



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Retrospektive Studie zur Evaluation von radiologischen und serologischen
Besonderheiten bei Patienten mit resezierten Autoimmunpankreatitiden**

Tamara Kristina Appelt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir
2. Priv. - Doz. Dr. Fabian Karl Lohöfer

Die Dissertation wurde am 20.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2022 angenommen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Dissertation wurden der internationalen Fachöffentlichkeit im Rahmen des *European Pancreatic Club - EPC 06/2021* in Verona unter folgendem Titel präsentiert:

“Differences in clinical, serological and radiological features of resected and non-resected patients with autoimmune pancreatitis”

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Einleitung	8
2.1.	Chronische Pankreatitis	8
2.1.1.	Definition	8
2.1.2.	Epidemiologie und Ätiologie	8
2.1.3.	Symptomatik, Diagnostik und Therapie	9
2.1.4.	Prognose	13
2.2.	Autoimmunpankreatitis	13
2.2.1.	Definition	13
2.2.2.	Epidemiologie und Ätiologie	14
2.2.3.	Formen	15
2.2.4.	Symptomatik	17
2.2.5.	Diagnostik	18
2.2.6.	Therapie	25
2.2.7.	Prognose	26
2.2.8.	Differentialdiagnosen	27
2.3.	Pankreaskarzinom	29
2.3.1.	Definition	29
2.3.2.	Epidemiologie und Ätiologie	29
2.3.3.	Symptomatik, Diagnostik und Therapie	30
2.3.4.	Prognose	33
3.	Ziel der Dissertation	34
4.	Material und Methoden	36
3.1.	Patientenkollektiv	36

3.2. Parameter	38
3.3. Statistische Auswertung und Analyse.....	39
5. Ergebnisse	40
5.1. AIP-OP versus AIP-T	40
5.2. AIP-OP versus PDAC-CP	49
5.3. AIP-OP versus PDAC-T1/T2.....	54
6. Diskussion	60
7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	68
8. Quellenverzeichnis.....	69
9. Abbildungsverzeichnis	76
10. Tabellenverzeichnis	77
11. Lebenslauf	78
12. Danksagung.....	79

1. Abkürzungsverzeichnis

<i>AIP</i>	Autoimmunpankreatitis
<i>AIP-OP</i>	Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion
<i>AIP-T1/T2</i>	Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie
<i>ANA</i>	Antinukleäre Antikörper
<i>AP</i>	Alkalische Phosphatase
<i>CE-EUS</i>	Kontrastmittelverstärkte Endosonographie
<i>CED</i>	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
<i>CP</i>	Chronische Pankreatitis
<i>CT</i>	Computertomographie
<i>ERCP</i>	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
<i>ERP</i>	Endoskopischen retrograden Pankreatographie
<i>EUS</i>	Endosonographie
<i>EUS-FNA</i>	Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration
<i>FNA</i>	Feinnadelaspiration
<i>GEL</i>	Granulozytäre epitheliale Läsionen
<i>HPF</i>	High power field
<i>γ-GT</i>	Gamma-Glutamyltransferase
<i>ICDC</i>	International Consensus Diagnostic Criteria
<i>IDCP</i>	Idiopathic Duct Centric Pancreatitis
<i>IPMN</i>	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
<i>LPSP</i>	Lymphoplasmatic Sclerosing Pancreatitis
<i>MRCP</i>	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie
<i>MCN</i>	Muzinös-zystische Neoplasie

<i>PanIN</i>	Pankreatische intraepitheliale Neoplasien
<i>PC</i>	Pankreaskarzinom
<i>PDAC</i>	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
<i>PDAC-CP</i>	Duktales Adenokarzinom des Pankreas mit chronischer Pankreatitis
<i>PDAC T1/T2</i>	Duktales Adenokarzinom des Pankreas im Stadium T1/T2

2. Einleitung

2.1. Chronische Pankreatitis

2.1.1. Definition

Im Rahmen einer chronischen Pankreatitis (CP) kommt es zu einem progredienten entzündlichen und fibrotischen Umbau des Pankreasgewebes. Dies bedingt eine fortschreitende Beeinträchtigung sowohl der exokrinen als auch endokrinen Funktion (Hoffmeister et al. 2012).

Grundsätzlich kann die CP grob in drei Formen eingeteilt werden: chronisch-kalzifizierende Pankreatitis, chronisch-obstruktive Pankreatitis und steroid-responsive Pankreatitis (chronisch autoimmune Pankreatitis). Die Ätiologie und klinische Präsentation variieren dabei je nach Form (Majumder and Chari 2016).

2.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit liegt die Inzidenz der CP zwischen 4 -14 pro 100.000 Einwohner/Jahr (Jorge D Machiacado 2017). Die Prävalenz beträgt je nach Region etwa 36-41 pro 100.000 Einwohner/Jahr (Yadav et al. 2011; Hirota et al. 2012). Die Autoimmunpankreatitis (AIP) oder steroid-responsive Pankreatitis stellt hierbei mit einer Inzidenz von etwa 2% eine seltene Unterform der CP dar (Kamisawa et al. 2010). Es handelt sich hierbei um eine noch relativ neue Krankheitsentität. 1995 wurde die AIP erstmals als eigenständiges Krankheitsbild definiert (Yoshida et al. 1995).

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer CP wird ein chronischer Alkoholabusus angesehen. Fünf oder mehr „Drinks“ pro Tag erhöhen hierbei das Risiko deutlich (Yadav and Whitcomb 2010). Nach einer alkoholinduzierten Episode einer akuten Pankreatitis und weiterhin unverändertem Trinkverhalten beträgt der prozentuale Anteil für eine Progression in Richtung einer CP bis zu 41% (Takeyama 2009). Neben dem Alkoholkonsum stellt auch der oft koexistente Nikotinabusus einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten und die Progression einer CP dar. Nikotin schädigt die Azinuszellen, erhöht die intrazelluläre Calciumfreisetzung und beeinträchtigt die Blutversorgung des Pankreas. Im Gegensatz zu Nichtrauchern ist bei Nikotinabusus das Risiko für

die Entwicklung einer CP doppelt so hoch (Ye et al. 2015). Die Effekte von Alkohol- und Nikotinkonsum potenzieren sich hierbei gegenseitig (Yadav and Whitcomb 2010; Yadav et al. 2010).

Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle. Mutationen im kationischen Trypsinogen (PRSS1), im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), im Chymotrypsinogen C (CTRC) und im Serinprotease-Inhibitor (SPINK1) sind mit der CP assoziiert (Whitcomb et al. 1996; Sharer et al. 1998; Schneider et al. 2004; Rosendahl et al. 2008). Zudem können auch Obstruktionen und Verletzungen des Gallen- und Pankreasganges, ein Pankreas divisum oder Tumoren Ausgangspunkte für eine chronische Inflammation darstellen (Braganza et al. 2011).

2.1.3. Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Klinisch leiden die betroffenen Patienten unter abdominalen Schmerzen mit teils Ausstrahlung in den Rücken, Übelkeit und Erbrechen, rezidivierenden akuten Pankreatitiden und einer fortschreitenden exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz (Braganza et al. 2011). In 80-90% der Fälle präsentieren sich Patienten mit einer CP jedoch erstmalig mit abdominalen Schmerzen, die zur Hospitalisierung führen. Ursächlich hierfür können Obstruktionen durch Gallensteine und Stenosen oder eine fortschreitende Fibrose des Gewebes sein. Durch den inflammatorischen Prozess kann in Folge auch eine Affektion des Nervensystems mit einer persistierenden Schmerzsymptomatik auftreten (Goulden 2013). Bis heute kontrovers diskutiert wird, ob es mit einem fortschreitenden „Ausbrennen“ des Pankreas zu einer Abnahme der Schmerzsymptomatik kommt (Poulsen et al. 2013). Ammann et al. hatte 1984 festgestellt, dass sich die Schmerzen bei der Mehrheit der CP-Patienten, insbesondere bei denen mit einer alkoholisch bedingten kalzifizierenden Pankreatitis, über die Zeit besserten (Ammann et al. 1984). 2011 zeigten Mullady et. al jedoch in einer prospektiven Kohortenstudie mit 540 CP-Patienten, dass die Erkrankungsdauer nicht mit der Stärke und Häufigkeit der Schmerzen korrelierte (Mullady et al. 2011).

