

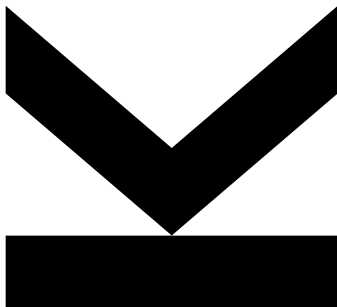
Eingereicht von
Thomas C. Walter, BSc.

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz

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

Juli 2023

RETROSPEKTIVE ANALYSE ZUR TREFFSICHERHEIT DER DIAGNOSE AUTOIMMUNPANKREATITIS ANHAND DER HISORT-KRITERIEN



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Zusammenfassung

Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich die Autoimmunpankreatitis von einem theoretischen Konzept in ein etabliertes und bekanntes Krankheitsbild. (1) Erstmals in den 1960er Jahren aufgefallen, wurde sie durch intensive Forschung von japanischen Gruppen im Jahr 1995 und in den frühen 2000ern von den USA und Europa als weltweit auftretende Erkrankung anerkannt. (2) Zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen stehen neben einer ausführlichen Anamnese und klinischer Untersuchung zahlreiche weitere Möglichkeiten zur Verfügung, um die Diagnose einer Autoimmunpankreatitis zu sichern.

Die HISORt-Kriterien der Mayo Klinik stützen sich auf fünf Hauptkriterien: histologischer Befund einer Punktion, Bildgebung (allen voran MRT und MRCP), Serologie (IgG4-Spiegel), Beteiligung anderer Organe und Ansprechen auf eine Steroid-Probe-Therapie.

Anhand dieser Kriterien können die Patient:innen in drei Diagnosegruppen eingeteilt werden: diagnostische Pankreashistologie, typische Bildgebung und Serologie und Ansprechen auf eine Steroidtherapie. Fällt ein Patient oder eine Patientin in eine dieser Kategorien, kann die Diagnose einer AIP gestellt werden. (3,4)

Alle Gruppen, überwiegend letztere, setzen einen sorgfältigen Ausschluss des Pankreaskarzinoms voraus, wenn längerfristig medikamentös behandelt werden soll.

Zielsetzung

In vorliegender retrospektiver Studie sollen Patient:innen mit der bestätigten Diagnose einer Autoimmunpankreatitis daraufhin untersucht werden, welche Parameter der HISORt Leitlinie in der Diagnostik erhoben wurden und wie exakt sich damit die Diagnose hat stellen lassen. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf Patient:innen, die aufgrund der vorerst vermuteten Diagnose Pankreaskarzinom operiert wurden, es sich jedoch im weiteren Verlauf herausstellte, dass eigentlich eine Autoimmunpankreatitis vorlag.

Ziel dieser Datenanalyse ist es, herauszufinden, wie viele Patient:innen der Stichprobe, trotz angewandter HISORt-Kriterien, eine Operation aus falschem Verdacht erhalten haben. Dazu soll ein Vergleich bezüglich des Abschneidens in den HISORt-Kriterien (zwischen Patient:innen ohne und Patient:innen mit Operation) gezogen werden und versucht werden, die Frage zu beantworten, ob durch dieses Wissen solche Fälle in Zukunft reduziert oder sogar verhindert werden können.

Die Erkenntnis einer etwaigen Differenz der beiden Patient:innengruppen stellt einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung der Diagnostik der Autoimmunpankreatitis dar.

Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit 17 Patient:innen in einem Beobachtungszeitraum von 2000 bis inklusive Oktober 2022.

Um einen Überblick über angewandte HISORt-Kriterien und soziodemographische Parameter zu erhalten, werden die vorliegenden Daten deskriptiv ausgewertet. Damit kann neben einem Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur, ein Beitrag für die Qualitätssicherung in der AIP-Diagnostik geleistet werden.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten ergab, dass soziodemographische Parameter wie Alter und Geschlecht sich nicht deckungsgleich mit der Literatur zeigten. Ein ähnliches Ergebnis wiesen die IgG4-Serumwerte auf, welche nicht immer, entgegen der Erwartung, im Zusammenhang mit der Diagnose anstiegen.

Es ist trotz vollständiger Anwendung der HISORt-Kriterien nicht möglich, alle Differenzialdiagnosen, wie beispielsweise das Pankreaskarzinom, sicher auszuschließen. Operationen aus einem falschen diagnostischen Verdacht sind demnach nicht komplett zu vermeiden.

Die HISORt-Kriterien haben in der Diagnostik unserer Institution einen hohen Stellenwert und werden nahezu vollständig angewendet.

Schlussfolgerung

Mithilfe der HISORt-Kriterien kann eine AIP trotz der dünnen Evidenzlage, der unspezifischen Klinik und den zahlreichen Differenzialdiagnosen sicher diagnostiziert werden. Um seltenen Fehldiagnosen in Zukunft entgegenzuwirken, sind weitere Studien zu dieser Krankheit notwendig. Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass eine höhere Adhärenz an die HISORt-Kriterien in einer exakteren Diagnosestellung resultiert.

Abstract

Background

In recent decades, autoimmune pancreatitis evolved from a theoretical concept into an established and well-known clinical illness. (1)

First noticed in the 1960s, it was not until the early 2000s, with more detailed research by Japanese groups in 1995, that it was recognized by the United States and Europe as a disease occurring worldwide. (2)

To exclude the differential diagnoses, there are numerous options available to confirm the diagnosis of autoimmune pancreatitis, in addition to detailed history and clinical examination.

The HISORT criteria of the Mayo Clinic are based on five main criteria: histological findings of the pancreas, imaging (especially MRT and MRCP), serology (IgG4), involvement of other organs and response to a steroid trial therapy.

Based on these criteria, patients can be divided into three diagnostic groups: diagnostic pancreatic histology, typical imaging and serology, and response to steroid therapy. In all, especially the latter, pancreatic cancer must be carefully ruled out if longer-term drug therapy is to be used.

If a patient falls into one of these categories, a diagnosis of AIP can be made. (3,4)

Objectives

In this retrospective study, patients with a confirmed diagnosis of autoimmune pancreatitis will be examined to determine which parameters of the current HISORT guideline were used in their diagnosis and how accurately the diagnosis could be made. Particular attention will be paid to patients who were operated on because of an initially presumed diagnosis of pancreatic cancer, but in the further course it turned out that an autoimmune pancreatitis was present.

The aim of this data analysis is to find out how many patients of the sample underwent surgery due to false suspicion despite the applied HISORT criteria. For this purpose, a comparison should be made regarding the performance in the HISORT criteria (between patients without and patients with surgery) and an attempt to answer the question if this knowledge can reduce or even prevent such cases in the future.

The knowledge of a possible difference between the two groups of patients represents an important contribution to the quality assurance of the diagnosis of autoimmune pancreatitis.

Material and Methods

This study is a university retrospective data analysis with 17 patients in an observation period from 2000 up to and including October 2022.

In order to get an overview of applied HISORT criteria and social-demographic parameters, the available data are analyzed descriptively. Thus, in addition to a comparison of the results with the literature, a contribution to quality assurance in AIP diagnostics can be made.

Results

The analysis of the data showed that socio-demographic parameters such as age and gender were not congruent with the literature. Similar results were obtained for serum IgG4 levels, which, contrary to expectations, did not always increase in association with the diagnosis.

Despite complete application of the HISORt criteria, it is not possible to exclude all differential diagnoses with certainty. Accordingly, surgery from a false diagnostic suspicion is rarely possible. The HISORt criteria have a high value in the diagnostics of our institution and are applied almost completely on average.

Conclusion

Using the HISORt criteria, AIP can be reliably diagnosed despite its sparse research, nonspecific clinical presentation, and numerous differential diagnoses. Further studies on this disease are needed to counteract rare misdiagnoses in the future.

In conclusion, it can be assumed that a higher adherence of the HISORt criteria results in a more accurate diagnosis.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
1.1. AUTOIMMUNPANKREATITIS	8
1.2. DEFINITION	8
1.3. ANATOMIE	9
1.3.1. Embryologie und allgemeine Topografie	9
1.3.2. Gefäßversorgung	9
1.3.3. Innervation	10
1.4. PHYSIOLOGIE	10
1.4.1. Exokriner Anteil	10
1.4.2. Endokriner Anteil, Inselorgan	11
1.5. KLASSIFIKATION	13
1.5.1. Typ 1 – Lymphoplasmatic sclerosing Pancreatitis (LPSP)	13
1.5.2. Typ 2 – Idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP)	14
1.5.3. Typ 3 – Immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis (ICI-PI)	14
1.6. EPIDEMIOLOGIE	15
1.7. ÄTIOPATHOGENESE	15
1.8. KLINIK UND KOMPLIKATIONEN	16
1.9. DIFFERENZIALDIAGNOSEN	17
1.9.1. Akute Pankreatitis	17
1.9.2. Chronische Pankreatitis	19
1.9.3. Pankreaskarzinom	21
1.10. DIAGNOSTIK	22
1.10.1. Steroid-Ansprechen	22
1.10.2. Radiologie	23
1.10.3. Serologie	25
1.10.4. Leitlinien der Diagnosekriterien	26
1.11. THERAPIE UND PROGNOSE	29
2. METHODEN	30
2.1. STUDIENDESIGN	30
2.2. PATIENT:INNENKOLLEKTIV	30
2.3. PARAMETER	31
2.4. DATENMANAGEMENT UND SICHERHEIT	31
2.5. NUTZEN-RISIKO EVALUIERUNG	32
2.6. ETHISCHE ASPEKTE	32
2.7. STATISTISCHE ANALYSE	32
3. RESULTATE	33
3.1. DEMOGRAPHISCHE DATEN	33
3.2. PANKREASBEZOGENE DATEN	34
3.3. HISORT-KRITERIEN	37
4. DISKUSSION	38
4.1. LIMITIERUNGEN	40
4.2. AUSBLICK	40

5.	KONKLUSION.....	41
6.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	42
7.	LITERATURVERZEICHNIS	44
5.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	52
6.	TABELLENVERZEICHNIS.....	52

1. Einleitung

1.1. Autoimmunpankreatitis

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich die Autoimmunpankreatitis von einem theoretischen Konzept zu einem etablierten und bekannten Krankheitsbild. (1)

Erstmals in den 1960er Jahren aufgefallen, wurde sie nach genauer Forschung von japanischen Gruppen im Jahr 1995 und in den frühen 2000ern von den USA und Europa als weltweit auftretende Erkrankung anerkannt. (2) 1995 konnte sie als auf Steroide ansprechende, diffuse Vergrößerung des Pankreas mit unregelmäßiger Verengung der Bauchspeicheldrüsengänge beschrieben werden, teilweise mit einer Hypergammaglobulinämie, IgG4-Erhöhung und Nachweis von Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) assoziiert. Durch die Inflammation, zusammen mit autoimmunbedingten Prozessen und dem Steroid-Ansprechen, konnte der Begriff „Autoimmunpankreatitis“ festgelegt werden und findet inzwischen weltweite Akzeptanz. (5)

Heute ist bekannt, dass aufgrund ihrer klinischen und diagnostischen Ähnlichkeit zum Pankreaskarzinom eine genaue Diagnostik unerlässlich für eine maßgeschneiderte Therapie und Erhalt der Lebensqualität ist. (1)

1.2. Definition

Per definitionem ist die Autoimmunpankreatitis eine benigne, inflammatorische und chronische Erkrankung des Pankreas mit wahrscheinlich autoimmunem Ursprung. (6,7)

Dabei kommt es zur pathologischen Fibrose des Ductus pancreaticus mit IgG4-positiven lymphoplasmatischen Infiltrationen und daraus resultierender entzündlicher Schwellung der Bauchspeicheldrüse. (7,8) Eine eindeutige Unterscheidung zu anderen Entzündungen des Pankreas liegt im Ansprechen auf Steroide. Deren Gabe ist bei allen Patient:innen zum diagnostischen Nachweis indiziert.

Besonderes Augenmerk bei der Diagnostik der Autoimmunpankreatitis liegt auf der Unterscheidung zu dessen Differenzialdiagnosen. Besonders Karzinome der unteren Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse selbst ähneln der Erkrankung sowohl in der Klinik als auch in der Bildgebung. (9)

1.3. Anatomie

1.3.1. Embryologie und allgemeine Topografie

Embryologisch entwickelt sich das Pankreas aus dem Entoderm der Duodenalschlinge im Gebiet des hepatopankreatischen Ringes. Das Organ entsteht aus einer ventralen und einer dorsalen Anlage. Aus erster tritt jener Ausführungsgang (Ductus Wirsungianus; später Ductus pancreaticus) aus, welcher sich mit dem Gallengang vereinigt und an der Majorpapille mündet. Der Ausführungsgang der dorsalen Anlage (Ductus Santorini) mündet kranial der gemeinsamen Mündung der zwei oben genannten Gänge an der Minorpapille. (10)

Kommt es in der Entwicklung der Bauchspeicheldrüse zu keiner oder einer unvollständigen Verschmelzung der beiden Gänge (komplettes oder inkomplettes Pancreas divisum), ist es möglich (in etwa 10% der Fälle), dass der dorsale Gang die Aufgabe des Hauptausführungsganges übernimmt. Dabei kann es durch „Überforderung“ des D. Santorini und der Minorpapille zum Sekretrückstau und zu rezidivierenden Pankreatitiden kommen. (11)

Zwischen Pankreaskörper und Wirbelsäule befinden sich neben der Aorta und den linken Nierengefäßen, der obere Pol der linken Niere und der untere Teil der linken Nebenniere.

Einige dieser engen topographischen Zusammenhänge bilden die Ursache für zahlreiche, teils schwerwiegende Pathologien.

Somit erklärt sich beispielsweise ein Stauungsikterus bei einem Pankreaskopfkarcinom oder bei chronischen Pankreatitiden, sowie ein Stau im Pfortadersystem (Aszites) und der Vena cava inferior (Ödeme der unteren Extremitäten) durch die enge Lagebeziehung zu jenen Gefäßen. (10)

1.3.2. Gefäßversorgung

Die arterielle Versorgung der Bauchspeicheldrüse erfolgt durch den Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior, welche über ihre Pankreasäste gut miteinander anastomosiert sind. Das Caput pancreatis wird zusammen mit der Duodenalschlinge sowohl durch die Arteria pancreatoduodenalis superior als auch inferior versorgt, welche beide vor und hinter dem Caput zahlreiche Anastomosen bilden.

Kleinere Rami pancreatici der Arteria lienalis ziehen zum Corpus und zur Cauda des Pankreas und gewährleisten deren Versorgung.

