren. Neben symptomatischen und > 3 cm großen IPMN sollte eine Resektion bei raschem Größenprogress, einer Pankreashauptgangserweiterung, Wandknoten und dem Vorliegen von hochgradigen epithelialen Atypien in der Zytologie erfolgen.
- Asymptomatische Seitengang-IPMN ohne Risikofaktoren können verlaufskontrolliert werden, das Management insbesondere ab einer Größe von > 3 cm muss im Einzelfall entschieden werden.

1. Welche Aussage(n) zur Diagnostik von zystischen Pankreasläsionen trifft/treffen zu?

- a) Die Höhe des CEA-Werts im Zystenpunktat lässt Rückschlüsse auf die Invasivität zu.
- b) Die Höhe des CEA-Werts im Zystenpunktat lässt Rückschlüsse auf das Vorliegen einer serösen oder muzinösen Neoplasie zu.
- c) Eine aussagekräftige zytologische Diagnose ist bei zystischen Pankreasläsionen nur selten möglich.
- d) Sollte eine molekulare Analyse der Zystenflüssigkeit in Zukunft technisch möglich und verfügbar sein, könnte die Unterscheidung von serösen und muzinösen Pankreasläsionen anhand einer Mutationsanalyse der Gene GNAS oder KRAS vielversprechend sein.

2. Welche der folgenden Aussagen zur Verlaufskontrolle von zystischen Pankreasläsionen treffen zu?

- Läsionen mit einer Größe < 1 cm sollten zum Ausschluss einer Größenprogredienz mittels MRT/EUS kontrolliert werden.
- Läsionen mit einer Größe zwischen 1 und 3 cm sollten immer operiert werden.
- Zu den Risikofaktoren für IPMN vom Seitengangstyp zählen die Erweiterung des Pankreashauptgangs, Wandknoten und eine Lymphadenopathie.
- Seitengang-IPMN mit Hochrisikozeichen sollten nur operiert werden, wenn die Größe > 3 cm beträgt.

3. Welche der folgenden Aussagen treffen zu?

- In der Diagnostik zystischer Pankreasneoplasien ist die CT der MRT/MRCP unterlegen.
- Serös-zystische Pankreasneoplasien haben bei Größenzunahme ein erhebliches Risiko für die Transformation in ein duktales Pankreaskarzinom.
- Muzinös-zystische Neoplasien sollten immer reseziert werden, da sie eine Vorläuferläsion für ein duktales Pankreaskarzinom darstellen.
- Hauptgang-IPMN haben ein vergleichbar hohes Entartungsrisiko wie Seitengang-IPMN.

Lösung: 1bcd; 2ac; 3ac

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802–7.
- Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, et al. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002; 223: 547–53.
- Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 197–206.
- Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 590–603.
- Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G. Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30–6.
- Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, et al. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 614–21.
- Malleo G, Bassi C, Rossini R, et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. *Gut* 2012; 61: 746–51.
- Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 213–9.
- Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010; 139: 708–13, 713.e1–e2.
- Testini M, Gurrado A, Lissidini G, et al. Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5682–92.
- Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or = 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 234–42.

- Itoh T, Hirooka Y, Itoh A, et al. Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 144–52.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183–97.
- van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 383–9.
- Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than “positive” cytology. *Cancer Cytopathol* 2010; 118: 434–40.
- de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy* 2011; 43: 585–90.
- Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Science Transl Med* 2011; 3: 92ra66.
- Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561–5.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364–70.
- Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571–80.
- Kawakubo K, Tada M, Isayama H, et al. Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 1249–53.
- Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 87–93.
- Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, et al. Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size. *Surgery* 2008; 144: 677–85.
- Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 199–205.
- Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57: 339–43.
- Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, et al. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. *Ann Surg* 2005; 242: 774–80.
- White R, D’Angelica M, Katabi N, et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 987–95.
- Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 1500–7.
- Salvia R, Partelli S, Crippa S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts. *Am J Surg* 2009; 198: 709–14.

PD Dr. med. Jens T. Siveke

Geboren 1973. 1994–2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. 1996–1999 Dissertation am Institut für Immunologie des UKE Hamburg. 1999–2000 Stipendiat Biomedical Exchange Program, New England Medical Center, Tufts University, Boston, MA, USA. 2001 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Hamburg und Promotion zum Thema „T-Helferzellen vom Th1/Th2-Typ: Chemokin-induzierte Chemotaxis und Chemokinrezeptor-Expression“. 2003 Approbation, 2009 Facharzt für Innere Medizin und Habilitation zum Thema „Funktionelle Signalwegs-Analyse in Pankreasentwicklung, Regeneration und Karzinogenese mittels genetisch veränderter Mausmodelle“. 2012 Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie. Seit 2012 Scientific Director des Roman Herzog Comprehensive Cancer Center (RHCC) München.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)