Unumstritten kommt es jedoch im Erkrankungsverlauf zu einer zunehmenden exo- und endokrinen Dysfunktion des Pankreas. Durch die exokrine Pankreasinsuffizienz tritt eine Malabsorption von

Fetten, mit oftmals begleitenden Steatorrhoen, auf. Hierdurch können Vitaminmangelzustände, insbesondere der Vitamine D und E, auftreten. Eine Malabsorption tritt jedoch erst bei einer Reduktion der Lipasesekretion von mehr als 90-95% auf (Mayerle et al. 2013; DiMagno, Go, and Summerskill 1973). Die endokrine Pankreasinsuffizienz führt dagegen zunächst zu einer Glukosetoleranzstörung und im Verlauf zu einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 3c (Braganza, Lee et al. 2011). Im Unterschied zu einem Diabetes mellitus Typ 2 sind hier auch die α -Zellen des Pankreas und somit die Glukagon-Synthese mitbetroffen. Hierdurch besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko (Lew, Afghani, and Pandol 2017).

Auch kann es im weiteren Verlauf der CP zur Ausbildung von charakteristischen Komplikationen, wie beispielsweise Pseudozysten, Pankreasgangstenosen, Duodenalstenosen, Gefäßkomplikationen, oder einer Gallenwegskompression kommen (Hoffmeister et al. 2012).

Die Diagnosestellung stellt insbesondere in frühen Stadien, aufgrund der unspezifischen Beschwerden und oftmals noch nicht sichtbarer morphologischer Veränderungen, eine Herausforderung dar. Bisher fehlt es an sensitiven Serumparametern oder Biomarkern (Kleeff et al. 2017). Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt bei Alkoholikern im Durchschnitt 30-55 Monate, bei Nicht-Alkoholikern sogar bis zu 81 Monate (Kleeff et al. 2017).

Bei Affektion der Gallenwegssysteme können die alkalische Phosphatase, die Transaminasen oder das Bilirubin erhöht sein (Mergener and Baillie 1997). Bei einer akuten Pankreatitis oder akuten Schüben einer CP sind der Nachweis erhöhter Serumkonzentration der Pankreasenzyme, insbesondere jedoch der Lipase, zur Diagnosefindung etabliert. Mehrere Studien beschreiben jedoch auch in bis zu 50% der Patienten mit einer CP eine Veränderung der Serumspiegel der Pankreasenzyme. Es wird von erniedrigten Konzentrationen der Lipase, als auch der Amylase berichtet (Kwon et al. 2019).

Eine Quantifizierung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist beispielsweise über Messungen von Trypsinogen im Serum möglich. Im klinischen Alltag gehört dies jedoch nicht zur Routinediagnostik und stellt einen Kostenfaktor dar. Auch können mit Bestimmung der Elastase, der

Chymotrypsinaktivität oder dem Fettanteil im Stuhl, Aussagen über eine mögliche exokrine Pankreasinsuffizienz getroffen werden. Diese Tests sind jedoch insbesondere bei nur milder exokriner Insuffizienz wenig sensitiv und zum Teil zeitintensiv (Hart and Conwell 2015; Kleeff et al. 2017).

Hinsichtlich der Bildgebung stehen unterschiedliche Modalitäten, wie beispielsweise die Abdomensonographie, die Computertomographie (CT), der endoskopische Ultraschall (EUS) und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie/Magnet-Resonance-Imaging (MRCP/MRI) zur Verfügung (Ahmad Anaizi 2017). Die Endoskopische-Retrograde-Cholangiopankreatikographie (ERCP) als invasives diagnostisches Mittel wird dagegen nicht mehr empfohlen. Zwar ist die ERCP sensitiv hinsichtlich der Detektion von Veränderungen des Pankreasgangsystems, jedoch ist die Aussagekraft dieser zum einen abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und zum anderen birgt sie aufgrund der Invasivität postinterventionelle Risiken, wie beispielsweise die Post-ERCP-Pankreatitis (Ahmad Anaizi 2017; Lohr et al. 2017).

Für die Diagnosestellung einer CP stellen sowohl der EUS, das MRI, als auch das CT die Mittel der Wahl dar. Klassischerweise präsentiert sich eine CP in der Bildgebung mit Pankreaskalzifikationen, einer Pankreasatrophie, Pseudozysten sowie Unregelmäßigkeiten im Bereich des Pankreasgangsystems. Für die Detektion von Pankreaskalzifikationen ist das CT am besten geeignet (Lohr et al. 2017). Der Vorteil der MRCP/MRI gegenüber des CT liegt in der fehlenden Strahlenexposition und einer Darstellung von Veränderungen sowohl des Parenchyms, als auch des Gangsystems. Das EUS kann dagegen bereits kleinere morphologische Veränderungen detektieren und bereits in Frühstadien der CP zur Anwendung kommen. Im Vergleich zu den anderen Bildgebungsmodalitäten hat das EUS die höchste Sensitivität für die Diagnosestellung einer CP (Lew, Afghani, and Pandol 2017; Lohr et al. 2017).

Therapeutisch steht bei der CP insbesondere die Schmerzkontrolle im Vordergrund. Patienten mit einer CP beschreiben einen viszeralen Schmerz mit teils neuropathischen Komponenten (Goulden 2013). Pankreatische (Steine, Strikturen, entzündliche Raumforderungen) und extrapancreatische

(peptische Ulzera, gastrointestinale Tumoren) Komplikationen können zum individuellen Schmerzerleben beitragen. Erste Schritte bestehen in einer Lifestylemodifikation (Alkohol- und Nikotinkarenz, Diät) sowie einer bedarfsgerechten Analgesie nach dem WHO-Stufenschema. Hier wird in Stufe I bevorzugt Paracetamol eingesetzt. Tramadol wird ergänzend für Stufe II empfohlen. Ab Stufe III sind starke, orale Opioide in der kleinstmöglichen Anfangsdosis indiziert. Auch adjuvante Analgetika können eingesetzt werden (Lohr et al. 2017). Die Substitution von Pankreasenzymen wird beim Auftreten einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit Malabsorption und Steatorrhoen empfohlen, ob diese jedoch auch einen schmerzlindernden Effekt mit sich bringt ist umstritten (Lew, Afghani, and Pandol 2017).

Neben dieser Basismaßnahme stehen beim Versagen der konservativen Therapie auch invasive Optionen zur Verfügung. Endoskopische Verfahren können zur Verbesserung der Drainage im Bereich des Pankreasgangs eingesetzt werden. Bei schmerzgeplagten Patienten mit einem erweiterten Pankreashauptgang stellte die endoskopische Therapie, nach Scheitern konservativer Therapieoptionen, das Mittel der Wahl dar (Lohr et al. 2017). Operativ-dekompressive Maßnahmen blieben dagegen lange Patienten mit therapieresistenten Schmerzen vorbehalten. 2011 zeigte Cahen et al. jedoch, dass Patienten mit Pankreasgangobstruktionen hinsichtlich einer Schmerzreduktion von einer Initialtherapie mittels chirurgischer Intervention mehr profitierten, als von endoskopischen Maßnahmen (80% vs. 38%) (Cahen et al. 2011). Hinsichtlich der langfristigen Schmerzlinderung wird mittlerweile die operative Therapie der Endoskopischen als überlegen angesehen (Lohr et al. 2017). Das „ESCAPE-Trial“ untersucht aktuell in einer prospektiven Studie die Vorteile einer frühzeitigen operativen Therapie der CP bezüglich der Schmerzlinderung, der Lebensqualität und der Pankreasfunktion (Ahmed Ali et al. 2013). Ke et al. zeigte 2018, dass eine Operation im Frühstadium der CP, im Gegensatz zu Eingriffen bei bereits fortgeschrittener Erkrankung, zu einer effizienteren Schmerzreduktion und zu einer Erhaltung der exo- und endokrinen Pankreasfunktion beiträgt (Ke et al. 2018). In Anbetracht dieser Entwicklungen befindet sich das Therapieregime im Wandel.

Bei den chirurgischen Therapieoptionen wird grundsätzlich zwischen Resektionen und dekompressiven Drainage-Maßnahmen unterschieden. Zu den klassischen Resektionstechniken gehören die Partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation), die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (Berger-Operation) mit diversen Variationen, sowie die totale Pankreatektomie. Letztere ist jedoch Patienten im Endstadium der CP oder mit hereditärer Pankreatitis vorbehalten (Kleeff et al. 2017).