Weitere arterielle Zuflüsse bekommt die Bauchspeicheldrüse am Collum pancreatis durch die Arteria pancreatica dorsalis, an der Cauda pancreatis durch die Arteria pancreatica magna und die Arteria caudae pancreatis.

Der venöse Abfluss erfolgt über die gleichnamigen Pankreasvenen in beinahe analogem Verlauf zu den entsprechenden Arterien und endet über die Vena splenica und die Vena mesenterica inferior in der Pfortader. (10,11)

1.3.3. Innervation

Die nervale Innervation erfolgt sowohl durch den Sympathikus als auch über den Parasympathikus. Beide Fasertypen gelangen auf direktem Weg oder über die versorgenden Arterien aus dem Plexus coeliacus in die Bauchspeicheldrüse. (10)

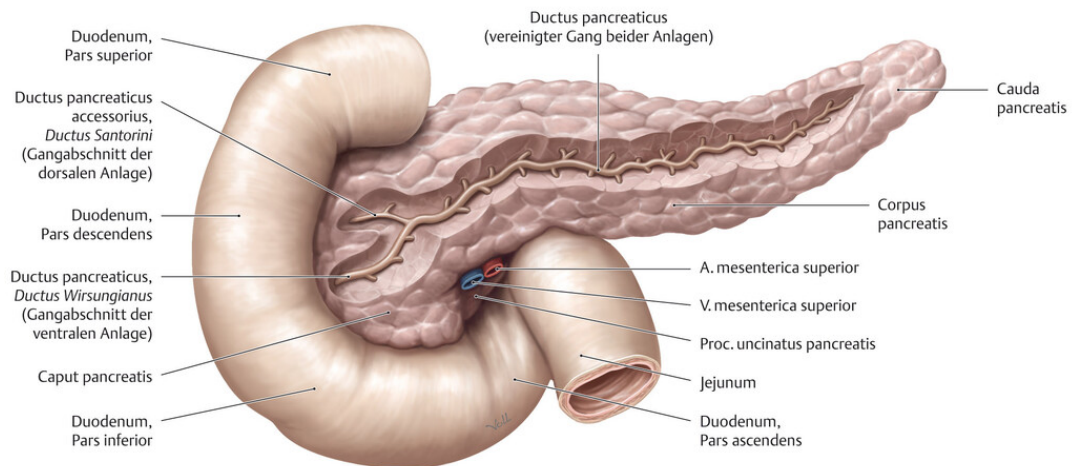


Abbildung 1: Das Pankreas (12)

1.4. Physiologie

Physiologisch lässt sich das Pankreas in einen exokrinen und einen endokrinen Anteil gliedern, welche unterschiedliche Funktionen erfüllen. (10)

1.4.1. Exokriner Anteil

Das exokrine Pankreas bildet jeden Tag 1-2 Liter „Bauchspeichel“ zur Gewährleistung der Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißverdauung. Gefördert wird die Ausschüttung dieses Verdauungssaftes und seiner Enzyme durch Signale im Gehirn, der Mundschleimhaut und Sekrete und Hormone des Magens und Darmes. (10)

Normales pankreatisches Sekret ist klar, farblos, isoton und alkalisch. Dessen Zusammensetzung ändert sich jedoch in den unterschiedlichen Phasen der Sekretion. Kommt es zur Stimulation der Bauchspeicheldrüse durch Nahrungsaufnahme, steigt die Menge an Wasser und Bikarbonat im Verdauungsssekret an, und eine große Menge an alkalischer und enzymreicher Flüssigkeit wird in das Duodenum geleitet, um den Speisebrei optimal verdauen zu können. (13)

In der aufgenommenen Nahrung spaltet das Trypsin, aktiviert aus Trypsinogen durch die Enterokinase des Darmsaftes, Eiweiße zu Peptiden und die Pankreaslipase, vermittelt und

unterstützt durch die Galle, Fette in Glycerin und Fettsäuren. Weiters hilft das Pankreassekret bei der Emulgierung von Fetten.

Stärke als Polysaccharid wird durch die Pankreasdiastase (Amylase) in Maltose und Isomaltose gespalten und diese wiederum durch die Maltase in Traubenzucker zerlegt. Bei Milchnahrung spaltet die Laktase des Dünndarmepithels den Milchzucker (Laktose) in Galaktose und Glukose. (10)

Gesteuert wird die pankreatische Sekretion sowohl durch neuronale als auch durch hormonale Mechanismen. Die Schlüsselhormone dieser Regulation sind Sekretin und Cholecystokinin (CCK) und unterliegen beide einem negativen Feedback Mechanismus.

Wird im Duodenum ein Anstieg an Säure gemessen, setzt die Dünndarmschleimhaut Sekretin frei. Dieses führt in erster Linie zur Freisetzung von Bikarbonat und Wasser aus den Zellen und zu einem allmählichen Anstieg des Pankreassaftflusses durch die Gänge und einem typischen Muster der Elektrolytsekretion. (13)

1.4.2. Endokriner Anteil, Inselorgan

Zusätzlich zu seiner Funktion als Verdauungssaft sezernierendes Organ besitzt das Pankreas die Fähigkeit zur Produktion und endokriner Sekretion lebensnotwendiger Hormone. Die endokrinen Zellen sitzen in den sogenannten Langerhans-Inseln. Dort sind Zellaggregate zu finden, die sich in vier verschiedene Zelltypen unterscheiden lassen: A-Zellen, in denen Glukagon produziert wird; B-Zellen, welche Insulin bilden; Somatostatin sezernierende D-Zellen, verantwortlich für die Inhibierung von Hormonen wie Insulin, Glukagon, Wachstumshormon, TSH, Gastrin und VIP. Somatostatin wird nicht nur in der Bauchspeicheldrüse, sondern auch im Magen und im Hypothalamus gebildet.

Ebenfalls in den Langerhans-Inseln zu finden sind PP-Zellen, in denen das pankreatische Polypeptid synthetisiert wird, durch welches sowohl die exokrine Pankreassekretion als auch die Kontraktion der Gallenblase inhibiert wird.

Mit etwa 70-80% stellen die B-Zellen den Hauptanteil der Zellen der Bauchspeicheldrüse dar, und sie bilden zusammen mit den Glukagon-produzierenden A-Zellen die wichtigste Steuereinheit des Glukosestoffwechsels.

Obwohl alle genannten Zelltypen in der Bauchspeicheldrüse zu finden sind, variiert die Zusammensetzung der Inseln in Bezug auf ihre Lokalisation innerhalb des Organs. Als Zusammenspieler in einem komplexen Mechanismus stehen die Zellen jedoch über Gap-Junctions in Verbindung, was vermutlich für die Synchronisierung der Hormonsekretion verantwortlich sein könnte. (14)

Einen weiteren Auslöser der exokrinen Pankreasfunktion stellen die in der Duodenalschleimhaut vorkommenden und Appetit anregenden Hormone, GIP und GLP-1 dar. Letzteres kann durch eine

erhöhte Konzentration des Hormons Ghrelin, welches das Hungergefühl anregt, antagonisiert werden. (15–17)

1.4.2.1. Insulin

Insulin, synthetisiert in den B-Zellen der Langerhans-Inseln, ist ein anaboles Hormon, das den Blutzucker senkt, die Bildung von Energiespeichern wie Glykogen und Triglyceriden fördert und das Zellwachstum anregt. Zusammengesetzt wird es aus zwei Peptidketten, welche durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

In seiner Synthese wird das sogenannte C-Peptid aus dem Insulin-Molekül abgespalten und kann somit zur genauen Messung des rein vom Körper hergestellten Insulins herangezogen werden. Anwendung findet diese Methode vor allem bei der Diagnostik zu Insulinmangel durch autoimmune Prozesse (Diabetes Typ 1) oder bei Hypoglykämien durch übermäßige Sekretion von Insulin (Insulinom). (14)

Sekretorisch wird in eine basale Insulinausschüttung (im nüchternen Zustand) und eine induzierte Sekretion unterschieden. Erstrangiger Stimulus für die induzierte Ausschüttung von Insulin ist ein Anstieg von Glukose im Blut. Es finden sich jedoch weitere Faktoren, welche sekretionsfördernd wirken. Dazu gehören unter anderem Aminosäuren, freie Fettsäuren, Enterohormone (beispielsweise GLP-1), (wo, im Darm?) ein erhöhter Parasympathikotonus und Adrenalin.

Sekretionshemmer sind neben einem erhöhtem Sympathikotonus (über α_2 -Rezeptoren, die durch Noradrenalin aktiviert werden), das Hormon Somatostatin aus den D-Zellen des Pankreas.

Abgebaut wird Insulin nach Beendigung seiner Wirkung durch Endozytose des Insulin-Insulinrezeptor-Komplexes und anschließende Verdauung in den Lysosomen. Seine Halbwertszeit im Blut beträgt nur einige Minuten. (14)

Liegt ein Mangel an Insulin vor, spricht man von Diabetes mellitus. Dieser kann bei typischen Symptomen, einem Gelegenheits-Blutglukosewert von $>200\text{mg/dl}$, einem venösen Nüchtern-Blutglukosewert $>126\text{mg/dl}$ oder bei einem auffälligen oralen Glukosetoleranztest (2 Stunden nach Zucker-Einnahme Blutglukose $>220\text{mg/dl}$) diagnostiziert werden.

In Bezug auf die Pathogenese wird zwischen Typ-1 (verminderte oder nicht vorhandene Insulinsekretion) und Typ-2 (herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Insulin) unterschieden. (14)

1.4.2.2. Glukagon

Bestehend aus 29 Aminosäuren, fördert das in den A-Zellen des Pankreas gebildete Hormon Glukagon die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration und erweist sich somit als direkter Gegenspieler des Insulins. Seine Aufgaben sind neben der Hemmung der Glykolyse die Aktivierung der Glukoneogenese und dadurch eine Anhebung der Serum-Glukose.

Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht vollständig erklärt ist, ist bekannt, dass antagonistisch zu Insulin ein sinkender Blutglukosespiegel den primären Stimulus zur Sekretion des Glukagons darstellt.

Im Raum steht dabei eine mögliche direkte Wirkung von Zucker auf die A-Zellen der Inseln, ein Mechanismus über die indirekte Wirkung von Insulin und/oder eine Messung des Glukosespiegels über zuckerempfindliche Neurone im Hypothalamus. Zum einen widersprechen sich die einzelnen Theorien nicht, zum anderen wird jedoch durch neuere Forschung stark angenommen, dass besonders die Stimulierung durch Insulin und der direkte Einfluss von Glukose eine bedeutende Rolle spielen.

Klassische Inhibitoren des Glukagons sind nach Insulin das Hormon Somatostatin und das gastrointestinale Hormon GLP-1. Letzteres ist, wie bereits oben erwähnt, ein Stimulus des Insulins und hemmt somit die Sekretion des Antagonisten Glukagon. Sein Einfluss scheint jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. (14)

1.5. Klassifikation

Klinisch können zwei Subformen von AIP klassifiziert werden, welche sich in ihrer Ätiologie und ihren Komorbiditäten unterscheiden. (9)

1.5.1. Typ 1 – Lymphoplasmatic sclerosing Pancreatitis (LPSP)

Die häufigsten und klassischen Fälle der Autoimmunpankreatitis fallen unter die Klassifikation Typ 1. Diese machen etwa 2% aller chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse aus und betreffen überwiegend männliche Patienten im Alter über 40-60 Jahren. Die Geschlechterdifferenz beläuft sich hierbei auf etwa 3-4:1. (5,9)

Patient:innen des Typ 1 präsentieren sich in der Regel durch einen obstruktiven Ikterus, welcher aus einer Vergrößerung des Pankreaskopfes oder einer Fibrose der Gefäßwände der unteren Gallenwege resultiert. (5)

Es wird angenommen, dass sich dieser Typ der Entzündung als pankreatische Manifestation einer systemisch-sklerosierenden IgG4-assoziierten Erkrankung darstellt. Zusätzlich können jene Läsionen auch in weiteren Organen, wie den Gallengängen, Speichel- und Tränendrüsen, Retroperitoneum, Lunge und Nieren entstehen und gleichen sich alle, unabhängig von ihrem Ursprungsorgan, in ihrer Histologie. (5,9) Im Gewebeausschnitt lässt sich hier das Muster einer lymphoplasmatischen, sklerosierenden Pankreatitis darstellen. (9)

Weitere Beispiele von IgG4 assoziierten Entzündungen zeigen unter anderem die Hypophysitis, chronisch sklerosierende Dakryoadenitis (Mikulicz's disease), Thyroiditis, Mastitis, noduläre Pleuritis, chronische Gastritis oder das Pseudolymphom der Haut. (5)

Die AIP-Typ 1 zeichnet sich daher überwiegend durch Serumerhöhung von IgG und IgG4, Infiltration von IgG4⁺-Plasmazellen im Gewebe, extrapancreatischen Manifestationen und häufigerem Relaps (im Gegensatz zur AIP-Typ 2) aus. (5,18)

1.5.2. Typ 2 – Idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP)

Aufgrund des seltenen Auftretens der Typ 2 AIP, können die Merkmale der Erkrankung nicht exakt beschrieben werden. Obwohl bei diesem Typ kein Zusammenhang mit IgG4 besteht, gleichen sich die zwei geläufigen Entitäten oft in ihrer klinischen Präsentation (schmerzloser Ikterus, akute Pankreatitis, etc.). (19)

Im Vergleich zur AIP Typ 1 sind hier vorwiegend Kinder und jüngere Erwachsene und beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Das histologische Muster weist auf eine granulozytäre Invasion in den Bauchspeicheldrüsengängen hin. Das Risiko eines Relaps ist bei Typ 2 geringer. (5)

Die Unterschiede der beiden Typen unterstützen die Annahme, dass hier zwei verschiedene Immunantworten in der Entstehung der AIP involviert sein müssen. Beide Pathologien sprechen jedoch gleichermaßen auf Steroide an. (20)

Das Fehlen von serologischen Markern erschwert die Diagnostik dieses Typs und erfordert den Nachweis von neutrophiler Invasion im Gewebe der Bauchspeicheldrüsengänge. (19)

Ähnlich der IgG4 assoziierten Erkrankungen bei Typ 1 tritt etwa ein Drittel der Typ 2 AIP in Zusammenhang, wenn auch häufig symptomlos, mit Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auf. Die größere Aufmerksamkeit zieht hier, im Gegensatz zu Morbus Crohn, die Colitis Ulcerosa auf sich. (19)

1.5.3. Typ 3 – Immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis (ICI-PI)

Erst kürzlich wurde neben den zwei bekannten AIP-Typen eine dritte Krankheitsentität gefunden. Die Autoimmunpankreatitis Typ 3 basiert auf einer seltenen immunbedingten Nebenwirkung, ausgelöst durch eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung von malignen Tumoren. Durch das erst kürzliche Auftreten dieser Entität ist sie in der Literatur bis dato kaum beschrieben. Neue Erkenntnisse zeigen, dass sich die ICI-PI als meist asymptomatische Erhöhung der Lipase oder klinisch als gewöhnliche Pankreatitis äußern kann.