Neben den bereits erwähnten Maßnahmen zum Schmerzmanagement bestehen zudem die Möglichkeiten einer EUS-gestützten Plexus coeliacus Blockade, einer N. splanchnicus Blockade, einer Rückenmarkstimulation oder auch einer transkraniellen magnetischen Stimulation (Lohr et al. 2017)

2.1.4. Prognose

Die CP ist eine Erkrankung mit langjährigem Verlauf. Die Lebensqualität der Betroffenen ist deutlich eingeschränkt. 1984 postulierte Ammann et al. eine Mortalitätsrate von fast 50% 20-24 Jahre nach Diagnosestellung (Ammann et al. 1984). Heute geht man davon aus, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einer CP, ab dem Zeitpunkt des Auftretens erster Beschwerden, 15-20 Jahre beträgt (Levy et al. 2014). Zu den häufigsten Todesursachen bei der CP zählen Karzinome (22-23%), kardiovaskuläre Erkrankungen (12-21%) und Erkrankungen des Verdauungstraktes (15-23%). Diese sind jedoch auch in Zusammenhang mit zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren, wie Alkohol- und Nikotinabusus, zu sehen (Jorge D Machiacado 2017). Im Gegensatz zur Normalbevölkerung ist jedoch das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms (PC) bei der CP etwa 13-fach höher (Raimondi et al. 2010).

2.2. Autoimmunpankreatitis

2.2.1. Definition

Unter der AIP versteht man nach der Definition der *Guidelines of the International Association of Pancreatology* (Shimosegawa et al. 2011) eine eigenständige Entität der CP mit folgenden

Charakteristika:

- Rezidivierender Ikterus durch Gallengangsstenosen mit/ohne Pankreasraumforderung
- Histologischer Nachweis eines lymphoplasmazellulären Infiltrates sowie einer Fibrose
- Therapeutisches Ansprechen auf die Gabe von Steroiden

Sarles et al. berichtete 1961 erstmals von einer Assoziation zwischen einer Pankreatitis und einer Hypergammaglobulinämie (Sarles et al. 1961). Bereits zu diesem Zeitpunkt war über eine autoimmune Genese der Pankreatitis diskutiert worden. Als eigene Krankheitsentität wurde die AIP jedoch erst 1995 von Yoshida et. al. vorgeschlagen (Yoshida et al. 1995). Seitdem wuchs die internationale Aufmerksamkeit für dieses Krankheitsbild stetig. Es folgte 2001 der Nachweis von erhöhten Serumspiegeln des IgG4 (Immunglobulin 4) bei einer Subgruppe der Patienten mit einer AIP (Hamano et al. 2001).

Eine einheitliche Klassifikation der AIP scheiterte jedoch lange Zeit aufgrund der verschiedenen Varianten der Erkrankung und des weltweit uneinheitlichen diagnostischen Vorgehens. Im Jahr 2011 einigte man sich aber schließlich, im Rahmen des 14. Kongresses der „International Association of Pancreatology“, auf eine allgemeingültige Definition der AIP mit den weiter oben beschriebenen Eigenschaften. Zudem wurde die Einteilung der AIP in zwei Unterformen (AIP Typ I: „Lymphoplasmatic Sclerosing Pancreatitis“ (LPSP) und AIP Typ II: „Idiopathic Duct Centric Pancreatitis“ (IDCP)) vorgenommen (Okazaki et al. 2017). Grundsätzlich unterscheiden sich die AIP Typ I und die AIP Typ II hinsichtlich erhöhter IgG4-Serumspiegeln und extrapankreatischer Manifestationen (Kamisawa et al. 2011).

2.2.2. Epidemiologie und Ätiologie

Die AIP ist mit etwa 2% eine seltene Form der CP. Die Anzahl der berichteten Fälle wächst jedoch mit einem zunehmend globalen Bewusstsein für diese Krankheitsentität (Kamisawa et al. 2010). Die Inzidenz in Japan betrug 2011 1,4 pro 100.000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz wurde auf 4,6 pro 100.000 Einwohner/Jahr geschätzt (Kanno et al. 2015). Im Vergleich hatte sich 2016 in Japan sowohl

die Inzidenz mit 3,1 pro 100.000 Einwohner/Jahr als auch die Prävalenz mit 10,1 pro 100.000 Einwohner/Jahr mehr als verdoppelt (Masamune et al. 2020).

Die Pathogenese der AIP ist komplex und bis heute noch weitgehend unklar. Verschiedene Erklärungsansätze werden diskutiert. Bisher wurden verschiedene Antikörper, vor allem bei AIP Typ I, nachgewiesen. Hierzu zählen unter anderem anti-Lactoferrin (AL), anti-Karboanhydrase II und IV (CA-II/IV), anti-Amylase, anti-Pancreatic Secretory Trypsin-Inhibitor (PSTI) sowie anti-nukleäre-Antikörper (ANA). Bei der AIP ist die Anzahl der Azinuszellen im Pankreasgewebe um 80-95% reduziert. Antikörper gegen Enzyme dieser Zellen könnten hierfür von Bedeutung sein (Lohr et al. 2010; Asada et al. 2006; Okazaki et al. 2000). Es wird diskutiert, ob möglicherweise eine Immunantwort auf körpereigene Antigene durch ein molekulares Mimikri von *Helicobacter pylori* ausgelöst und durch verschiedene genetische Varianten, wie beispielsweise des HLA-Haplotyps, begünstigt werden könnte (Guarneri, Guarneri, and Benvenga 2005; Kawa et al. 2002). Andere Hypothesen beziehen auch die Rolle der Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen Weg der Th2-Helferzellen und der regulatorischen T-Zellen mit ein (Muraki et al. 2006; Zen et al. 2007).

2.2.3. Formen

In den *International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis (ICDC)* ist die Unterteilung der AIP in zwei Subtypen festgehalten, die sich hinsichtlich ihres klinischen Erscheinungsbildes, der Histologie und der Prognose unterscheiden (Okazaki et al. 2017).

Die AIP Typ I wird auch als „Lymphoplasmatic Sclerosing Pancreatitis“ (LPSP) oder AIP ohne „Granulocyte Epithelial Lesions“ (GELs) bezeichnet. Dieser Subtyp ist die häufigste vorkommende Form weltweit (Kamisawa et al. 2011). Bei der LPSP handelt es sich um die pankreatische Manifestation einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung. Eine fehlende extrapancreatische Organbeteiligung schließt eine LPSP jedoch nicht aus, da bei über 50% der Patienten eine isolierte Pankreasbeteiligung beobachtet wird (Sah et al. 2010). Die Mehrzahl der Patienten mit LPSP stellen

sich mit einem schmerzlosen Ikterus vor (Sah et al. 2010). Typischerweise sind Männer häufiger betroffen als Frauen und das Manifestationsalter liegt bei über 60 Jahren. In der Bildgebung können eine Pankreasraumforderung, eine fokale oder diffuse Pankreasvergrößerung, Pankreasgangstrikturen oder eine akute Pankreatitis auffällig sein (Sah et al. 2010). Charakteristisch für die LPSP sind weiterhin ein erhöhter Serumspiegel IgG4 sowie extrapankreatische Organbeteiligungen durch Infiltration mit IgG4-positiven Plasmazellen. Zu diesen zählen beispielsweise eine chronisch-sklerosierende Sialadenitis, eine IgG4-assoziierte Cholangitis, eine IgG4-assoziierte Cholezystitis, Lymphadenopathien, eine tubulointerstitiale Nephritis oder eine retroperitoneale Fibrose (Kaji et al. 2012; Zhang and Smyrk 2010).

Die AIP Typ II wird dagegen als „Idiopathic Duct Centric Pancreatitis“ (IDCP) oder AIP mit „GELs“ bezeichnet. Dieser Subtyp ist wesentlich seltener als Typ I und wird vor allem in Nordamerika und Europa beobachtet. Ob dies in Zusammenhang mit genetischen oder umweltbedingten Einflüssen steht oder auf unterschiedliche Diagnoseverfahren zurückzuführen ist, bleibt bis heute weitgehend unklar (Hart et al. 2013). Die IDCP betrifft sowohl Männer als auch Frauen im gleichen Maße. Typischerweise sind die Patienten mit einer AIP Typ II aber deutlich jünger als Patienten mit einer AIP Typ I. Das Durchschnittsalter liegt hier bei etwa 40-50 Jahren (Sah et al. 2010). Klinisch stellen sich Patienten mit IDCP häufiger mit einer rezidivierenden akuten Pankreatitis vor (Rasch et al. 2015). Ähnlich wie bei der LPSP können aber auch nur ein schmerzloser Ikterus und Pankreasveränderungen in der Bildgebung auffallen. Eine definitive Diagnose ist jedoch hier nur mittels Histologie zu stellen, da weder erhöhte IgG4-Serumspiegel, noch extrapankreatische Organbeteiligungen nachgewiesen werden können (Park, Kim, and Chari 2009). Bei der IDCP handelt es sich um eine pankreasspezifische Erkrankung und nicht um eine Systemerkrankung. Auffällig ist jedoch, dass in etwa 30% der Fälle ein Zusammenhang mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), wie beispielsweise einer Colitis ulcerosa, beobachtet werden kann (Sah et al. 2010). (Tabelle 1)

Tabelle 1: Merkmale der AIP Typ I und II (Angelehnt an Rasch, Philip et al. 2014, Shimosegawa et al. 2011)

	AIP Typ I (LPSP)	AIP Typ II (IDCP)
Epidemiologie in Europa	Etwa 60% der AIP-Fälle Mittleres Erkrankungsalter 48 Jahre Geschlechterverhältnis 3:1 (Männer:Frauen)	Etwa 40% der AIP-Fälle Mittleres Erkrankungsalter 38 Jahre Geschlechterverhältnis 1:1
Klinik	Fremdorganmanifestation (z.B. autoimmune Cholangitis) als Teil der IgG4-assoziierten systemischen Erkrankung	Mit CED (v.a. Colitis ulcerosa) assoziiert Sonst keine systemische Manifestation
Klinische Chemie	Erhöhter IgG4-Titer Erhöhte Serumwerte für ANA, Rheumafaktor, Gammaglobulin, Cholestasewerte	Normwertiges IgG4 Kaum Veränderungen der Serumchemie
Histologie	LPSP Fehlen von Neutrophilen Periduktuläre lymphoplasmozytäre Entzündung Storiforme Fibrose Obliterative Phlebitis IgG4-positive Immunohistochemie (>10/HPF)	IDCP GEL Periduktuläre lymphoplasmozytäre Entzündung Storiforme Fibrose Abwesenheit von IgG4-positiven Zellen (<10/HPF)
Prognose	30-50% Rezidive v.a. bei systemischer Manifestation	Kaum Rezidive
<p><i>AIP</i> Autoimmunpankreatitis, <i>ANA</i> antinukleäre Antikörper, <i>CED</i> chronisch-entzündliche Darmerkrankung, <i>GEL</i> granulozytäre epitheliale Läsionen, <i>HPF</i> „high power field“, <i>IDCP</i> idiopathische duktzentrische Pankreatitis, <i>LPSP</i> lymphoplasmozytische sklerosierende Pankreatitis</p>		

2.2.4. Symptomatik

Klinisch präsentiert sich die AIP als heterogenes Krankheitsbild. Die Symptome sind meist unspezifisch und können denen anderer Erkrankungen des Pankreas ähneln. Sowohl Patienten mit einem PC, als auch mit einer CP anderer Genese können zunächst dieselben Beschwerden zeigen. Die meisten Patienten mit einer AIP fallen erstmals durch einen Verschlussikterus auf (Omiyale 2016). Abdominal- und Rückenschmerzen sind ebenfalls häufige Symptome. Patienten mit einer IDCP haben hierbei im Gegensatz zu Patienten mit einer LPSP häufiger stärkere Schmerzen und unter Umständen rezidivierende, akute Pankreatitiden (Kamisawa et al. 2011). Auch ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Übelkeit und chronische Fatigue wurden bei der

AIP beschrieben (Rasch et al. 2015; Omiyale 2016). Zusätzlich können bei Patienten mit einer LPSP im Rahmen extrapancreatischer Manifestation Schwellungen der Speicheldrüsen, Lymphadenopathien, eine Hydronephrose oder sklerosierende Cholangitis beobachtet werden (Okazaki et al. 2014). Dagegen sind CED gehäuft mit einer AIP Typ II (IDCP) assoziiert.

Im Verlauf der Erkrankung kann es ohne adäquate Therapie, ebenso wie bei den zuvor beschriebenen Krankheitsbildern, zur einer progredienten exo- und endokrinen Pankreasinsuffizienz mit Entwicklung von Steatorrhoen und eines Diabetes mellitus kommen (Sah et al. 2010).

2.2.5. Diagnostik

Bis heute stellt die Diagnostik der AIP eine Herausforderung dar. Insbesondere wenn es sich um eine Form mit fokalen Läsionen des Pankreas handelt. Aufgrund der Ähnlichkeit zu einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) bezüglich klinischer, laborchemischer und radiologischer Präsentation, besteht die Gefahr einer Überbehandlung von Patienten mit einer AIP. Gleichzeitig ist das Risiko für eine Unterbehandlung von Patienten mit maligner Grunderkrankung jedoch erhöht (Hoffmanova et al. 2016; Dickerson et al. 2019).

2.2.5.1. Diagnosekriterien

Bei Verdacht auf eine autoimmune Pankreatitis wird die Verwendung der HISORT-Kriterien oder der ICDC-Kriterien empfohlen. Beide beziehen die Befunde der Histologie, der Bildgebung mittels CT oder MRT, der Serologie, der Beteiligung anderer Organe und das Ansprechen auf eine Steroidtherapie mit ein. Die ICDC-Kriterien unterscheiden zudem in AIP Typ I und AIP Typ II, jedoch fordern diese zusätzlich die Darstellung des Gangsystems (Chari et al. 2009; Shimosegawa et al. 2011; Nagpal, Sharma, and Chari 2018). (Tabelle 2)

Tabelle 2: ICDC- und HISORT-Kriterien zur Diagnose der AIP (Angelehnt an Rasch, Philip et al. 2014, Shimosegawa et al. 2011)

ICDC		Kriterium	HISORT
AIP Typ I (Level 1)	AIP Typ II (Level 1)		
1. Periduktales lymphoplasmozytisches Infiltrat ohne Granulozyteninfiltration	1. GEL	Pankreashistologie	1. Periduktales lymphoplasmozytisches Infiltrat mit obliterierender Phlebitis und storiformer Fibrose
2. Obliterierende Phlebitis	2. Keine oder wenige IgG4-positiven Zellen (<10/HPF)		2. Lymphoplasmozytisches Infiltrat mit storiformer Fibrose und > 10 IgG4-positiver Zellen/HPF
3. Storiforme Fibrose			
4. IgG4-positiver Befund (>10 Zellen/HPF)			
1. Diffuse Vergrößerung mit verzögerter (Rand)anreicherung	1. Diffuse Vergrößerung mit verzögerter Anreicherung	Bildgebung	Diffuse Vergrößerung mit verzögerter (Rand-)anreicherung und diffusen Pankreasgangveränderungen (nach Ausschluss der Differentialdiagnosen
2. Lange (>1/3 des Pankreasganges) oder multiple Strikturen ohne distale Gangerweiterung	2. Lange (>1/3 des Pankreasganges) oder multiple Strikturen ohne distale Gangerweiterung	Darstellung des Gangsystems	Pankreastumor, lokale Pankreasgangstenose, Pankreatitis, Pankreasatrophie, Pankreaskalzifikation)
IgG4 mind. 2-fach über die Norm erhöht		Serologie	Erhöhte Serum IgG4-Titer
Fremdorganbeteiligung mit mind. einem der folgenden Merkmale:	„Inflammatory bowel disease“ (CED)	Fremdorganmanifestation „Other organ involvement“	Histologische oder radiologische Sicherung von:
Histologie:			1. Gallengangsstrikturen
1. Lymphoplasmozytische Infiltration mit Fibrose und ohne Granulozyteninfiltration			2. Speichel- und Tränendrüsenbeteiligung
2. Storiforme Fibrose			3. Mediastinale Lymphadenopathie
3. Obliterierende Phlebitis			4. Retroperitoneale Fibrose
4. IgG4-positiver Befund (> 10 Zellen/HPF)			
Radiologie:			
1. Segmentale/Multiple Gallengangsstrikturen			
2. Retroperitoneale Fibrose			
Schnelles klinisches oder radiologisch nachweisbares Ansprechen (<2 Wochen) der Pankreas- und/oder Fremdorganmanifestation	Erfolgreicher Steroidversuch		Schnelles Ansprechen von Pankreas- und/oder Fremdorganmanifestation
AIP Autoimmunpankreatitis, CED chronisch-entzündliche Darmerkrankung, GEL granulozytäre epitheliale Läsionen, HPF „high power field“			

2.2.5.2. Serologie

In der Serologie können bei der AIP erhöhte Cholestasewerte wie die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), die alkalische Phosphatase (AP) und das Gesamt-Bilirubin beobachtet werden. Im Vergleich zu Patienten mit einer akuten Pankreatitis oder einer Exazerbation einer CP sind erhöhte Serumspiegel der Pankreasenzyme seltener und fallen weniger hoch aus (Okazaki et al. 2014; Rasch et al. 2014).