Ist ein zeitlicher Zusammenhang mit einer Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, der klinischen Präsentation einer AIP und dem Fehlen von wahrscheinlicheren Ursachen gegeben, kann die Diagnose einer Typ-3-AIP gestellt werden. ICI-Kombitherapien bergen hier ein höheres Risiko als Monotherapien.

Sowohl therapeutisch als auch diagnostisch können bei der ICI-PI Steroide verabreicht werden. Ihr Nutzen ist jedoch unklar. (21)

1.6. Epidemiologie

Über die genaue Verbreitung der AIP lässt sich aufgrund der geringen Datenlage bis dato nur wenig sagen. Das liegt auch daran, dass die diagnostischen Kriterien wenig verbreitet sind und sich eine einheitliche Diagnosestellung dadurch wesentlich erschwert. Somit scheint es wahrscheinlich, dass die AIP in der Vergangenheit häufig unterdiagnostiziert wurde. (9)

Eine nationale japanische Studie zur Verbreitung der Typ 1 AIP zeigte eine Prävalenz der Entität von 0.71 in 100.000 Einwohner:innen. Dies machte etwa 2% aller chronischen Pankreatitiden aus. Bis auf die Tatsache des seltenen Auftretens ist die Häufigkeit des Typ 2 bis dato unbekannt. (5)

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass IgG4-assoziierte Erkrankungen generell vorwiegend bei Männern mittleren Alters diagnostiziert werden können. Das trifft neben der AIP auch auf die retroperitoneale Fibrose, die IgG4-assoziierte tubulointerstitielle Nephritis (TIN) und zahlreiche weitere Organmanifestationen zu. Dieser Zusammenhang variiert jedoch bei Manifestationen an Kopf und Hals. Dort lassen sich Erkrankungen wie die Sialadenitis, Thyreoiditis oder Dakryoadenitis, häufiger bei Frauen nachweisen. (22)

Zudem scheint es erhebliche regionale Unterschiede in der Verteilung beider Typen zu geben. Obwohl in asiatischen Ländern fast ausschließlich die Typ 1 AIP diagnostiziert werden kann, stößt man in Europa bei etwa einem Drittel der Diagnosen auf den Typ 2. (9)

Dennoch bleibt Asien, mit der insgesamt höchsten Prävalenz, Vorreiter in Bezug auf AIP.

Über eine familiäre Häufung können bisher keine Aussagen getroffen werden. (9)

1.7. Ätiopathogenese

Weder die Ätiologie noch die Pathogenese der AIP sind bis dato vollständig erklärbar. Die Anhäufung von B- und T-Zellen im Infiltrat legt ohne Hinweis auf einen Erreger als Ursache einen autoimmunogenen Ursprung nahe. (9)

Eine besondere Rolle in der Pathogenese IgG4-assoziiierter Erkrankung spielen vermutlich CD4+ und folliculäre T-Helferzellen. Die IgG4 Antikörper selbst scheinen kaum pathogen zu sein.

Als Trigger der Autoimmunreaktion stehen bereits zahlreiche Antigene im Verdacht, wovon häufig mehr als nur eines verantwortlich für die überschießende Reaktion zu sein scheint.

Beispiele dieser Autoantigene sind die Proteine Galectin-3, Laminin-111, Annexin-A11, wobei es noch weiterer Forschung bedarf, um einen sicheren Zusammenhang dieser Antigene mit der Entstehung einer AIP sichern zu können. Ebenfalls ist die Antwort auf die Frage nach dem Grund der plötzlichen Intoleranz gegenüber diesen Proteinen völlig unklar. (23–26)

Eine weitere Möglichkeit der Entstehung dieser überschießenden Reaktion ist ein zweistufiger Prozess bei genetisch prädisponierten Patient:innen. Dabei kommt es zu einer Th1-dominierten

Immunantwort auf bestimmte Pathogene (beispielweise das Bakterium *Helicobacter pylori*) und zusätzlich, neben einem Zusammenbruch der Immuntoleranz, zum Gewebeschaden.

Das Einschleichen dieser Erreger geschieht über molekulares Mimikry. (9) Deren Hypothese besagt, dass sich pathogene Organismen über Mutation und Selektion an ihren Wirt anpassen, indem sie bestimmte Moleküle nachahmen. Sie entgehen der Selbst-Fremd-Erkennung des Immunsystems. Durch besagte Molekulares-Mimikry-Hypothese können zahlreiche Autoimmunreaktionen erklärt werden.

Bleibt die Th1-dominierte Immunreaktion über längere Zeit aufrecht, kommt es zu einer Aktivierung der Th2-betonten Antwort und peripherer regulatorischer Gewebezellen (Tregs), welche wiederum an der Bildung von IgG4 und Fibrosierung beteiligt sind.

Über die Pathogenese der Typ 2 AIP ist noch weniger bekannt. Eine Th1-abhängige Entstehung über bestimmte Immunkomplexe wird vermutet. (9)

1.8. Klinik und Komplikationen

Wie bereits in den vorigen Kapiteln erwähnt, können bei IgG4-assoziierten Erkrankungen etliche Gewebe im Körper betroffen sein und es gibt kaum Organsysteme, an welchen noch keine Manifestationen dieser Entität gefunden wurden. Bei 60-90% der Erkrankten können multiple Organinfiltrationen festgestellt werden. (27–29)

Die betroffenen Patient:innen präsentieren sich meist mit subakut auftretenden Pseudotumoren oder einer diffusen Vergrößerung des jeweiligen Organs. Jene Herde ähneln beispielsweise Nierenzellkarzinomen, Tumoren der Orbita oder nodulären Läsionen der Lunge. (30–32)

Als Kardinalsymptom der AIP, unabhängig vom Typus, gilt der posthepatische Ikterus zusammen mit diffusen und diskreten Oberbauch-/Mittelbauchschmerzen. Serologisch ist ein Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Gammaglutamyltransferase, selten Transaminasen und dem Carboanhydrat Antigen 19-9 (CA-19-9) festzumachen. (5,9)

Neben zusätzlichen Symptomen wie Nachtschweiß, subfebrilen Temperaturen, ungewolltem Gewichtsverlust und einer Erstmanifestation eines Diabetes mellitus sind die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Typ 2 AIP nicht außer Acht zu lassen. (5,9)

Einige dieser Symptome gleichen jenen des Pankreaskarzinoms, welches die wichtigste Differenzialdiagnose der AIP darstellt. Das spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass in etwa 2-3% der mit Verdacht auf einen malignen Tumor operierten Patient:innen die tatsächliche Diagnose AIP lautet. Oft wird dieser Fehler erst beim direkten Betrachten des Organs, während der in diesem Fall zwecklosen Operation oder in der histologischen Befundung entdeckt. (5,31,32)

Im Gegensatz zum Pankreaskarzinom bildet sich der Ikterus der autoimmunbedingten Inflammation spontan oder durch gutes Ansprechen auf Steroide zurück.

Diabetes mellitus hingegen stellt eine schwerwiegende Komplikation der AIP dar, welche in etwa der Hälfte der Fälle auftritt. Allen voran bei älteren Patient:innen kann die Steroidtherapie (welche den Blutzuckerspiegel anhebt) zwar zu einer Besserung der Entzündung, jedoch zu einer Verschlechterung des Glukosestoffwechsels führen.

Neben Diarrhoe und einer beeinträchtigten exokrinen Funktion des Pankreas spielen auch Husten und Dyspnoe (bedingt durch Läsionen in der Lunge), Lumbago (aufgrund von Hydronephrose und retroperitonealer Fibrose) und Polyurie (wegen Läsionen in der Prostata) eine Rolle in der Symptomatik der AIP. (5) Eine begleitende IgG4-Cholangitis wird ebenfalls häufig beschrieben. (33)

1.9. Differenzialdiagnosen

Um eine frühe und optimale Therapie einer Autoimmunpankreatitis zu gewährleisten, ist es von großer Bedeutung, die wichtigen Differenzialdiagnosen zu kennen und auszuschließen. Da eine Entzündung mit autoimmuner Genese nicht die einzige Pathologie der Bauchspeicheldrüse darstellt, ist in der Diagnostik das Augenmerk besonders auf andere Erkrankungen des Pankreas und dessen näherer Umgebung gerichtet.

1.9.1. Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse mit einer steigender Inzidenz. (34,35) Obwohl die Erkrankung bei etwa 80% der Patient:innen mild und ohne weitere Komplikationen verläuft, bleibt dennoch eine Letalitätsrate von ca. 20% für die seltene nekrotisierende Form bestehen.

Es existieren verschiedene Ursachen der akuten Pankreatitis. Zu den häufigsten (75-85%) zählen jedoch ein biliärer Aufstau durch Obstruktion der Gallenwege durch Choledocholithiasis. Alkoholabusus ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung dieser plötzlich auftretenden Erkrankung. Dieser spielt überwiegend in entwickelten Ländern eine tragende Rolle. (36,37)

Bei der Gallenstein-induzierten Pankreatitis, kommt es nach der Bildung dieser Konkreme zu deren Migration aus der Gallenblase und im weiteren Verlauf zur Obstruktion der Gallenwege, der Pankreasausführungsgänge oder beider. Obgleich sich die Obstruktion oft durch die Steinpassage löst, reicht sie als Initialzündung der Entzündungsreaktion aus. Die unkontrollierte Freisetzung von Verdauungsenzymen propagiert sich ohne weitere Gangpassagestörung. (38)

Der pathologische Zusammenhang mit Alkohol- und Nikotinabusus, als die zweithäufigste Ursache der Erkrankung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle.

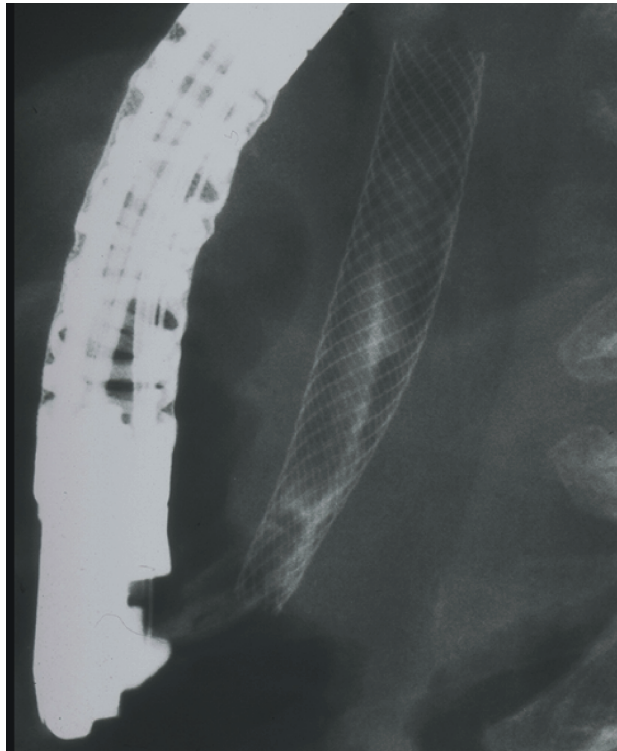


Abbildung 2: Biliärer Metallstent bei einem Verschlussikterus (39)

Patient:innen mit akuter Pankreatitis präsentieren sich meist mit epigastrischen und/oder im rechten oder linken oberen Quadranten auftretenden, charakteristisch stechenden Schmerzen mit eventueller Ausstrahlung in den Rücken. (40,41)

Die Diagnose der akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung wird durch das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Befunde gestellt: typische Bauchschmerzen, ein Anstieg der Serumamylase und/oder der Lipase auf mindestens das Dreifache der Obergrenze des Normalwerts und/oder charakteristische Befunde bei der Bildgebung des Abdomens. (42,43)

Kommt es bei hospitalisierten Patienten nach 72 Stunden zu keiner gesundheitlichen Verbesserung oder kann die Diagnose nicht eindeutig durch Klinik und Labor allein gestellt werden, ist eine genauere Bildgebung mittels Kontrastmittel-CT oder MRT indiziert. (40,41)

Können in der Diagnostik keine Hinweise auf Gallensteine oder Alkoholabusus gefunden werden, sollte ein Auge auf den Serumspiegel der Triglyceride geworfen werden. Übersteigt dieser eine bestimmte Konzentration, ist das ebenfalls ein Hinweis auf die Ursache einer akuten Pankreatitis. Das kann bereits bei Serumspiegeln von nur 177 mg/dl der Fall sein. (44–46)

Eine Hyperkalzämie kann ebenfalls den Auslöser einer akuten Pankreatitis darstellen. Selten wird dabei ein Hyperparathyreoidismus als Ursache gefunden. (47)

Eine medikamenteninduzierte Pankreatitis darf nicht außer Acht gelassen werden. Die wichtigsten dieser Medikamente sind 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Isoniazid, Antikonvulsiva, Antibiotika, Antidiabetika, Mesalazin, Schleifendiuretika, Didanosin und viele weitere. (48)

Als seltene Ursachen sollten bei Patient:innen über 40 Jahren und ohne andere offensichtliche Ätiologie ein Pankreaskarzinom oder eine zystische Neoplasie in Betracht gezogen werden. (49,50)

Die Flüssigkeitstherapie zur Vorbeugung einer Hypovolämie und Organhypoperfusion ist ein etablierter Eckpfeiler der Sepsisbehandlung, die zahlreiche physiologische Ähnlichkeiten mit der akuten Pankreatitis aufweist. (51)

Für ein effektives Management ist die Verwendung einer physiologischen Metrik für die Steuerung der Flüssigkeitsgabe wichtig, um sowohl eine angemessene Organperfusion sicherzustellen als auch eine übermäßig aggressive Flüssigkeitstherapie zu vermeiden. Durch letztere kann es demnach durch Schäden an der Lunge und dem Gehirn zu respiratorischen Komplikationen kommen. (52,53)

Infizieren sich die Nekrosen bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, so verdoppelt sich die Sterblichkeit. In früheren Begründungen für die Verabreichung von prophylaktischen Antibiotika hoffte man, das Risiko einer infizierten Nekrose zu reduzieren und dadurch Morbidität und Mortalität zu senken. Bei Patient:innen mit schwerer akuter und nekrotisierender Pankreatitis deuten ältere Studiendaten darauf hin, dass prophylaktische Antibiotika mit einer Verringerung des Risikos einer infizierten Pankreas- und peripankreatischen Nekrose assoziiert waren. Nachdem neuere Studien diesen Nutzen der Antibiotika jedoch widerlegen, wurde klar, dass prophylaktische Antibiotika bei akuter Pankreatitis ohne Cholangitis oder anderen extrapankreatischen Infektionen keinen Einfluss auf die Raten von Einzelorganversagen, Multiorganversagen oder Krankenhausaufenthaltsdauer haben. (54,55)

1.9.2. Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist definiert als fortschreitende und anhaltende Entzündung des Pankreasgewebes, die zu einer Fibrose führt. Das betroffene Gewebe ist irreversibel geschädigt, sodass sowohl die exokrine (sobald 70% beschädigt sind) als auch die endokrine Funktion (sobald 90% beschädigt sind) verloren gehen kann. (56)

Eine bevölkerungsbezogene Studie über mehrere Länder hinweg berichtet über eine globale Inzidenz von 4,4 – 11,9 pro 100.000 Einwohner jährlich. Männer hatten dabei eine 1,5 bis 3 mal höhere Inzidenz als Frauen. Eine weitere Studie zeigte eine Sterblichkeit von etwa 17%, 59 Monate nach der Diagnose. Die Todesursachen waren allen voran bösartige Erkrankungen wie Lungenkrebs, Blasen- und Nierenkarzinome, sowie seltener auch das Pankreaskarzinom) (56)

Eingeteilt wird die chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse u.a. in drei sich zum Teil überlappende Formen: Chronische kalzifizierende Pankreatitis, chronische obstruktive

Pankreatitis und chronische Autoimmunpankreatitis. Obgleich sich die klinischen Präsentationen je nach Ätiologie unterschiedlich zeigen, bleibt der abdominale Schmerz das Hauptsymptom. (56) Betroffene Patient:innen stellen sich zum Teil mit rezidivierenden Episoden einer akuten Pankreatitis vor. Dies führt oft zu chronischen Bauchschmerzen, die charakteristischerweise im Epigastrium lokalisiert sind und in den Rücken ausstrahlen. Der Schmerz wird meist durch Nahrungsaufnahme verschlimmert und durch Vornüberbeugen gelindert. (42,57–59)

Nach wie vor gilt Alkoholabusus als Hauptrisikofaktor für die Entstehung dieser chronischen Entzündung. Epidemiologische Studien in den USA berichteten, dass fast 50% der chronischen Pankreatitisfälle durch Alkoholismus verursacht wurden. Dieser galt sowohl allein als auch in Kombination mit einer dukalen Obstruktion als wichtigster Auslöser der Erkrankung. (60,61) Ein weiterer Risikofaktor ist der Nikotinabusus. In vitro Versuche zeigten, dass Nikotin und seine Metaboliten oxidativen Stress in pankreatischen Azinuszellen verursachten. (56)

Die Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis beinhaltet eine fortschreitende fibrotische Zerstörung der Bauchspeicheldrüse als Reaktion auf die Entzündung. Ein Modell mit der „Two-Hit“-Theorie wurde eingeführt. Der erste „Hit“ ist eine akute Pankreatitis, die zu einer Verletzung der Bauchspeicheldrüse führt. Der zweite Treffer ist eine abnormale Entzündungsreaktion auf jene Verletzung. Dies bewirkt eine anhaltende Aktivierung von profibrotischen Pankreaszellen. Bei gefährdeten Personen kann dies zu Kollagenablagerungen und Fibrosebildung führen, aus der eine chronische Pankreatitis entstehen kann. (57,62–66)

Da es keinen einzelnen Test gibt, der eine chronische Pankreatitis diagnostizieren kann, wird die Diagnose kombiniert auf Grundlage der Anamnese, des klinischen Bildes, fäkaler Elastase und der bildgebenden Befunde gestellt. Besteht aufgrund der Anamnese und der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis, sollte eine weitergehende Diagnostik eingeleitet werden. Dazu gehören Labortests zur fäkalen Elastase, der ¹³C mixed triglyceride Atemtest und bildgebende interventionelle Verfahren. Den Goldstandard bietet hier die MRCP. (61,67–70)

Die Therapie einer chronischen Pankreatitis kann medikamentös, endoskopisch oder chirurgisch erfolgen. Die Ziele aller Behandlungsmodalitäten belaufen sich auf eine Verringerung der Schmerzen, verbesserte Lebensqualität und verringerte Morbidität und Mortalität aufgrund endokriner und exokriner Pankreasfunktionsstörungen. Es gibt keine Studien, die eine konservative medikamentöse Therapie mit invasiven endoskopischen oder chirurgischen Eingriffen vergleichen. Behandlungsentscheidungen sollten daher auf einer sorgfältigen Abwägung der Therapieziele und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses beruhen. (71–73)

1.9.3. Pankreaskarzinom

Das Karzinom des exokrinen Pankreas ist eine maligne Erkrankung mit hoher 5-Jahres-Mortalität (ca. 92%). Es ist eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen und nach Darmkrebs die zweithäufigste Todesursache im Zusammenhang mit Krebs des Verdauungssystems. (74,75)

Laut Daten aus der GLOBOCAN-Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Daten aus der 2017 Global Burden of Disease Study ist Bauchspeicheldrüsenkrebs weltweit die siebthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und Frauen. Im Allgemeinen betrifft das Pankreaskarzinom mehr Menschen in den westlichen und industrialisierten Teilen der Welt. Die höchste Inzidenz wird in Nordamerika, im asiatisch-pazifischen Raum mit hohem Einkommen sowie in West- und Mitteleuropa gemeldet, während Menschen, die in Südasien und in Ost- und Zentralafrika südlich der Sahara leben, die niedrigste gemeldete Inzidenz aufweisen.

Da die Patient:innen selten Symptome zeigen, bevor die Krankheit fortgeschritten ist, bleibt Bauchspeicheldrüsenkrebs eine der tödlichsten bösartigen Neubildungen, welche im Jahr 2018 432.242 neue Todesfälle verursachte (Schätzungen von GLOBOCAN 2018). Trotz Fortschritten bei der Erkennung und Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 9 %. (76,77)

Vor dem 45. Lebensjahr tritt die Erkrankung selten auf, danach steigt die Inzidenz stark an. In Daten der Global Burden of Disease Study erreichte die Zahl der Vorfälle bei Männern im Alter von 65 bis 69 Jahren und bei Frauen bei 75 bis 79 Jahren ihren Höhepunkt. (75)

Die Ursachen des Bauchspeicheldrüsenkrebses sind nach wie vor unbekannt. Die bekanntesten Risikofaktoren stellen der Nikotinabusus und familiäre Häufung dar. (78,79) Das Risiko steigt mit der Menge der gerauchten Zigaretten, wobei jenes von Ex-Raucher:innen geringer ist als das von aktuellen Raucher:innen. Die Ernährung spielt eine wichtige Rolle. Eine hohe Aufnahme von Fett oder Fleisch wird mit der Entstehung dieses Tumors in Verbindung gebracht, während einer Ernährung mit frischem Obst und Gemüse eine schützende Wirkung zugeschrieben wird. Alkohol wird ebenfalls in Betracht gezogen. (78)

Neben den bekannten Risikofaktoren, kann auch eine chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse eine Ursache für das aggressive Karzinom sein. Patient:innen mit hereditärer Pankreatitis haben aufgrund der langen Vorlaufzeit der Entzündung ein 50- bis 60-mal höheres Risiko, an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. (80) Die EUROPAC-Studie, die bisher größte Studie zur hereditären Pankreatitis, in der die Inzidenz von Bauchspeicheldrüsenkrebs in 112 Familien aus 14 Ländern untersucht wurde, bestätigt ein hohes Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Personen mit hereditärer Pankreatitis. (81)

Etwa die Hälfte der Patient:innen präsentiert sich bei Erstvorstellung, neben unspezifischer Symptomatik, ikterisch, mit oder ohne Schmerzen. Unwohlsein, Gewichtsverlust, epigastrische Beschwerden und Veränderungen der Darmaktivität gehören zu den unspezifischen Symptomen.

Die große Mehrheit der Patient:innen präsentiert sich mit gürtelförmigen Bauchschmerzen (41%), schmerzlosem Ikterus (13%) oder beidem (34%). (83)

Ein ideales und einfaches Verfahren für eine exakte Diagnose des Pankreaskarzinoms existiert nicht, obwohl Untersuchungsmethoden wie MRCP oder EUS sensitive Untersuchungen in der Diagnostik darstellen. (84) Demnach sollte auch bei Patient:innen mit unspezifischer abdomineller Symptomatik diese Erkrankung nicht außer Acht gelassen werden. (82)

Weiterführende Diagnostik zeigt sich allem voran in der Bildgebung. Zum Einsatz kommen bekannte Verfahren wie die Sonographie (am ungenauesten), CT, MRT und MRCP (58,82,85)

Therapiert wird das Pankreaskarzinom, falls möglich, mittels Resektion der Bauchspeicheldrüse und gegebenenfalls benachbarter Organe, bzw. Teilen davon. Weitere Verfahren stellen, ähnlich wie bei anderen Karzinomen, Bestrahlung und Chemotherapie bzw. Immuntherapie dar. Jene können, falls im Zusammenhang mit einer Operation, prä- oder postoperativ erfolgen. (88)

1.10. Diagnostik

Neben dem Ausschluss der Differenzialdiagnosen, ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung stehen zahlreiche weitere Möglichkeiten zur Verfügung, um die Diagnose einer Autoimmunpankreatitis endgültig zu sichern.

Angefangen bei dem rasch testbaren Ansprechen auf Steroide und den klassischen bildgebenden Verfahren, spielen auch invasivere Methoden und zwei auf diese Entität abgestimmte Guidelines eine wichtige Rolle.

1.10.1. Steroid-Ansprechen

Das Ansprechen auf Steroide ist in den Internationalen Konsensus-Guidelines für AIP als fakultative Diagnosebedingung angeführt, da eine solche Reaktion bei der wichtigen Differenzialdiagnose Pankreaskarzinom in der Regel nicht auftritt. (89,90) Demnach hilft die Steroidreaktion bei der Diagnostik von atypischen AIP-Fällen, insbesondere bei solchen mit normalem Serum-IgG4. (91) Da eine Kortikosteroid-Therapie jedoch auch gegen IgG4-bedingte entzündliche Pseudotumore der Leber und der Lunge wirksam ist, kann sie die Diagnose einer AIP, die ein Karzinom mit Fernmetastasen vortäuscht, weiter verbessern. In Fällen von AIP mit mäßiger Pankreasvergrößerung ist das Ansprechen auf Steroide manchmal unklar. In solchen Fällen ist eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie erforderlich, um subtile Verbesserungen der pankreatischen und biliären Gangverengung zu bestätigen und die diagnostischen Kriterien zu erfüllen. (91–95)

Ein Ansprechen kann neben dem sinkenden Tumormarker CA19-9 auch an der Klinik und Bildgebung gemessen werden. (96)

1.10.2. Radiologie

Neben einem gründlichen Anamnesegespräch, klinischer Untersuchung und spezifischen diagnostischen Verfahren, spielt die Radiologie in der Diagnosefindung der Autoimmunpankreatitis eine tragende Rolle. Zur Verfügung stehen neben invasiven (ERCP) auch nicht-invasive (US, CT, MRT, MRCP) Methoden.

Die kontrastmittelverstärkte Computertomographie ist ein wichtiger Teil der Untersuchung, da sie unerlässlich ist, um nach einer bösartigen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse und Anzeichen einer metastasierten Erkrankung zu suchen. (97)

Ein wichtiges radiologisches Merkmal der AIP ist eine unregelmäßige Verengung des Bauchspeicheldrüsengangs, die mit der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) oder der Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP) nachgewiesen werden kann. Erstere ist sensativer, letztere wird jedoch aufgrund ihrer weniger invasiven Natur nur mehr in der Diagnostik verwendet. Ein vollständiger Verschluss des Pankreashauptgangs mit Dilatation des distalen Gangs, wie sie häufig bei Patient:innen mit Pankreaskarzinom gefunden wird, ist für eine Typ 1 AIP untypisch. (98,99)

Als charakteristische Merkmale im Ultraschall, in der Computertomographie oder in der Magnetresonanztomographie zeigen sich eine diffuse Vergrößerung („sausage-like“) und eine verzögerte homogene Anreicherung der Bauchspeicheldrüse, ein peripankreatischer kapselartiger Rand, eine Anreicherung in der späten Phase mit Kontrastmittel und eine abnorme Signalintensität im MRT.