Im Rahmen von immunologischen Untersuchungen können unter anderem häufig eine Hypergammaglobulinämie, erhöhte Gesamt-IgG-Spiegel, Antinukleäre Antikörper (ANA) und positive Rheumafaktoren nachgewiesen werden. Diese Befunde sind jedoch nicht spezifisch für die AIP. Den höchsten diagnostischen Wert hat nach wie vor der Nachweis von erhöhten IgG4-Serumspiegeln. Die LPSP ist mit erhöhten IgG4-Titern assoziiert, jedoch können erhöhte Serumspiegel auch bei Patienten ohne AIP in etwa 3-10% der Fälle festgestellt werden. Hierzu zählen beispielsweise auch Patienten mit einer akuten oder chronischen Pankreatitis anderweitiger Genese, einem PC oder einer primär sklerosierenden Cholangitis. Auch bei allergischen Erkrankungen, parasitären Infektionen, einem Pemphigus vulgaris oder rein idiopathisch können leicht erhöhte Titer auftreten. Spezifischer für eine AIP ist ein 2-fach über die Norm erhöhter IgG4-Spiegel (Ghazale et al. 2007; Kawa et al. 2014; Okazaki et al. 2014).

Eine Abgrenzung einer fokalen AIP zu einem PC ist nicht mittels Nachweis eines erhöhten CA 19-9-Spiegels möglich. Der Tumormarker CA 19-9 ist zwar vergleichsweise öfter bei Patienten mit einem PC erhöht und hat zudem für diese Erkrankung eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 82%, jedoch können auch im Rahmen einer AIP erhöhte Serumspiegel vorkommen. Zudem nimmt insbesondere für kleine Tumoren des Pankreas (<2cm) die Sensitivität von CA 19-9 ab. Eine Differenzierung zwischen einer fokalen AIP und einem kleineren Pankreastumor ist auch daher eine diagnostische Herausforderung (Lopes Vendrami et al. 2019).

2.2.5.3. Bildgebung

Bei abdominellen Beschwerden erfolgt meist zunächst eine konventionelle Abdomensonographie. Hier fällt bei Vorliegen einer AIP zunächst ein diffus oder fokal vergrößertes, echoarmes Pankreas auf. Eine sonographisch sichtbare Dilatation des Pankreashauptganges liegt jedoch meistens nicht vor. Gelegentlich können geringfügige Erweiterungen des Pankreasganges festgestellt werden (Okazaki et al. 2014). Eine Differenzierung zwischen einer fokalen Form der AIP und einem PC ist jedoch im Ultraschall schwierig, da sich beide Erkrankungen als echoarme Läsion darstellen (Lopes Vendrami et al. 2019). Prinzipiell ist ein fokal vergrößertes Pankreas jedoch hoch verdächtig für das Vorliegen einer malignen Erkrankung. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung zur AIP kann sich als sehr schwierig erweisen, sollte dennoch in jedem Fall erfolgen, da sich Therapie und Prognose maßgeblich unterscheiden (Shimosegawa et al. 2011).

In der weiteren Diagnosefindung spielt die CT-Bildgebung eine wichtige Rolle. Eine AIP kann sich hier in unterschiedlichster Weise darstellen. Wie bereits erwähnt, kann sich das Pankreas mit einer diffusen, auch „wurstartig“ genannten, oder fokalen Vergrößerung präsentieren. Ein kombinierter Befund, wie auch ein Normalbefund sind bei einer AIP ebenfalls möglich (Omiyale 2016). In Bezug auf die Verteilung von diffusen vs. Herdbefunden zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den zwei Formen der AIP (Typ 1 40%:60%; Typ 2 16%:84%) (Sah et al. 2010). Typisch für die AIP ist eine glatte, scharfe Begrenzung des Pankreas mit einer kapselartigen, hypodensen Außenzone sowie ein Verlust der Lobulierung. Der betroffene Gewebeanteil zeigt zudem meist eine verminderte bzw. verspätete Kontrastmittelaufnahme („late enhancement“) im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe. Weitere mögliche Befunde bei einer extrapankreatischen Manifestation sind beispielsweise vergrößerte peripankreatische Lymphknoten, eine retroperitoneale Fibrose oder entzündliche Läsionen der Nieren (Omiyale 2016; Rasch et al. 2014; Park, Kim, and Chari 2009).

Pankreasverkalkungen, eine Pankreasatrophie oder eine Gangdilatation in der Bildgebung sind für eine sich akut präsentierende AIP dagegen eher untypisch, können aber bei langer Krankheitsdauer und rezidivierenden Episoden auftreten (Shimosegawa et al. 2011). Typischerweise sind diese

Veränderungen jedoch eher bei einer CP anderer Genese oder einem PDAC anzutreffen. Auch Kalibersprünge, ein abrupter Abbruch des Pankreasganges, Hinweise auf eine Fernmetastasierung oder ein sogenannte „double-duct sign“ sind eher pathognomonisch für das Vorliegen eines Karzinoms (Chu, Goggins, and Fishman 2017).

Hinsichtlich der Bildgebung haben sowohl die Computertomographie (CT) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) einen ähnlichen Stellenwert. Je nach Verfügbarkeit kann daher auch ein MRT mit höherem Weichteilkontrast und ggf. ergänzender Darstellung des Gangsystems mittels Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) in Betracht gezogen werden. Bei einer AIP zeigen sich im MRT ähnliche morphologische Veränderungen wie im CT. Auch hier stellt sich die AIP als fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas mit einem hypointensen Randsaum und einem „late enhancement“ dar (Lopes Vendrami et al. 2019). Im Gegensatz zu einer malignen Raumforderung zeigt die AIP im MRT weniger oft peripankreatische Infiltrationen oder Lymphadenopathien. Auch eine Umhüllung umliegender Gefäße wird hier seltener beobachtet (Lopes Vendrami et al. 2019). Klassischerweise können bei der AIP in der ergänzenden MRCP irreguläre Verschmälerungen des Pankreasganges zur Darstellung kommen. Diese imponieren bei der AIP charakteristischerweise als multiple oder langstreckige ($>1/3$ des Pankreasganges) Strikturen ohne vorgeschaltete Pankreasgangdilatationen (Sugumar et al. 2011). Auch das sogenannte „duct-penetrating sign“ kann mittels MRCP dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um eine radiologische Besonderheit bei der eine fokale Läsion von einem nicht obstruierten Pankreasgang durchzogen wird. Dies ist eher für eine AIP als für ein PC charakteristisch, da ein Malignom den Pankreasgang im Regelfall obstruieren würde (Lopes Vendrami et al. 2019).

Zur Beurteilung von Veränderungen der Gallengänge sowie des Pankreasganges steht neben der MRCP auch die Möglichkeit einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) zur Verfügung. Lange konnte die MRCP die ERCP hinsichtlich der Genauigkeit, Strikturen im Pankreasgangsystem nachzuweisen, nicht ersetzen, stellte jedoch eine Alternative dar (Moon and Kim 2012). Fortschritte in der MRT-Bildgebung in Kombination mit der Verwendung einer Sekretin-

verstärkten-MRCP haben jedoch in den letzten Jahren eine bessere Beurteilung von Pankreaserkrankungen möglich gemacht (Siddiqui et al. 2018).

Bei der ERCP handelt es sich jedoch um eine invasive Untersuchung, die mit potentiellen Komplikationen, wie beispielsweise einer Post-ERCP-Pankreatitis, behaftet ist. Zudem ist die Qualität sowie die Aussagekraft der Untersuchung wesentlich vom Untersucher abhängig (Ahmad Anaizi 2017). Das Auftreten einer Post-ERCP-Pankreatitis scheint dennoch bei Patienten mit einer AIP, wie generell bei Patienten mit Formen einer CP, selten zu sein. Als Grund hierfür wird unter anderem eine erhöhte Enzymaktivität sowie die Fibrosierung des Parenchyms angeführt (Moon and Kim 2012). In der Endoskopischen retrograden Pankreatographie (ERP) wurden bei Patienten mit einer AIP insgesamt 4 spezifische Veränderungen detektiert, die eine Differenzierung zu einem PC erleichtern sollen. Hierzu zählen neben den bereits erwähnten multiplen oder langstreckigen ($>1/3$ des Pankreasganges) Strikturen des Pankreasganges, ohne vorgeschaltete Dilatationen, Nebenäste die aus dem Bereich der Strikturen hervorgehen (Cai and Tan 2017). Die Durchführung einer ERP wird jedoch von den ICDC-Kriterien nur bei nicht aussagekräftigen Auffälligkeiten im CT oder dem Fehlen anderweitiger, wegweisender Befunde empfohlen (Moon and Kim 2012). Eine Aussage über das Vorliegen einer AIP, alleine durch die ERP/ERCP, ist jedoch nicht möglich (Cai and Tan 2017).