Ein typischer Befund der Typ 1 AIP in allen bildgebenden Verfahren ist die diffuse Pankreasvergrößerung mit Verlust der pflastersteinartigen Oberfläche der Drüse. (100–103)

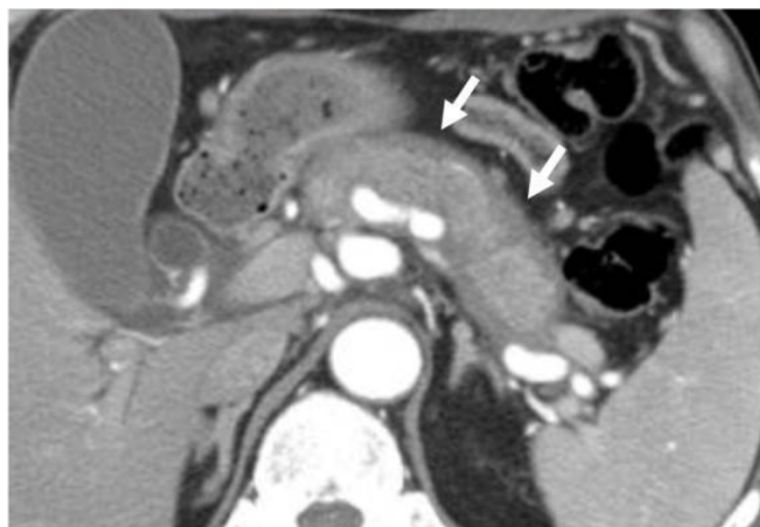


Abbildung 3: Vergrößertes Pankreas mit kapselartigem Rand (5)

Eine sklerosierende Cholangitis kann bei Patient:innen mit Autoimmunpankreatitis in der Bildgebung zu finden sein. Dabei ist der intrapankreatische Teil des Hauptgallengangs, neben den anderen Abschnitten, das am häufigsten betroffene Segment. Erkrankte Abschnitte weisen eine unregelmäßige Strikturierung und eine damit verbundene Kontrastmittelanreicherung auf. Strikturen im Zusammenhang mit Autoimmunkrankheiten sind im Regelfall lang und inkomplett, während sie beispielsweise bei der primär sklerosierenden Cholangitis kurz und multifokal auftreten. Ein genaues Analysieren des Bildes ist hier wichtig, da die Unterscheidung in einigen Fällen oft schwierig sein kann. (104)

Charakteristisch für die Sonographie sind echoarme Areale mit echoreichen Flecken. (105)

Ein weiterer radiologischer Befund in der kontrastverstärkten CT und MRT ist ein kapselartiger Randsaum mit geringer Dichte um die Bauchspeicheldrüse, welcher einen Fibroseprozess darstellt und später in das peripankreatische Fettgewebe einwachsen kann. (100)

Konträr zum normalen Pankreasgewebe, welches bei Kontrastmittel unterstützten Verfahren eine Anreicherung in der frühen Phase zeigt, geschieht jene bei der Typ 1 AIP erst in der späten Phase. (100–102)

Die Signalintensität bei einer Typ 1 AIP ist in der T1-gewichteten MRT, verglichen zum nicht betroffenen Pankreasparenchym, vermindert und erscheint eventuell sogar geringer als die der Leber. (100) T2-gewichtete MRT-Aufnahmen hingegen zeigen eine erhöhte Signalintensität. Zu den seltenen radiologischen Befunden gehören multiple kleine Knötchen, Steinbildung und zystische Degeneration, wobei letztere häufiger im Spätstadium auftreten. (106–108)



Abbildung 4: "Wurstartige" Pankreas einer AIP (39)

Nachdem die IgG4-Erkrankung nicht nur in der Bauchspeicheldrüse Symptome verursachen kann, gibt eine Suche nach extrapankreatischen Läsionen weitere Hinweise zur Diagnose und kann das Pankreaskarzinom als wichtigste Differenzialdiagnose ausschließen. Dazu eignen sich

allem voran die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) und die Gallium-67-Szintigraphie. Für Zweitere ist beispielsweise eine Akkumulation am Lungenhilus ein charakteristischer Befund für Patient:innen mit Typ 1 AIP. (109–112)

Nicht nur auf Bildern, sondern auch in Gewebebiopsien können bestimmte Merkmale Hinweise zur Diagnosestellung geben. Immer häufiger dient heute der endoskopische Ultraschall (EUS) als Unterstützung von Feinnadelbiopsien der Bauchspeicheldrüse. (104) Studien zeigen hier eine Überlegenheit des EUS zur klassischen Feinnadelaspiration (FNA). Diese ist sicherer und einfacher als eine konventionelle Kernbiopsie. (104,113,114)

Typische EUS-Befunde bei AIP beschreiben: diffuse echoarme Flecken, Fehlen einer diskreten Masse und chronische Entzündungszellen in der. (104,113)

Ein Modell zur Verfeinerung der histologischen Diagnose besteht daher aus dem Einsatz von kontrastverstärktem EUS. (115)

1.10.3. Serologie

Um die Diagnose einer Autoimmunpankreatitis mit entsprechender Serologie festzumachen, wird IgG4 (≥ 135 mg/dL, Sensitivität: 86%, Spezifität für AIP gegenüber Pankreaskarzinom: 96%) als der empfindlichste und spezifischste Marker herangezogen. (116) Da erhöhte Werte dieses Immunglobulins oder Infiltrationen von IgG4-tragenden Plasmazellen auch als typische Zeichen eines Pankreaskarzinoms auftreten können, darf die Diagnose nicht allein auf diesen Marker gestützt werden. (117)

Um eine AIP festmachen zu können, lohnt sich ein weiterer Blick auf das Serum, in welchem sich weitere Antikörper, wie Anti-Lactoferrin-Antikörper, Anti-Carbon-Anhydrase-II-Antikörper, antinukleäre Antikörper (ANA) und Rheumafaktor (RF) mit einer Häufigkeit von 75%, 55%, 60% und 20% - 30% finden. (118) Weitere, oft nachweisbare immunologische Merkmale, sind erhöhte IgG- (70%), γ -Globulin- (60%) und IgE-Werte (33%). (119,120)

Die Sensitivität dieser unspezifischen Serummarker (IgG, ANA und RF) (91%) ähnelt jener von IgG4, sie weisen jedoch eine deutlich geringere Spezifität (61%) auf. (116)

Die Nachweisbarkeit dieser Serummarker korreliert in der Regel mit der Autoimmunaktivität. Bei Typ 1 Autoimmunpankreatitis mit hohen Serummarkerwerten stellt man häufiger zusätzliche systemische Läsionen fest. (121,122) AIP-Rezidive werden auch öfters bei Fällen mit erhöhten IgG- oder IgG4-Serumspiegeln diagnostiziert. Diese Serummarker sind demnach für die klinische Verlaufskontrolle von Patienten mit Typ-1 geeignet. (123,124)

Die Komplementfaktoren C3 und C4 sind bei 36% der Patient:innen reduziert, insbesondere bei jenen mit hoher Konzentration an zirkulierenden Immunkomplexen, was auf eine immunvermittelte Komplementaktivierung hindeutet. Das Komplementsystem besteht aus dem klassischen, dem alternativen und dem Mannose-bindenden Lektin-Weg. Da die beiden letzteren bei Typ-1 AIP weniger aktiviert zu sein scheinen, könnte der klassische Weg der vorherrschende sein. (108)

Die exakte Rolle von IgG4 bei IgG4-assoziierten Erkrankungen ist bis dato noch nicht völlig geklärt. Einerseits können pathogene IgG4-Autoantikörper Gewebeschäden hervorrufen, wie es zum Beispiel beim Pemphigus vulgaris der Fall ist. (125) Andererseits wurden auch immunabwehrende Eigenschaften von IgG4 entdeckt und es finden sich nur wenige Berichte, in denen jene Autoantikörper bei Autoimmunpankreatitis Typ 1 als schädigend betrachtet werden. Ob sie daher eine pathogene oder sogar eine gesundheitsfördernde Rolle in der AIP spielen, muss durch weitere Forschung geklärt werden. (126)

1.10.4. Leitlinien der Diagnosekriterien

Die Leitlinien der Diagnosekriterien variieren weltweit stark. Obwohl von zahlreichen Gruppen unterschiedliche Leitfäden entwickelt wurden, stammen die bekanntesten und einflussreichsten aus den Vereinigten Staaten (HISORT), Japan (Japanische Konsensus Guidelines) und der International Association of Pancreatology (Internationale Konsensus Guidelines). (3,89,127) Im Folgenden sind die drei Leitlinien in Tabellen angeführt.

1.10.4.1. HISORT-Kriterien

Die HISORT-Kriterien der Mayo Klinik der Vereinigten Staaten stützen sich überwiegend auf fünf Hauptkriterien: histologischer Befund, Bildgebung, Serologie, Beteiligung anderer Organe und Ansprechen auf eine Steroidtherapie.

Anhand dieser Kriterien können die Patient:innen in drei Diagnosegruppen eingeteilt werden: diagnostische Pankreashistologie, typische Bildgebung und Serologie und Ansprechen auf eine Steroidtherapie.

Bei Letzterem muss ein Pankreaskarzinom sorgfältig ausgeschlossen werden.

Fällt ein Patient oder eine Patientin in eine dieser Kategorien, kann die Diagnose einer AIP gestellt werden. (3,4)

Kategorie	Kriterien
Histologie	Eines der folgenden:
	Periduktales lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit obliterativer Phlebitis und storiformer Fibrose (LPSP)
	Lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit storiformer Fibrose mit reichlich IgG4-positiven Zellen (>10 Zellen/HPF)

Bildgebung (CT, MRT)	Typisch; diffus vergrößerte Drüse mit diffuser Randerweiterung, diffus unregelmäßig verengter Pankreasgang
	Sonstige; fokale Masse oder Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse; fokale Strikturen des Bauchspeicheldrüsengangs; Strikturen des Bauchspeicheldrüsengangs, Atrophie der Bauchspeicheldrüse; Verkalkung der Bauchspeicheldrüse oder Pankreatitis
Serologie	Erhöhte IgG4-Serumwerte
Beteiligung anderer Organe	Hiläre/intrahepatische biliäre Strikturen, persistierende distale biliäre Strikturen, Beteiligung der Parotis oder Tränendrüse, mediastinale Lymphadenopathie oder retroperitoneale Fibrose
Ansprechen auf Steroide	Behebung/markante Verbesserung der pankreatischen oder extrapancreatischen Manifestation und des CA19-9 unter Steroidtherapie

Tabelle 1: HISORT-Kriterien (128)

1.10.4.2. Japanische Konsensus Guidelines

Im Jahr 2009 veröffentlichten Okazaki et al. die japanischen Konsensus Guidelines zur adäquaten Behandlung von Autoimmunpankreatitis. Diese wurden erstmals 2002 präsentiert und 2006 noch einmal überarbeitet. (127)

Es gibt 3 Hauptkriterien, welche für die Diagnose entscheidend sind. Um einen Patienten oder eine Patientin mit AIP diagnostizieren zu können, müssen hier zumindest Kriterium 1 zusammen mit Kriterium 2 und/oder Kriterium 3 vorliegen.

Bildgebung	Diffuse oder segmentale Verengung des Hauptpankreasgangs mit unregelmäßiger Wand und diffuse oder segmentale Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse mit bildgebenden Untersuchungen wie: Ultraschall, CT, MRI oder ERP
-------------------	---

Serologie	Hohe Serum-Gammaglobuline: IgG oder IgG4 oder das Vorhandensein von Autoantikörpern wie antinukleären Antikörpern oder Rheumafaktor
Histologie	Ausgeprägte interlobuläre Fibrose und ausgeprägte Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen im periduktalen Bereich, gelegentlich mit lymphoiden Follikeln in der Bauchspeicheldrüse

Tabelle 2: Japanische Konsensus Guidelines (128)

Für Patient:innen, die nur Kriterium 1 erfüllen, gibt es ein fakultatives Kriterium: das Ansprechen auf eine Steroidtherapie, wobei eine bösartige Erkrankung der Bauchspeicheldrüse oder der Gallenwege ausgeschlossen werden muss. (128)

1.10.4.3. Internationale Konsensus Guidelines

Ziel der International Association of Pancreatology (IAP) war es, einen Konsens über die weltweit anwendbaren Diagnosekriterien zu entwickeln, um die Diagnose einer Autoimmunpankreatitis sicher stellen zu können. Eine besondere Rolle spielte hier auch die Vermeidung der Fehldiagnose eines Pankreaskarzinoms. (89)

Miteinbezogen sind sowohl die amerikanischen HISORT-Kriterien als auch die japanischen Leitlinien.

Das Ergebnis war die Empfehlung, die Begriffe Typ 1 und Typ 2 zu verwenden, um die klinischen Profile zu beschreiben, die mit LPSP bzw. idiopathischer duktaler Pankreatitis verbunden sind. (128)

Diagnosis	Primary Basis for Diagnosis	Imaging Evidence	Collateral Evidence
Definitive type 1 AIP	Histology	Typical/indeterminate	Histologically confirmed LPSP (level 1 H)
	Imaging	Typical Indeterminate	Any non-D level 1/level 2 Two or more from level 1 (+level 2 D*)
	Response to steroid	Indeterminate	Level 1 S/OOI + Rt or level 1 D + level 2 S/OOI/H + Rt
Probable type 1 AIP		Indeterminate	Level 2 S/OOI/H + Rt

*Level 2 D is counted as level 1 in this setting.

Tabelle 3: Internationale Konsensus Guidelines (89)

1.11. Therapie und Prognose

Wie zur Diagnostik wird auch zur Behandlung der Autoimmunpankreatitis eine Steroidtherapie verwendet. Eine wesentliche Rolle spielt einmal mehr der Ausschluss eines malignen Geschehens vor Beginn der Therapie. Da eine AIP und ein Adenokarzinom des Pankreas jedoch selten gemeinsam auftreten, kann nach Tumorausschluss die Therapie begonnen werden. (129,130)

Sprechen Bildgebung, Symptomatik und dazugehörige pathologische Befunde nicht deutlich nach drei bis vier Wochen an, sollte an eine Fehldiagnose und die Möglichkeit einer anderen Erkrankung gedacht werden. (131)

Die Behandlung orientiert sich an folgendem Schema: Es erfolgt eine initiale Prednisolondosis von 0,4-0,6mg/kg/Tag für 2-4 Wochen, welche alle 1-2 Wochen um 5mg/Tag bis auf 10-15mg/Tag reduziert wird. Anschließend erfolgt über einen Zeitraum von 2-3 Monaten eine schrittweise Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 2,5-5mg/Tag. Die Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten Steroiden verringert das Risiko von Rückfällen, beseitigt es aber nicht. (132) In aktuellen Leitlinien wird eine niedrig dosierte (5 mg/Tag) Erhaltungstherapie mit Steroiden über einen Zeitraum von 2-3 Jahren empfohlen, um die Rückfallquote (<30 %) zu senken. (133)

Folgt man den japanischen Konsensus Guidelines, können zur Therapie der Autoimmunpankreatitis Steroide in einer Erhaltungsdosis von 2,5-5 mg/d für ein bis drei Jahre gegeben werden, um ein Rezidiv zu verhindern. (134)

Azathioprin (2 mg/kg täglich) oder Mycophenolatmofetil (750 mg zweimal täglich) können als alternative Therapie ohne Steroide langfristig eingesetzt werden. (129)

Besteht ein hohes Rezidivrisiko, kann der monoklonale Antikörper Rituximab verabreicht werden. Das gilt für Patient:innen mit jungem Alter, höherem IgG4-Responder-Index-Score nach Induktionstherapie und hohen alkalische-Phosphatase-Werten. (135,136)

Kommt es zu einer Verzögerung in der Diagnostik oder bei der Behandlung einer Autoimmunpankreatitis, können schwere Komplikationen die Folge sein. Eine rasche Diagnosestellung ist demnach unerlässlich.

Zu den häufigsten Folgeschäden gehören die Atrophie der Bauchspeicheldrüse, die Entstehung eines Diabetes mellitus (bei bis zu 35% der Patient:innen) oder der Übergang in eine chronisch kalzifizierende Pankreatitis mit schwerer Atrophie (bei bis zu 22% der Patient:innen). (137)

Besteht eine Typ 1 AIP zusammen mit einer IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis, kann sich bei unbehandelten Patient:innen eine sekundär biliäre Zirrhose entwickeln.

Kommt es zu einem Rezidiv der AIP, kann es mit einer neuerlichen Gabe von Prednisolon oder Rituximab abgefedert werden. Das ist mit einer Häufigkeit von 60-90% bei Patient:innen mit IgG4-assoziiierter Pankreatitis meist innerhalb von drei Jahren nach Beginn der initialen Steroidtherapie der Fall. (138–140)

Die Bildung von Steinen im Pankreas ist ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Der Immunkomplexspiegel mit einem Grenzwert von 10 Mikrogramm/dL kann bei einer Typ 1 AIP ein zuverlässiger Parameter zur Rezidiverkennung sein. (138,141)

Eine langfristige Immunsuppression wird bei einer IDCP (Typ 2 AIP) aufgrund des geringen Relapsrisikos nicht empfohlen. Es sind weitere Studien erforderlich, um die aufkommende Rolle von Rituximab bei der Induktion und bei Rückfällen besser definieren zu können. (129)

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, neben einer umfassenden Erhebung der Charakteristika des Patient:innenkollektivs zu erörtern, wie viele Behandelte eine Operation aus falschem diagnostischen Verdacht erhalten haben. Zusätzlich wird ein Vergleich hinsichtlich der HISORT-Kriterien zwischen den operierten und nicht operierten Patient:innen untersucht. Dadurch kann ein besonderes Auge auf die Qualität der Anwendung der HISORT-Kriterien in unserer Institution geworfen werden.

Es handelt sich um eine retrospektive konsekutive Datenauswertung.

Die Daten aller Patient:innen, bei welchen von Jänner 2000 bis einschließlich Oktober 2022 am Ordensklinikum Linz (Barmherzige Schwestern und Elisabethinen) mittels HISORT-Kriterien eine Autoimmunpankreatitis diagnostiziert wurde, werden für diese Studie herangezogen.

Die Fallzahl beläuft sich auf eine konsekutive Stichprobe von 17 Patient:innen, wofür alle Datensätze aus der SAP Datenbank der im Ordensklinikums Linz behandelten Patient:innen (mit Autoimmunpankreatitis Diagnose) entnommen wurden.

2.2. Patient:innenkollektiv

Die Teilnehmer:innen waren Patient:innen des Ordensklinikums der Barmherzigen Schwestern und Elisabethinen Linz. Sie erhielten neben einer klinischen Untersuchung eine vollständige gastroenterologische Begutachtung. In die Stichprobe eingeschlossen wurden alle Patient:innen mit der Diagnose Autoimmunpankreatitis seit Jänner 2000 einschließlich Oktober 2022.

Die Mehrzahl der Teilnehmer:innen suchte die Klinik aufgrund unspezifischer gastroenterologischer Beschwerden auf.

Zur Spezifizierung wurde neben den gängigen Parametern der HISORT-Kriterien auch zusätzliche Daten wie das Alter, Geschlecht oder der BMI erhoben.

Alle Patient:innen, die eine Autoimmunpankreatitis diagnostiziert bekamen, wurden in die Studie aufgenommen.

2.3. Parameter

In der folgenden Tabelle sind alle erhobenen Parameter der Studie aufgelistet. Die Datensätze wurden der SAP-Datenbank des Ordenskrankenhauses Linz entnommen, pseudonymisiert und statistisch ausgewertet.

Parameter	Kategorie	Variablentyp
Alter	in Jahren	metrisch
Geschlecht	männlich/weiblich	nominal
Typ 1 / Typ 2	Typ 1/Typ 2	nominal
BMI	kg/m ²	metrisch
Operation	ja/nein/welche	nominal
Histologie	unauffällig/auffällig/unklar	nominal
Bildgebung (CT/MRT)	auffällig als Hinweis auf eine AIP	nominal
IgG-4 Serumwerte	mg/dl	metrisch
Extrapankreatische Manifestationen	ja/nein/welche	nominal
Ansprechen auf Steroide (gemessen anhand von CA19-9 und Bildgebung)	ja/nein	nominal

Wie bereits angeführt, bestand ein Fokus dieser Studie auf der Frage, ob und wenn ja, wie genau die Ärztinnen und Ärzte des Ordenskrankenhauses der Barmherzigen Schwestern Linz die HISORT-Kriterien bei Patient:innen mit passender Klinik anwandten und wie viele eine Operation aus falschem Verdacht erhalten haben.

Um das nachvollziehen zu können, wurden neben den gängigen Parametern der HISORT-Kriterien weitere Informationen wie dazu passende Operationen oder soziodemographische Daten erhoben.

Um einen groben Überblick zu bekommen und einen Vergleich mit der Literatur ziehen zu können, wurde, falls protokolliert, auch der Typ der AIP in die Studie aufgenommen.

2.4. Datenmanagement und Sicherheit

Für die Daten, die in dieser Studie erhoben wurden, gilt grundsätzlich: Alle Daten wurden pseudonymisiert und sind nur durch einen Code (eine Zahl) zu entschlüsseln.

Jener Code wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt aufbewahrt. Zugang zu den nicht verschlüsselten Daten haben nur der Prüfarzt und Mitarbeiter:innen, die direkt an der Studie mitwirkten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte und die jeweils zuständigen Ethikkommissionen, in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig beziehungsweise vorgeschrieben ist. Diese Personen unterliegen einer strengen Geheimhaltungspflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt nur in verschlüsselter Form. Auch für etwaige Publikationen werden ausschließlich verschlüsselte Daten verwendet.

2.5. Nutzen-Risiko Evaluierung

Es handelt sich um eine rein retrospektive Auswertung der Daten, wodurch die Patient:innen bei Wahrung des Datenschutzes weder Risiko noch Nutzen zu erwarten haben. Durch diese Datenerhebung kann aber ein wesentlicher Beitrag zur Qualitätssicherung geleistet werden.

2.6. Ethische Aspekte

Ein positives Votum der Ethikkommission der Johannes-Kepler-Universität Linz vom 15.02.2023 mit der EK-Nummer 1285/2022 liegt vor.

2.7. Statistische Analyse

Für die deskriptive statistische Auswertung wurde IBM SPSS 29 für MacOS herangezogen. Zur Charakterisierung metrischer Parameter wurden der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) sowie der Bereich des Minimums (Min) und des Maximums (Max) verwendet. Bei schiefen Daten wurden der Median (Md) und der Interquartilsbereich (IQR, PR 25-75%) verwendet. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Boxplots erstellt.

Für die Beschreibung von nominal skalierten Parametern wurden die Häufigkeiten (n) und die Anteilswerte (%) dargestellt. Falls erforderlich, wurden sie mit Balkendiagrammen veranschaulicht. 95%-Konfidenzintervalle (CI) wurden bei Bedarf generiert.

3. Resultate

In folgendem Abschnitt werden die demographischen und pankreasbezogenen Daten ausgewertet und auf Zusammenhänge geprüft.

3.1. Demographische Daten

Wie bereits erwähnt, wurden neben Pankreas-spezifischen Daten auch soziodemographische Parameter erhoben, sie werden unterhalb beschrieben.

Jene sollen einen größeren Einblick in die Variabilität der Autoimmunpankreatitis geben und eventuelle Auffälligkeiten aufzeigen.

Dazu wurden die gängigen Parametern wie das Alter, das Geschlecht und der Body-Mass-Index verwendet.

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Altersverteilung der Patient:innen der Studie.

Gültig	Fehlend	M	Md	Sd	Min	Max	Perzentile		
							25	50	75
17	0	48,5	58	17,8	19	69	30	58	65,5

Tabelle 4: Alter der Teilnehmenden zu Studienbeginn

Herangezogen wurde das Alter der Patient:innen bei Erstkontakt in der Klinik. Der jüngste Teilnehmer war ein Patient mit 19 Jahren, das Alters-Maximum eine Patientin mit 69 Jahren. Bildet man den Mittelwert, ergibt sich ein Durchschnittsalter von genau 48,47 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,79.

	M	W	Gesamt
Häufigkeit	10	7	17
Prozent	58,8	41,2	100

Tabelle 5: Geschlecht der Patient:innen

In Tabelle 5 ist das protokollierte Geschlecht der Patient:innen aufgelistet. Dabei konnte gezeigt werden, dass 58,8% der an AIP erkrankten Teilnehmer:innen männlich waren und 41,2% weiblich.

Angeführt in Tabelle 6 ist der Body-Mass-Index. Dieser konnte bei 10 Patient:innen in die Studie aufgenommen werden. Bei den restlichen Teilnehmer:innen wurde er nicht protokolliert, oder es war nicht möglich, diesen aus den zur Verfügung stehenden Daten zu errechnen.

Verwendet wurde der BMI, der bei Erstkontakt in der Ambulanz protokolliert oder errechnet werden konnte.

Der Body-Mass-Index zeigte einen Durchschnitt von gerundet 24 kg/m². Den niedrigsten BMI mit 19,7 zeigte eine 67 Jahre alte Patientin mit einer Typ 1 AIP. Das Maximum ein 60-jähriger Patient mit einem an eine Adipositas grenzenden BMI von 29,5.

Gültig	Fehlend	M	Md	Sd	Min	Max	Perzentile		
							25	50	75
10	7	23,9	22,7	3,9	19,7	29,5	20,4	22,7	29,1

Tabelle 6: BMI der Patient:innen

Der BMI-Durchschnitt kann mit einem Mittelwert von 23,9 angegeben werden. Dazu kommt eine Standardabweichung von 3,9. Der Median nähert sich mit einem Wert von 22,7 dem Mittelwert stark an.

3.2. Pankreasbezogene Daten

Um einen Rückschluss auf die angewandten HISORT-Kriterien und weitere AIP-spezifische Informationen machen zu können, wurden neben den soziodemographischen auch pankreasbezogene Daten erhoben.

Jene bestehen neben den gängigen HISORT-Parametern aus der Klassifikation der AIP und durchgeführten Operationen, mit besonderer Hinsicht auf Operationen aus falschem diagnostischem Verdacht.

Wie oben bereits hervorgeht, ist kürzlich ein dritter AIP-Typ bekannt geworden. Dieser konnte aufgrund seiner derzeit noch dünnen Forschungslage und daher schwierigen Diagnostik und Dokumentation nicht berücksichtigt werden. Angeführt werden daher alle Patient:innen bei denen mit Sicherheit eine Typ 1 AIP, Typ 2 AIP oder eine AIP unbekannter Klassifikation festgestellt werden konnten.

	Nicht angeführt	Typ 1	Typ 2	Gesamt
Häufigkeit	9	4	4	17
Prozent	52,9	23,5	23,5	100

Tabelle 7: Klassifikation AIP

Sowohl die Typ 1 als auch die Typ 2 Autoimmunpankreatitis konnten viermal in der Stichprobe festgestellt werden und zeigen somit keine Differenz in der Häufigkeit. Bei über 50% der AIP war die Klassifikation nicht dokumentiert oder konnte nicht erhoben werden.

Die Klinik einer AIP kann der Symptomatik eines Pankreaskarzinoms stark ähneln und ist diagnostisch schwer zu unterscheiden. Eine wichtige Kernfrage dieser Studie war demnach, ob beziehungsweise wie viele der Patient:innen aus falschem diagnostischen Verdacht eine Operation erhielten.

	Keine OP	OP	Gesamt
Häufigkeit	11	6	17
Prozent	64,7	35,3	100,0
Gültige Prozente	64,7	35,3	100,0
Kumulierte Prozente	64,7	100,0	

Tabelle 8: Durchgeführte Operation

Angeführt in Tabelle 8 sind alle Patient:innen, die, egal aus welchem Grund, eine Operation an ihrer Bauchspeicheldrüse erhalten haben. Dies traf auf 35,3% der Teilnehmenden zu. Welche Operationen durchgeführt wurden, ist Teil der Diskussion.

In Tabelle 9 ist ein weiterer Parameter der HISORT-Kriterien angeführt. Unterteilt wurde die Histologie des Pankreas der Patient:innen in auffällig, unauffällig, unklar und nicht durchgeführt. Ersteres traf bei sechs (35,3%) der Teilnehmenden zu. Die Kriterien für eine auffällige Histologie in Bezug auf eine AIP werden in der Tabelle der HISORT-Kriterien angeführt.

Zweimal konnten unauffällige und einmal ein unklarer Befund festgestellt werden.

Bei 8 Patient:innen wurde keine Histologie durchgeführt oder konnte nicht aus den vorhandenen Daten erhoben werden.

	Nicht durchgeführt	Unauffällig	Auffällig	Unklar	Gesamt
Häufigkeit	8	2	6	1	17
Prozent	47,1	11,8	35,3	5,9	100,0
Gültige Prozente	47,1	11,8	35,3	5,9	100,0
Kumulierte Prozente	47,1	58,8	94,1	100,0	

Tabelle 9: Histologie

Zur diagnostischen Bildgebung des Pankreas zählen in Bezug auf eine AIP die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie. Diese wurden bei allen Teilnehmenden der Stichprobe

durchgeführt. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, ergab sich bei über 76% eine auffällige Bildgebung hinsichtlich einer AIP. Viermal konnte ein unauffälliger Befund beobachtet werden.

	Unauffällig	Auffällig	Gesamt
Häufigkeit	4	13	17
Prozent	23,5	76,5	100
Gültige Prozente	23,5	76,5	100
Kumulierte Prozente	23,5	100	

Tabelle 10: Bildgebung

Bei 7 von 17 Patient:innen (41,2%) konnten extrapankreatische Manifestationen diagnostiziert werden. Bei den restlichen 10 Teilnehmenden beschränkte sich die Inflammation auf die Bauchspeicheldrüse.

	Nein	Ja	Gesamt
Häufigkeit	10	7	17
Prozent	58,8	41,2	100
Gültige Prozente	58,8	41,2	100
Kumulierte Prozente	58,8	100	

Tabelle 11: Extrapankreatische Manifestationen

Ein essenzieller Bestandteil der Diagnosestellung einer Autoimmunpankreatitis ist ein positives Ansprechen auf eine initiale Steroidtherapie. Das war bei allen Patient:innen der Fall, bei denen eine Steroidtherapie in der Datensammlung erhoben werden konnte (Tabelle 12). Lediglich bei knapp 30% wurde keine Probetherapie durchgeführt oder konnte nicht aus den Daten nachvollzogen werden.