Auch die Endosonographie (EUS) kann zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. Typischerweise stellt sich hier eine AIP als diffuse, echoarme Pankreasvergrößerung mit teils echoreichen Einschlüssen dar. Auch kleinere, fokale Raumforderungen des Pankreas, die nicht im CT sichtbar sind, können hiermit gut dargestellt werden (Moon and Kim 2012). Insbesondere bei einer fokalen Läsion des Pankreas gibt es die Möglichkeit einer kontrastmittelverstärkten Endosonographie (CE-EUS). Im Gegensatz zum PC zeigt sich hier eine AIP-typische Läsion mit einer Hypervaskularisation (Hocke, Ignee, and Dietrich 2011). Im Rahmen der EUS gibt es in Folge die Möglichkeit der Entnahme einer Gewebeprobe mittels endosonographisch gesteuerter Feinnadelaspiration (EUS-FNA). Diese Methode zur Sicherung der histopathologischen Diagnose ist jedoch, aufgrund der Schwierigkeit eine ausreichend große Probe für die histologische Analyse zu

gewinnen, nicht Teil der ICDC-Kriterien (Cai and Tan 2017). Im Falle einer fokalen Pankreasraumforderung oder für eine AIP atypischer Befunde in der CT-Bildgebung wird eine EUS-FNA jedoch in jedem Fall vor dem Versuch einer Steroidtherapie empfohlen (Okazaki et al. 2014; Moon and Kim 2012). Die Gefahr einer verspäteten Diagnosestellung bei einem PC mit infauster Langzeitprognose soll hierdurch minimiert werden. Auch wenn die EUS-FNA bisher lediglich eine geringe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer AIP aufweist, kann der histologische Ausschluss eines PDAC im klinischen Alltag hilfreich sein und die Diagnosestellung einer AIP erleichtern (de Pretis, Amodio, and Frulloni 2018).

2.2.5.4. Histologie

Die Unterscheidung der beiden Formen der AIP und der Ausschluss einer möglichen Malignität ist am besten mittels histopathologischem Befund möglich. Beiden Formen der AIP gemeinsam ist ein charakteristisches periduktales lymphoplasmazelluläres Infiltrat und eine storiforme Fibrose des Gewebes. Die LPSP zeichnet sich zudem durch eine obliterative Phlebitis und eine hohe Dichte an IgG4-positiven Plasmazellen (> 10 pro Gesichtsfeld) aus. Das Gangepithel ist intakt, sogenannte „GELs“ sind nicht nachzuweisen. Weiterhin typisch ist eine Beteiligung extrapankreatischer Organe, da es sich bei der AIP Typ I um eine IgG4-assoziierte Systemerkrankung handelt. Die IDCP dagegen ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Gangepithelien durch Infiltration mit Neutrophilen, auch „Granulocyte epithelial lesions“ (GELs) genannt. Diese können zu Gangobliterationen und –destruktionen führen. Im Gegensatz zur LPSP sind selten IgG4-positive Plasmazellen nachweisbar (0-10 pro Gesichtsfeld), zudem ist die Entzündung auf das Pankreas begrenzt. (Shimosegawa et al. 2011)

2.2.5.5. Ansprechen auf Steroide

Bei begründetem Verdacht für das Vorliegen einer AIP sollte eine probatorische Steroidtherapie begonnen und das Ansprechen hierauf getestet werden. Mögliche Differentialdiagnosen der AIP, wie das PC, welches eine wesentlich höhere Inzidenz und eine stark abweichende Langzeitprognose aufweist, sollten im Vorfeld jedoch unbedingt ausgeschlossen werden. Die verzögerte Diagnose eines

PC, das initial noch resektabel gewesen sein könnte, wäre fatal. Im Falle einer abgrenzbaren Raumforderung des Pankreas sollte ein Versuch mit Steroiden erst nach Entnahme und histopathologischer Untersuchung eines Gewebezyllinders erfolgen (Shimosegawa et al. 2011; Nagpal, Sharma, and Chari 2018).

Das Ansprechen auf den Steroidtherapieversuch sollte nach etwa vier Wochen überprüft werden (Nagpal, Sharma, and Chari 2018). Eine Ausnahme hiervon stellt die Bildgebung dar. Es wird empfohlen diese bereits nach 2 Wochen erneut durchzuführen, um nicht doch ein mögliches PC zu übersehen (Moon et al. 2008). Hier sollte sich unter Steroidgabe eine deutliche Remission der strukturellen Veränderungen, wie beispielsweise der Pankreasvergrößerung und der Gangveränderungen, zeigen. Eine alleinige Verbesserung der Symptomatik und des Allgemeinzustandes sollte nicht als Bestätigung der Diagnose AIP herangezogen werden, da dieser Effekt unter Steroidtherapie auch bei PC-Patienten auftreten kann. Dies gilt auch für den IgG4-Serumspiegel, welcher unter Gabe von Steroiden fällt. Ein erhöhter IgG4-Spiegel kann auch beim PC vorkommen und ebenfalls unter Therapie mit Steroiden abfallen (Shimosegawa et al. 2011).

2.2.6. Therapie

Bei Patienten mit einer AIP wird die rasche Einleitung einer medikamentösen Therapie empfohlen, um das Risiko für bleibende Endorganschäden durch Fibrose oder Pankreasatrophie zu vermindern. Eingesetzt werden hierfür vor allem Steroide. Diese können in Form von Prednisolon körperegewichtsadaptiert (0,6-1,0 mg Prednisolon pro kg/KG) oder hoch dosiert (40 mg/Tag) für zunächst vier Wochen verabreicht werden (Hart, Krishna, and Okazaki 2017). In einer Studie von Buijs et. al. von 2014 zeigten sich vergleichbare Remissionsraten auch unter einer niedriger dosierten Prednisolontherapie (20 mg/Tag) (Buijs et al. 2014). Alternativ zu Prednisolon kann auch Rituximab eingesetzt werden (Nagpal, Sharma, and Chari 2018). Nach Reevaluation des klinischen, serologischen und radiologischen Ansprechens auf die verabreichte Steroidtherapie kann zum Ausschleichen mit einer Reduktion der Dosis um 5 mg pro Woche begonnen werden (Sah et al. 2010). Sobald eine Dosis von 20 mg/Tag erreicht ist, sollte diese weiter alle zwei Wochen um 5 mg reduziert werden.

Grundsätzlich sollte die medikamentöse Remissionstherapie über einen Zeitraum von zwölf Wochen durchgeführt werden. Eine Langzeittherapie mit niedrig dosierten Steroiden (2,5-7,5 mg/Tag), Immunmodulatoren (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil) oder Rituximab für bis zu drei Jahren wird bei Patienten mit AIP Typ I und hoher Krankheitsaktivität empfohlen (Okazaki et al. 2017).

2.2.7. Prognose

In der Regel wird bei der Mehrheit der Patienten durch eine adäquate Steroidtherapie eine klinische Remission erzielt (99% bei Typ I vs. 92% bei Typ II). Rezidive sind jedoch häufig und treten öfter bei Patientin mit einer AIP Typ I auf, als bei Patienten mit einer AIP Typ II (31% bei Typ I vs. 9% bei Typ II) (Hart et al. 2013). Buijs et. al beobachtete, dass insbesondere in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung ein Großteil der Rezidive auftraten (Buijs et al. 2015). Ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv scheint bei Patienten mit sehr hohen IgG4-Spiegeln vor und nach Therapie, IgG4-assoziiertes proximales Cholangitis, ausgedehnter extrapankreatischer Organbeteiligungen oder diffus vergrößertem Pankreas zu bestehen (Okazaki et al. 2017). Die Therapie der Wahl bei Auftreten eines Rezidivs ist die Wiederaufnahme einer Steroidtherapie. Alternativ kann jedoch, je nach Verträglichkeit einer Steroidtherapie, auch eine Therapie mit Immunmodulatoren oder Rituximab gewählt werden (Cai and Tan 2017).

In einer Langzeitstudie über mehr als sechs Jahre zeigte Buijs et. al, dass 82% der Patienten mit einer AIP im Verlauf der Zeit eine exokrine Pankreasinsuffizienz entwickelten. Das Auftreten einer endokrinen Pankreasinsuffizienz wurde bei 57% beobachtet. Zuvor war in mehreren Studien zunächst von einer Verbesserung der Pankreasfunktion nach einer erfolgreichen Steroidtherapie berichtet worden. Buijs et. al konnte jedoch zeigen, dass die Pankreasfunktion trotz leitliniengerechter Therapie auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt wurde (Buijs et al. 2015).