	Nicht erfasst	Positives Ansprechen	Gesamt
Häufigkeit	5	12	17
Prozent	29,4	70,6	100
Gültige Prozente	29,4	70,6	100
Kumulierte Prozente	29,4	100	

Tabelle 12: Ansprechen auf Steroide

In Tabelle 13 sind die im ersten abgenommenen Labor registrierten IgG4 Werte aufgelistet. Bei der AIP handelt es sich teilweise (Typ 1) um eine IgG4-assoziierte Erkrankung. Hohe Werte dieser Immunglobuline sprechen für eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Autoimmunpankreatitis. Es fanden sich ein Minimum von 4,1 mg/dl und ein maximaler Wert von 1170 mg/dl. Der Durchschnitt

der IgG4 Spiegel liegt bei rund 283 mg/dl mit einer Standardabweichung von 342,1. Bei drei Patient:innen wurden keine IgG4 Werte bestimmt oder konnten aus den Daten nicht erhoben werden. Der vom Labor angegebene Grenzwert der IgG4-Konzentration lag bei 200 mg/dl. Acht (47%) von 17 Patient:innen lagen auf oder über diesem Wert.

Gültig	Fehlend	M	Md	Sd	Min	Max	Perzentile		
							25	50	75
14	3	282,9	165,5	342,1	4,1	1170	69,4	165,5	372

Tabelle 13: IgG4 Serumwerte in mg/dl

3.3. HISORT-Kriterien

In diesem Absatz soll gezeigt werden, welche Parameter der HISORT-Kriterien bei den Patient:innen der Stichprobe erhoben wurden und wie konsequent sie angewandt wurden.

In der Datenerhebungstabelle sind alle Parameter der gängigen HISORT-Kriterien enthalten: Histologie, Bildgebung, IgG4 Serumwerte, extrapancreatische Manifestationen und ein Ansprechen auf eine Steroidtherapie.

Bei sechs Patient:innen wurden alle fünf Parameter erhoben. Bei sieben Teilnehmenden vier Parameter und bei drei weiteren nur drei. Bei einem Patient:innen konnten nur zwei von fünf Parametern erhoben werden. Es ergibt sich ein Durchschnitt von 4,05 Parameter der HISORT-Kriterien pro Patient:in.

Der mit Abstand am häufigsten weggelassene Parameter war die Histologie des Pankreas. Diese wurde achtmal nicht durchgeführt, was rund 47% der Teilnehmenden entspricht.

Das Messen einer Reaktion auf eine Steroidtherapie ist ein wichtiger Bestandteil in der AIP-Diagnostik. Im Patient:innenpool der Studie wurde dieser Parameter fünfmal (29,4%) nicht durchgeführt.

Die IgG4 Serumwerte wurden bei drei Teilnehmenden nicht abgenommen oder konnten den vorliegenden Daten nicht entnommen werden. Das entspricht 17,6%.

Eine Bildgebung (mittels CT, MRT oder MRCP) wurde bei allen Patient:innen durchgeführt.

Eine Operation erhielten auch Patient:innen trotz hoher IgG4 Serumwerte, auffälliger Histologie oder positivem Steroidansprechen, nie jedoch aus einem falschen diagnostischen Verdacht, wie beispielsweise eines Pankreaskarzinoms. Die erhobenen Parameter wurden demnach immer richtig beachtet.

4. Diskussion

Aktuelle Leitlinien empfehlen die Anwendung der HISORt-Kriterien bei der Diagnosestellung einer Autoimmunpankreatitis. Es handelt sich um eine seltene autoimmunbedingte Krankheit, welche durch eine meist unspezifische Klinik und zahlreiche Differenzialdiagnosen schwer zu diagnostizieren ist. Umso wichtiger ist ein vorgegebener Leitfaden zur Optimierung der Vorgangsweise. (3,4,6,7)

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, wie sich der/die typische AIP-Patient:in in Bezug auf Alter, BMI, etc. präsentiert, welche und wie viele Parameter der HISORt-Kriterien angewandt wurden und ob Operationen des Pankreas aus falschem diagnostischen Verdacht vermeidbar gewesen wären.

In der Literatur wird häufig die Ähnlichkeit der Klinik einer AIP und eines Pankreaskarzinoms erwähnt. Die Schwierigkeit, diese zwei Pathologien in der Diagnostik zu unterscheiden, scheint nicht selten eine Herausforderung darzustellen. Dennoch ist eine rasche Differenzierung der Krankheiten unglaublich wichtig, nicht zuletzt aufgrund des kleinen Zeitfensters für eine erfolgreiche Therapie des Pankreaskarzinoms. (9,76,77)

In der Stichprobe dieser Studie fanden sich sechs Patient:innen mit einer Operation an der Bauchspeicheldrüse. Vier davon waren weiblich und nur zwei männlich, obwohl insgesamt das männliche Geschlecht mit 58,8% dominierte.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass Operationen aus einem falschen diagnostischen Verdacht möglich sind, in der Praxis jedoch selten vorkommen. Als Gründe können die modernen technischen Möglichkeiten, sowie Erfahrung und strenge Leitlinien in der Diagnostik angegeben werden.

Wie aus der Literatur hervorgeht, werden im asiatischen Raum überwiegend Typ 1 AIP diagnostiziert. In Europa stößt man bei etwa einem Drittel der Patient:innen auf den Typ 2, in unserer Serie zu 50%. (9) Nicht außer Acht zu lassen ist jedoch, dass bei neun Patient:innen kein bestimmter Typ beschrieben wurde. Eine nachträgliche Auswertung dieser Fälle würde sich schwierig gestalten, könnte aber zu einer deutlichen Verschiebung der jetzigen Verteilung führen. Es ist ebenfalls möglich, dass sich zumindest eine Typ 3 AIP unter diesen Patient:innen befindet. Eine weitere Differenz zwischen Literatur und Studie zeigt sich in der Geschlechtsverteilung unter den Typ 1 AIP. Wo sich in den Ergebnissen der Studie keine Differenzen zwischen Patientinnen und Patienten mit Typ 1 zeigen, wird in der Literatur eine eindeutige Mehrheit auf männlicher Seite beschrieben. (5,9)

Betrachtet man das Alter der Patient:innen, decken sich die Ergebnisse der Studie mit denen der Literatur. Während bei der Typ 1 AIP überwiegend Männer mittleren bis höherem Alter betroffen sind, ist eine Typ 2 Klassifikation auch im jüngeren Alter möglich. (5,9)

Mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren liegen die Teilnehmenden mit Typ 1 genau am Übergang von mittlerem bis höherem Alter. Im Vergleich dazu zeigen Typ 2 Patient:innen der Studie ein deutlich niedrigeres Alter mit einem Minimum von erst 19 Jahren. Den Durchschnitt bildet ein Wert von 33,75, welcher jedoch von einem Ausreißer leicht nach oben verfälscht wird. Der Median bietet hier mit 27,5 Jahren ein genaueres Ergebnis.

Wirft man einen Blick in die Literatur, wird rasch klar, dass ein hoher Body-Mass-Index mit einem größeren Risiko für gastrointestinale Krankheiten einhergeht. (142) Die Rolle des BMI in Bezug auf die Autoimmunpankreatitis scheint in der Forschung eine untergeordnete Rolle zu spielen, da keine Information darüber gefunden werden konnte.

Um dennoch eine Aussage über den BMI bei AIP-Patient:innen machen zu können, wurde dieser in die Parametertabelle dieser Studie aufgenommen.

Es zeigt sich ein durchschnittlicher BMI von $22,75 \text{ kg/m}^2$ bei einem Minimum von $19,7 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $29,48 \text{ kg/m}^2$. Der Mittelwert entspricht der Norm.

Betrachtet man die Datenliste der Studie, fällt auf, dass die Histologie als Diagnostikparameter mit Abstand am häufigsten ausgelassen wurde. Bei acht (47%) der Patient:innen wurde keine Gewebeprobe entnommen und analysiert. Wirft man einen Blick in die Literatur, zeigt sich eine histologische Auswertung des Pankreas als ein nicht weniger wichtiger Teil der HISORt-Kriterien. Lymphoplasmatische Infiltrate können demnach ein essenzieller Hinweis auf eine AIP sein. (7,8) 35,3% der Teilnehmenden zeigten ein auffälliges, während lediglich 11,8% ein unauffälliges und 5,9% ein unklares histologisches Zustandsbild aufwiesen.

Hier stellt sich die Frage, ob die Histologie einen größeren Stellenwert in der AIP-Diagnostik erhalten sollte. Für eine signifikante Aussage wären jedoch eine größere Stichprobe und genauere statistische Verfahren notwendig.

Die HISORt-Kriterien empfehlen ausdrücklich die Verwendung von bildgebenden Verfahren zur Unterstützung der AIP-Diagnostik. Zum Einsatz kommen, neben bekannten Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie, auch spezielle Methoden wie die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie.

Nicht überraschend sind demnach die Ergebnisse der Bildgebung dieser Studie. Während bei nur 23,5% der Patient:innen ein unauffälliger Befund präsentiert werden konnte, zeigte sich bei den restlichen 76,5% eine eindeutig pathologische Bildgebung. Trotz der offensichtlichen Verteilung darf bei der endgültigen Diagnosestellung nicht auf die anderen HISORt-Kriterien vergessen

werden, da eine auffällige Bildgebung allein nicht als spezifisch für eine AIP gedeutet werden kann.

Bei der Autoimmunpankreatitis Typ 1 handelt es sich um eine IgG4-assoziierte Krankheit. Ein Blick auf die IgG4 Serumwerte der Patient:innen ist daher laut Literatur und Leitlinien obligat. (116) Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, fällt sofort eine starke Streuung der IgG4 Werte der Teilnehmenden auf. Mit einem Minimum 4,1 mg/dl von und einem Maximum 1170 mg/dl zeigt sich eine deutliche Streuung. Zwei Ausreißer verfälschen den Mittelwert von 282,96 mg/dl nach oben. Aussagekräftiger ist der Median, der einen Wert von 165,5 mg/dl aufweist. 47% der Patient:innen mit gemessenem IgG4 Spiegel, lagen über dem Cut-off-Wert unseres Labors von 200mg/dl. Durch die große und zufällig verteilt scheinende Differenz kann keine aussagekräftige Antwort gemacht werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der extrapankreatischen Manifestationen, fällt nur eine geringe Differenz zwischen den Teilnehmenden mit und jenen ohne Beteiligung anderer Organe auf.

Einen an Wichtigkeit kaum zu übertreffenden Diagnostik-Parameter bildet das Ansprechen auf eine Steroid-Probetherapie. Ein positiver Steroidversuch kann als deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer AIP gedeutet werden. (29,129)

Nicht überraschend ist demnach, dass bei allen Patient:innen der Studie, denen eine solche Probetherapie verabreicht wurde, ein positives Ansprechen beobachtet werden konnte, gemessen anhand der klinischen Präsentation der Patient:innen, dem Tumormarker CA 19-9 und dem Verlauf der Bildgebung. Bei 29,4% der Teilnehmenden wurde keine Steroidprobetherapie durchgeführt. Ein theoretisches Ansprechen dieser Patient:innen kann durch Betrachtung der restlichen Daten zwar vermutet, aber nicht mit Sicherheit behauptet werden.

4.1. Limitierungen

Durch die retrospektive Natur sind missing values unvermeidlich und aufgrund des geringen Stichprobenumfang verlieren die Resultate der Studie an Signifikanz.

Es können beschreibende Ergebnisse, jedoch keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen gestellt werden.

4.2. Ausblick

Prospektive Studien mit umfangreichen Stichproben wären notwendig, um signifikante Aussagen über eine korrekte und gesundheitsökonomisch sinnvolle Verwendung der HISORT-Kriterien machen zu können.

5. Konklusion

Die Studienergebnisse zeigen, dass trotz genauer und aufwendiger Anwendung der HISORT-Kriterien Operationen aus falschem Verdacht möglich sind. Es handelt sich dabei um seltene, aber definitiv mögliche Ausnahmen.

Nur ein Teilnehmer erhielt eine Operation, unter anderem aus malignem Verdacht, obwohl er schlussendlich mit einer AIP diagnostiziert wurde. Alle HISORT-Kriterien wurden bei ihm angewandt. Es lässt sich kein Vergleich zwischen operierten und nicht-operierten Patient:innen ziehen. Ungeachtet dessen zeigt dieses Beispiel, dass trotz vollständiger Diagnostik eine 100%ige Diagnosestellung nicht immer möglich ist.

Die Anwendung der HISORT-Kriterien zeigt im Ordensklinikum Linz einen großen Stellenwert in der AIP-Diagnostik. Durchschnittlich wurden 4 der 5 Kriterien erhoben. Den Daten nach zu beurteilen, konnte die Diagnose, bis auf eine Ausnahme, rasch und sicher gestellt werden. Dabei ist im Hinterkopf zu behalten, dass es sich um eine seltene Krankheit mit unspezifischen Symptomen handelt, die sich bis dato durch eine dünne Forschungslage präsentiert.

Beim Vergleichen der Studienergebnisse decken sich die meisten soziodemographischen und pankreasbezogene Daten mit denen der Literatur. Resultate beim Alter, bei extrapankreatischen Manifestationen, bei Steroidansprechen als auch die Befunde der Histologie und Bildgebung gleichen der bisherigen Forschung.

Lediglich die Ergebnisse der IgG4 Serumwerte scheinen nicht immer, wie in der Literatur angegeben, erhöht zu sein. Typ 1 AIP, welche zu den IgG4-assoziierten Krankheiten gezählt werden, wiesen, ebenso wie Typ 2 AIP, teils niedrige IgG4 Spiegel auf. Weitere prospektive Studien mit spezifischen statistischen Verfahren und einer höheren Fallzahl wären notwendig, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
AIP	Autoimmunpankreatitis
Bzw.	Beziehungsweise
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
Etc.	Et cetera
Abb.	Abbildung
LPSP	Lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis
IDCP	Idiopathic duct-centric pancreatitis
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
ACH	Acetylcholin
Ca.	Circa
HISORT	Histologie, Bildgebung, Serologie, weitere Organmanifestation, Therapieansprechen
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ERP	Endoskopische Retrograde Pankreatikographie
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
FDG-PET	Positronenemissionstomographie mit 18F- Flouresoxyglukose
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
FNA	Feinnadelaspiration
IgG	Immunglobulin G
ANA	Anti-Nukleärer-Antikörper
RF	Rheumafaktor
HPF	High Power Field
IAP	Intraabdomineller Druck
OOI	Other Organ Involvement
BMI	Body-Mass-Index

M	Männlich
W	Weiblich
Md	Median
M	Mittelwert
Sd	Standardabweichung
Min	Minimum
Max	Maximum

7. Literaturverzeichnis

1. Zandieh I. Autoimmune pancreatitis. A review. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6327.
2. Kalaitzakis E, Webster GJM. Review article. autoimmune pancreatitis - management of an emerging disease: Review: management of autoimmune pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Februar 2011;33(3):291–303.
3. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, u. a. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. August 2006;4(8):1010–6; quiz 934.
4. Chari ST, Longnecker DS, Klöppel G. The diagnosis of autoimmune pancreatitis. a Western perspective. *Pancreas*. November 2009;38(8):846–8.
5. Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):82.
6. Senosiain Lalastra C, Foruny Olcina JR. Pancreatitis autoimmune. *Gastroenterol Hepatol*. November 2015;38(9):549–55.
7. Zhao YX, Lü H. Autoimmune Pancreatitis: Typing, Diagnosis, and Treatment. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 20. Dezember 2016;38(6):731–4.
8. <https://www.klinikum-dresden.de/ach/Schwerpunkte/Multidisziplinäres+Zentrum+für+Pankreaserkrankungen/Chronische+Pankreatitis/Autoimmune+chronische+Pankreatitis.html>. In. (letzter Aufruf online: 27.11.2022)
9. Beyer G, Ribback S, Krüger PC, Lerch M, Mayerle J. Autoimmunpankreatitis. *Gastroenterol Up2date*. 20. September 2012;08(03):199–217.
10. Anderhuber, F. (2012): *Waldeyer Anatomie des Menschen*; 19. Auflage. De Gruyter.
11. Paulsen, F. (2010): *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen, Innere Organe*; 23. Auflage. Elsevier.
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Bauchspeicheldrüse (Pancreas). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2009.
13. https://www.uptodate.com/contents/exocrine-pancreatic-insufficiency?search=exocrine%20function%20of%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#subscribeMessage. (letzter Aufruf online: 15.05.2023)
14. Behrends, J. (2016): *Duale Reihe Physiologie*; 3. Auflage. Thieme.
15. Hansen L, Holst JJ. The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodeno-ileal loop? *Regul Pept*. 31. Dezember 2002;110(1):39–45.
16. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Ghrelin Attenuates the Inhibitory Effects of Glucagon-Like Peptide-1 and Peptide YY(3-36) on Food Intake and Gastric Emptying in Rats. *Diabetes*. 1. November 2006;55(11):3038–46.
17. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, u. a. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*. Januar 1999;44(1):81–6.
18. Löhr JM, Verbeke C, Haas SL. Autoimmunpankreatitis: Diagnostik und Therapie. *Gastroenterol*. November 2012;7(6):493–506.
19. Zen Y. Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Consensus and Controversies. *Gut Liver [Internet]*. 21. Oktober 2021
20. Okamoto A, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. Recent Updates on the Relationship between Cancer and Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med*. 1. Juni 2019;58(11):1533–9.

21. Sayed Ahmed A, Abreo M, Thomas A, Chari ST. Type 3 autoimmune pancreatitis (immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis). *Curr Opin Gastroenterol*. September 2022;38(5):516–20.
22. Wang L, Zhang P, Zhang X, Lin W, Tang H, Li J, u. a. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. *Rheumatology*. 1. Mai 2019;58(5):820–30.
23. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Ganesh G, u. a. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 2019;143(2):736-745.e6.
24. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, u. a. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 8. August 2018;10(453):eaq0997.
25. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, Erken R, Oude Elferink RP, Burgering B, u. a. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut*. April 2018;67(4):728–35.
26. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:315–47.
27. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. März 2011;46(3):277–88.
28. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, u. a. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. September 2012;25(9):1181–92.
29. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, u. a. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. Juli 2010;139(1):140–8; quiz e12-13.
30. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 9. Februar 2012;366(6):539–51.
31. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. Januar 2011;23(1):57–66.
32. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev*. Juli 2010;9(9):591–4.
33. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. Feb 9 2012;366(6):539-551.
34. Fagenholz PJ, Castillo CFD, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol*. Juli 2007;17(7):491.e1-491.e8.
35. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*. November 2006;33(4):323–30.
36. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):45–63.
37. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. November 2001;46(11):2470–4.
38. Diehl AK, Holleman DR, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med*. 11. August 1997;157(15):1674–8.
39. Bilderarchiv Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Linz - Prof. Dr. Rainer Schöfl.
40. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*. Juni 2002;223(3):603–13.
41. Štimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, u. a. The Role of Nonenhanced Magnetic Resonance Imaging in the Early Assessment of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Mai 2007;102(5):997–1004.
42. Malka D, Rosa-Hézode I. [Positive and etiological diagnosis of acute pancreatitis]. *Gastroenterol Clin Biol*. Januar 2001;25(1 Suppl):1S153-168.

43. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, u. a. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. Januar 2013;62(1):102–11.
44. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. Dezember 1990;19(4):783–91.
45. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. Januar 2003;36(1):54–62.
46. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic Variants Associated With Increased Plasma Levels of Triglycerides, via Effects on the Lipoprotein Lipase Pathway, Increase Risk of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. August 2021;19(8):1652-1660.e6.
47. Kelly TR. Relationship of Hyperparathyroidism to Pancreatitis. *Arch Surg*. 1. August 1968;97(2):267.
48. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Juni 2007;5(6):648–61; quiz 644.
49. Simpson WF, Adams DB, Metcalf JS, Anderson MC. Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors presenting as pancreatitis: report of four cases. *Pancreas*. 1988;3(2):223–31.
50. Robertson JF, Imrie CW. Acute pancreatitis associated with carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg*. Mai 1987;74(5):395–7.
51. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, u. a. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 8. November 2001;345(19):1368–77.
52. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, u. a. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2011;106(10):1843–50.
53. De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg*. Juni 2009;33(6):1128–33.
54. Lim CLL, Lee W, Liew YX, Tang SSL, Chlebicki MP, Kwa ALH. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. März 2015;19(3):480–91.
55. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 21. Januar 2012;18(3):279–84.
56. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. September 2017;33(5):396–403.
57. Ahmed SA, Wray C, Rilo HL, et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. *Curr Probl Surg*. 2006;43(3):127–238.
58. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998;115(3):765–776.
59. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1132–1140.
60. Seno T, Harada H, Ochi K, et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):2002–2005.
61. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2000;62(1):164–174.
62. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(8):1143–1162.

63. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682–707.
64. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon*. 2014;60(12):530–550.
65. Schneider A, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(3):347–363.
66. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2006;33(3):221–227.
67. Chase CW, Barker DE, Russell WL, Burns RP. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. *Am Surg*. 1996;62(12):1028–1033.
68. Somogyi L, Ross SO, Cintron M, Toskes PP. Comparison of biologic porcine secretin, synthetic porcine secretin, and synthetic human secretin in pancreatic function testing. *Pancreas*. 2003;27(3):230–234.
69. Ketwaroo G, Brown A, Young B, et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1360–1366.
70. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boer-meester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3820–3844.
71. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1679–1688.
72. D’Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2014;16(6):512–521.
73. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):196–197.
74. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. Januar 2022;72(1):7–33.
75. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, u. a. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2019;4(12):934–47.
76. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. November 2018;68(6):394–424.
77. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, u. a. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juli 2012;23(7):1880–8.
78. Fontham ETH, Correr P. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin N Am* 1989; 69: 551–67.
79. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, u. a. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Res*. 1. April 2004;64(7):2634–8.
80. Lowenfels A, Maisonneuve P, Whitcomb D. RISK FACTORS FOR CANCER IN HEREDITARY PANCREATITIS. *Med Clin North Am*. 1. Mai 2000;84(3):565–73.
81. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, u. a. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. März 2004;2(3):252–61.
82. Reznick RH, Staphens DH. The staging of pancreatic adeno- carcinoma. *Clin Radiol* 1993; 47: 373–81.

83. Warshaw AL, Swanson RS. Pancreatic cancer in 1988. Possibilities and probabilities. *Ann Surg* 1988; 208: 541-53.
84. Unger K, Mehta KY, Kaur P, Wang Y, Menon SS, Jain SK, u. a. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 1. Mai 2018;9(33):23078–90.
85. Freeney PC, Traverso W, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165:600-6.
86. De La Cruz MSD, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician*. 15. April 2014;89(8):626–32.
87. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. Januar 2018;68(1):7–30.
88. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg*. Dezember 1995;181(6):483–503.
89. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, u. a. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. April 2011;40(3):352–8.
90. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, u. a. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut*. Dezember 2008;57(12):1704–12.
91. Matsubayashi H, Imai K, Kusumoto K, Ono H. Suspected autoimmune pancreatitis--an indication for steroid treatment? *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. Juli 2010;42(7):525–6.
92. Matsubayashi H, Furukawa H, Uesaka K, Sasaki K, Ono H, Hruban RH. Autoimmune pancreatitis accompanied by cholecystitis, periaortitis and pseudotumors of the liver. *Case Rep Gastroenterol*. 24. Mai 2008;2(2):155–61.
93. Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A, Shimura K, Shimura H, Itobayashi E, u. a. Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14. Februar 2005;11(6):922–5.
94. Matsubayashi H, Iwai T, Matsui T, Wada T, Kawata N, Ito H, u. a. Pancreatic cystic lesions with atypical steroid response should be carefully managed in cases of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. Januar 2016;31(1):270–6.
95. Kamisawa T. MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(18):2919.
96. Agarwal KK, Jassal R, Browne A, Hossain M, Akhtar R. Autoimmune Pancreatitis Masquerading as Pancreatic Cancer: A Case Report and Literature Review. *Cureus [Internet]*. 4. Februar 2022 [zitiert 30. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/42156-autoimmune-pancreatitis-masquerading-as-pancreatic-cancer-a-case-report-and-literature-review>
97. Bodily KD, Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, u. a. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2009;192(2):431–7.
98. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. April 2002;55(4):494–9.
99. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, u. a. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*. 1. Mai 2011;60(5):666–70.
100. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, u. a. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. Mai 1998;170(5):1323–7.

101. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, u. a. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. November 2004;233(2):345–52.
102. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, u. a. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. November 2010;76(2):228–38.
103. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1323-7.
104. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, u. a. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):742–50.
105. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, u. a. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci*. Juli 1997;42(7):1458–68.
106. Kajiwara M, Kojima M, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, u. a. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):449–52.
107. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, u. a. Recurrent Attacks of Autoimmune Pancreatitis Result in Pancreatic Stone Formation. *Am J Gastroenterol*. Mai 2004;99(5):932–7.
108. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N, u. a. Autoimmune Pancreatitis and Complement Activation System. *Pancreas*. Januar 2006;32(1):16–21.
109. Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Dezember 2007;34(12):2088–95.
110. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, u. a. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol*. Februar 2008;43(2):144–51.
111. Sato M, Okumura T, Shioyama Y, Imura J. Extrapaneatic F-18 FDG accumulation in autoimmune pancreatitis. *Ann Nucl Med*. April 2008;22(3):215–9.
112. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, u. a. Hilar and Pancreatic Gallium-67 Accumulation is Characteristic Feature of Autoimmune Pancreatitis: *Pancreas*. Juli 2003;27(1):20–5.
113. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, u. a. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc*. März 2005;61(3):467–72.
114. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the international consensus diagnostic criteria. *Gastrointest Endosc* 2012;76:594-602.
115. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*. September 2013;62(9):1373–80.
116. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M, Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapaneatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. April 2010;45(4):355–69.
117. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, u. a. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. August 2007;102(8):1646–53.
118. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, u. a. Autoimmune-related pancreatitis

- is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. März 2000;118(3):573–81.
119. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008;43(6):409–18.
 120. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP J Pancreas*. 13. Januar 2005;6(1 Suppl):89–96.
 121. Matsubayashi H, Uesaka K, Kanemoto H, Asakura K, Kakushima N, Tanaka M, u. a. Soluble IL-2 receptor, a new marker for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. April 2012;41(3):493–6.
 122. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. Dezember 2006;41(12):1197–205.
 123. Matsubayashi H, Yoneyama M, Nanri K, Sugimoto S, Shinjo K, Kakushima N, u. a. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. Dezember 2013;45(12):1034–40.
 124. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, u. a. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. November 2009;58(11):1504–7.
 125. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, Balderas RS, Anhalt GJ, Labib RS, u. a. The Pathogenic Effect of IgG4 Autoantibodies in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *N Engl J Med*. Juni 1989;320(22):1463–9.
 126. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, u. a. Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange. *Science*. 14. September 2007;317(5844):1554–7.
 127. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, u. a. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. November 2009;38(8):849–66.
 128. O'Reilly DA, Malde DJ, Duncan T, Rao M, Filobos R. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(2):71.
 129. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1301.
 130. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140-8.
 131. Witkiewicz AK, Kennedy EP, Kenneyon L, Yeo CJ, Hruban RH. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: Case report and review of the literature. *Hum Pathol* 2008;39:1548-51.
 132. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M, Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. Mai 2010;45(5):471–7.
 133. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, u. a. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. August 2017;52(8):955–64.
 134. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M, Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471-7.
 135. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-15.
 136. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleeson FC, et al.

Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1947-53.

137. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: A long-term follow-up study of 73 Japanese patients. *Int J Rheumatol* 2013;2013:272595.
138. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62:1771-6.
139. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: Characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7 (11 Suppl):S18-22.
140. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-24.
141. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* 2012;47:553-60.
142. Khanna D, Peltzer C, Kahar P, Parmar MS. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus* [Internet]. 11. Februar 2022 [zitiert 15. Mai 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/84377-body-mass-index-bmi-a-screening-tool-analysis>

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Pankreas (12)	10
Abbildung 2: Biliärer Metallstent bei einem Verschlussikterus (39)	18
Abbildung 3: Vergrößertes Pankreas mit kapselartigem Rand (5)	23
Abbildung 4: "Wurstartige" Pankreas einer AIP (39)	24

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HISORT-Kriterien (128)	27
Tabelle 2: Japanische Konsensus Guidelines (128)	28
Tabelle 3: Internationale Konsensus Guidelines (89)	28
Tabelle 4: Alter der Teilnehmenden zu Studienbeginn	33
Tabelle 5: Geschlecht der Patient:innen	33
Tabelle 6: BMI der Patient:innen	34
Tabelle 7: Klassifikation AIP	34
Tabelle 8: Durchgeführte Operation	35
Tabelle 9: Histologie	35
Tabelle 10: Bildgebung	36
Tabelle 11: Extrapankreatische Manifestationen	36
Tabelle 12: Ansprechen auf Steroide	36
Tabelle 13: IgG4 Serumwerte in mg/dl	37