Kontrovers diskutiert wird, ob AIP-Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedenster Tumorarten, insbesondere jedoch für das eines PC, haben. Shiokawa et al. beobachtete ein erhöhtes Karzinomrisiko bei AIP-Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Tumoren mit IgG4-positiver

Plasmazellinfiltration konnten in verschiedenen Lokalisationen, wie beispielsweise dem Magen, der Lunge, der Prostata, dem Gallengangssystem, der Schilddrüse oder dem Kolon nachgewiesen werden. Ein PC hatte hier keiner der Patienten gezeigt gehabt (Shiokawa et al. 2013). Hart et. al. wies dagegen nach, dass sich das Karzinomrisiko bei Patienten mit einer AIP im Vergleich zu Kontrollgruppen mit Patienten ohne AIP bis drei Jahre nach Diagnosestellung ähnlich verhielt. Aussagen über das Langzeitrisiko von AIP-Patienten, eine Tumorerkrankung zu entwickeln, konnten hier aber nicht getroffen werden (Hart et al. 2014).

Die CP stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines PC dar. Dies legt den Schluss nahe, dass auch eine AIP mit dem gehäuften Vorkommen von Tumoren des Pankreas vergesellschaftet ist (Schneider et al. 2017). Es finden sich hierzu einige Fallberichte, die das simultane Auftreten eines PC bei Patienten mit einer AIP beschreiben (Pezzilli et al. 2011; Macinga et al. 2017). Eine Ko-Existenz beider Erkrankungen ist möglich und verdeutlicht somit, dass auch nach Sicherung der Diagnose AIP das gleichzeitige Vorliegen eines PC denkbar ist. Mehrere Studien konnten jedoch für AIP-Patienten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PC belegen (Schneider et al. 2017; Shiokawa et al. 2013).

Bezüglich des Langzeitüberlebens konnten sowohl Sah et al, als auch Buijs et al zeigen, dass die AIP keinen Effekt auf das Langzeitüberleben hat. Die 5-Jahres-Überlebensrate von AIP-Patienten gleicht derer der Normalbevölkerung (Sah et al. 2010; Buijs et al. 2015).

2.2.8. Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zur AIP stellen sicherlich zum einen andere Formen der CP, zum anderen jedoch das PDAC dar. Letzteres kann sich auf Grundlage einer CP entwickeln und hierdurch lange unentdeckt bleiben. Eine eindeutige Abgrenzung zwischen den Krankheitsentitäten gestaltet sich aufgrund von Überschneidungen sowohl in der klinischen Präsentation, der Serologie, als auch der Bildgebung oftmals problematisch. Insbesondere bei fokalen Veränderungen des Pankreas steht man vor einem klinischen Dilemma, da sowohl fokale Formen einer CP, hierzu zählt

auch die AIP, oder aber ein PC ursächlich sein können. Essentiell ist jedoch die Unterscheidung dieser Krankheitsformen, da sie sich hinsichtlich der weiteren Therapie und Prognose drastisch unterscheiden. Bei der seltenen AIP handelt es sich grundsätzlich um eine konservativ mittels Steroiden gut therapierbare, entzündliche Erkrankung des Pankreas. Das Langzeitüberleben scheint durch eine AIP nicht maßgeblich beeinflusst zu werden. Dagegen ist für die klassische CP ein langjähriger Verlauf mit symptomorientierter Therapie, die ggf. auch operative Maßnahmen zur Beschwerdelinderung umfasst, charakteristisch. Weiterhin ist bei der CP im Gegensatz zur AIP ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PC bereits hinreichend nachgewiesen worden. Das PC zählt hingegen im Vergleich zu einer AIP oder einer CP zu den mitunter tödlichsten Tumorerkrankungen weltweit und hat lediglich in frühen, lokalisierten Stadien mittels operativer Therapie die Chance auf eine Remission. Doch selbst im Falle einer frühzeitigen Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 31,5% (Chu, Goggins, and Fishman 2017).

Auch wenn die AIP eine deutlich geringere Inzidenz als die CP oder das PC aufweist, sollte jede dieser Krankheitsentitäten bei Veränderungen des Pankreas in Betracht gezogen werden. Die Schwierigkeit besteht hier in der Abwägung des Risikos eine potentiell tödliche Erkrankung zu übersehen und des Wunsches unnötige, operative Eingriffe zu vermeiden. Hieraus folgt die Gefahr einer Überbehandlung von Patienten mit einer AIP, ebenso wie die Gefahr einer Unterbehandlung von Patienten mit maligner Grunderkrankung.

Neben den bereits erwähnten wichtigsten Differentialdiagnosen findet sich auch eine Beteiligung der Gallengänge in Form einer sklerosierenden Cholangitis bei 10-79% der Patienten mit AIP (Kamisawa et al. 2011). Eine Abgrenzung zu primären Erkrankungen des Gallengangssystems, wie beispielsweise eine primär sklerosierende Cholangitis oder einem cholangiozelluläres Karzinom, ist ebenfalls essentiell (Kawa et al. 2010).

2.3. Pankreaskarzinom

2.3.1. Definition

Das PC gehört zu den tödlichsten Krebserkrankungen dieser Welt. In über 85% der Fälle handelt es sich bei Malignomen des Pankreas um duktale Adenokarzinome. Endokrine Tumoren des Pankreas machen dagegen weniger als 5% der PC aus (Ilic and Ilic 2016). Die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) und die pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN) zählen zu den Präkanzerosen des PC (Ying et al. 2016).

2.3.2. Epidemiologie und Ätiologie

Das PC ist vornehmlich eine Erkrankung des älteren Menschen. Fast 90% aller Fälle werden erst nach dem 55. Lebensjahr diagnostiziert (Ilic and Ilic 2016). Die Inzidenz des PC variiert abhängig von der betroffenen Region. Grundsätzlich weisen Industrienationen wie Nordamerika und Europa jedoch höhere Inzidenzraten als Entwicklungsländer in Asien und Afrika auf (Ilic and Ilic 2016). Alleine in den USA wurde 2019 mit einer Gesamtzahl von 56.770 Neuerkrankungen gerechnet. Somit nimmt das PC bei Männern mit 29.940 erwarteten Neuerkrankungen Platz 10 der häufigsten Krebserkrankungen in den USA ein. Bei Frauen dagegen rangiert das PC mit geschätzten 26.830 Neuerkrankungen 2019 sogar auf dem 9. Platz (Siegel, Miller, and Jemal 2019).

Sowohl genetische als auch beeinflussbare Risikofaktoren sind für die Entstehung eines PC beschrieben. Hierzu zählen regelmäßiger Nikotin- und Alkoholkonsum, ein erhöhter Body-Mass-Index, ein Diabetes mellitus Typ I/Typ II, eine zurückliegende Cholezystektomie oder Gastrektomie sowie eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Auch wie bereits dargelegt erhöht das Vorliegen einer CP das Risiko im Verlauf an einem PC zu erkranken um das 13-fache (Becker et al. 2014). Abgesehen hiervon wird davon ausgegangen, dass in etwa 5-10% der Fälle eine hereditäre Genese zu Grunde liegt. Familiäre Syndrome wie beispielsweise das Lynch-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, das hereditäre Brust- und Eierstockkrebsyndrom, die familiäre-adenomatöse Polyposis, die hereditäre Pankreatitis oder auch die Mukoviszidose sind mit dem Auftreten von PC assoziiert (Becker et al. 2014; Ilic and Ilic 2016).

2.3.3. Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Beschwerden treten oftmals erst im fortgeschrittenen Stadium eines PC auf. Die Symptomatik ist hierbei unter anderem auch von der Lokalisation des Tumors abhängig. Etwa 65% der PDAC sind im Bereich Pankreaskopfes lokalisiert, dagegen 15% im Pankreaskörper, 10% im Pankreasschwanz und weitere 10% präsentieren sich multifokal (Ghaneh, Costello, and Neoptolemos 2008). Pankreaskopftumore tendieren aufgrund ihrer Nähe zum Gallengangssystem dazu früher klinisch symptomatisch zu werden. Als Folge der zunehmenden Obstruktion kommt es zu abdominellen Schmerzen, Ikterus, Juckreiz, dunklem Urin und acholischen Stühlen. Durch die Kompression umliegender Strukturen wie dem Plexus coeliacus, dem Duodenum oder dem Pankreasgang kann es zudem zu einer Aggravierung der Schmerzsymptomatik sowie der Auslösung einer akuten Pankreatitis kommen (Li et al. 2004). Tumore des Pankreaskörpers- oder schwanzes präsentieren sich dagegen eher mit unspezifischen Beschwerden wie einem Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Übelkeit. PC in diesem Bereich werden daher meist erst später diagnostiziert und haben eine noch schlechtere Prognose (De La Cruz, Young, and Ruffin 2014; Ghaneh, Costello, and Neoptolemos 2008). Weitere Symptome die im Rahmen eines PC zudem auftreten können sind ein Diabetes mellitus, eine Malabsorption sowie Folgen einer Fernmetastasierung (Li et al. 2004).

Zum aktuellen Zeitpunkt stehen noch keine Screening-Maßnahmen zur Detektion eines PC in der breiten Bevölkerung zur Verfügung (Ilic and Ilic 2016). Umso wichtiger für die Prognose der Erkrankung ist daher eine effiziente Früherkennung. Bei klinischem Verdacht steht an erster Stelle zunächst die Durchführung einer Abdomensonographie. Diese ist kostengünstig und breit verfügbar. Fast pathognomonisch für das Vorliegen eines Malignoms ist das sogenannte „double-duct sign“ (Sinha et al. 2015). Ergibt sich sonographisch jedoch kein wegweisender Befund oder erhärtet sich der initiale Verdacht, ist in Folge die Multi-Detektor-Computertomographie das Mittel der Wahl für die weitere Diagnostik und das Staging (De La Cruz, Young, and Ruffin 2014). Die Sensitivität liegt hierbei bei 89-97%. Bei kleineren Pankreasläsionen (<1,5 cm) verringert sich die Sensitivität jedoch auf 67% (Horvat et al. 2017). Typische Zeichen eines PDAC sind der Nachweis einer hypodensen

Raumforderung mit begleitender Pankreasgangdilatation und Pankreasatrophie. Auch Kalibersprünge des Pankreasganges sind hochverdächtig auf das Vorliegen eines Malignoms (Chu, Goggins, and Fishman 2017). Als alternative Bildgebung zum CT steht bei Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie das MRT, ggf. begleitet von einer MRCP zur Besserung Beurteilung des Gangsystems, zur Verfügung. Dieses eignet sich insbesondere bei Vorliegen kleinerer und isodenser Läsionen des Pankreas und hat eine ähnliche Sensitivität wie das CT. Auch bei der Detektion von Lebermetastasen kann das MRT aufgrund seines höheren Weichteilkontrastes von Vorteil sein (Horvat et al. 2017; Chu, Goggins, and Fishman 2017). Ergänzend kann sowohl zum CT als auch zum MRT bei kleineren Tumoren (<2 cm) ein EUS durchgeführt werden. Dieser ist jedoch nicht routinemäßig vorgesehen. Aussagen über eine Fernmetastasierung können hier nicht getroffen werden, jedoch besteht in gleicher Sitzung die Möglichkeit der Entnahme einer Feinnadelaspiration (FNA) aus der Pankreasläsion (Horvat et al. 2017). Die Sensitivität und Spezifität der EUS-FNA betragen für die Detektion eines PDAC 97,3% bzw. 99,3% (Bhattacharya et al. 2018).

Der Tumormarker Cancer-Antigen 19-9 (CA 19-9) dient nicht der Diagnosefindung, da er nicht tumorspezifisch ist und beispielsweise auch im Rahmen einer CP erhöht sein kann. Vielmehr wird CA 19-9 zur Verlaufskontrolle eingesetzt (De La Cruz, Young, and Ruffin 2014).

Das Staging des PC erfolgt mittels Einteilung in das TNM-Stadium. Hierin fließen die Tumorausdehnung, der regionäre Lymphknotenbefall, die Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior sowie das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit ein (Guillén-Ponce et al. 2017). Die Resektabilität richtet sich hierbei nach radiologischen Kriterien zum direkten Tumorkontakt und Ausmaß der Ummauerung der umgebenden arteriellen und venösen Gefäße. Grundsätzlich wird zunächst zwischen einem nichtmetastasierten und metastasierten Stadium unterschieden. Metastasierte PC gelten als nicht resektabel. Nichtmetastasierte PC werden dagegen in primär resektabel und nichtresektabel unterteilt. Bei den nichtmetastasierten, nichtresektablen Karzinomen werden nochmals eindeutig nichtresektable, lokal fortgeschrittene Tumore („locally

advanced“) von grenzwertig resektablen Tumoren („borderline“) unterschieden (Guillén-Ponce et al. 2017).

Bei Diagnosestellung zeigen nur etwa 9% der Patienten einen lokalisierten Befund, der eine komplette chirurgische Resektion mit anschließender Chemotherapie möglich macht (Chu, Goggins, and Fishman 2017). Potentiell kurativ ist alleine die radikale chirurgische Resektion. Ziel der Operation ist eine Resektion im Gesunden (R0). Die Methode wird abhängig von der Lokalisation des Tumors gewählt. Bei Pankreaskopftumoren sind die klassische Whipple-OP und die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie als gleichwertig anzusehen. Bei Karzinomen des Pankreaskorpus werden dagegen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder auch eine totale Duodenopankreatektomie empfohlen. Das operative Verfahren der Wahl bei Pankreasschwanztumoren stellt die Pankreaslinksresektion dar (Seufferlein et al. 2013).

Nach erfolgter R0- oder auch R1-Resektion ist eine adjuvante Chemotherapie für die Dauer von sechs Monaten indiziert. Als neuer Standard in der adjuvanten Therapie wird das modifizierte FOLFIRINOX-Schema (5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan) empfohlen. Alternativ können auch Kombinationen von Gemcitabin/Capecitabine, 5-FU/Folinsäure oder auch eine Monotherapie mit Gemcitabin eingesetzt werden (Khorana et al. 2019). Bei einem lokal fortgeschrittenen PDAC wird insbesondere eine sekundäre Resektabilität des Tumors im Verlauf angestrebt. Die höchsten Remissionsraten werden hierbei durch eine Gemcitabin-Monotherapie, das FOLFIRINOX-Schema oder durch eine Kombination von Gemcitabin/Nab-Paclitaxel erzielt (Lambert et al. 2019). Bei Inoperabilität oder bereits metastasiertem Tumorleiden steht die Lebensqualität sowie eine Verlängerung des Überlebenszeit im Vordergrund. Neben einer supportiven Therapie gibt es die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie mit FOLFIRINOX, Gemcitabin/Nab-Paclitaxel oder Gemcitabin (Sohal et al. 2018).

2.3.4. Prognose

Da das PC wie bereits aufgezeigt ähnliche Inzidenz- und Mortalitätsraten aufweist ist ein Langzeitüberleben bei betroffenen Patienten selten. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert je nach Region lediglich zwischen 2-9% (Ilic and Ilic 2016). Auch bei lokalisierendem Befund und der Option einer vollständigen chirurgischen Resektion sind nach fünf Jahren nur noch 31,5% der Patienten am Leben (Chu, Goggins, and Fishman 2017). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steht das PC in den USA an vierter Stelle der häufigsten tödlichen Tumorerkrankungen (Siegel, Miller, and Jemal 2019).

3. Ziel der Dissertation

Die AIP stellt eine besondere Unterart der CP dar. Es handelt sich hierbei um eine noch relativ neue, eigenständige Krankheitsentität, die erstmals 1995 von Yoshida et. al. postuliert wurde. Auf eine einheitliche Definition und Diagnosekriterien einigte man sich 2011 im Rahmen der von der *International Association of Pancreatology* erstellten *International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC)* (Shimosegawa et al. 2011). Weitere mögliche Diagnosekriterien, die heute Verwendung finden, sind die „Asian“-Kriterien und die „HISORT“-Kriterien.

Bei richtiger Diagnosestellung kann die AIP in den meisten Fällen konservativ durch die Gabe von Steroiden beherrscht werden. Unter einer medikamentösen Therapie zeigt sich im Regelfall ein rasches Ansprechen in Form einer Remission. Aufgrund unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten und differenter Prognosen ist daher die sorgfältige Abgrenzung zu einem PC klinisch bedeutsam. Dies stellt jedoch vor allem bei fokalen Erscheinungsformen der AIP, wegen der teils sehr ähnlichen klinischen, serologischen und radiologischen Präsentation, eine diagnostische Herausforderung dar. Präoperative EUS gesteuerte Probiopsien des Pankreas haben meist nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die endgültige Diagnose kann oftmals erst postoperativ in der histopathologischen Aufarbeitung des Operationspräparats gestellt werden. Für die betroffenen Patienten mit einer AIP bedeutet dies jedoch einen unnötigen operativen Eingriff im Vorfeld. Xin et. al. zeigte 2014, dass sich von 100 Patienten mit einer AIP 28% initial einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, da man zunächst ein PC vermutet hatte (Xin et al. 2014). Auch Meng et al. präsentierte ähnliche Ergebnisse, wonach sich primär 29,7% der Patienten mit einer AIP einem operativen Eingriff unterzogen (Meng et al. 2015). Im Falle einer AIP besteht also für die Patienten mit einer vergleichsweise harmlosen Erkrankung das Risiko einer Übertherapie mit möglicherweise auftretenden postoperativen Komplikationen. Gleichzeitig laufen Patienten mit einer Tumorerkrankung des Pankreas jedoch Gefahr als AIP fehldiagnostiziert und eine rein konservativ-medikamentöse Therapie zu erhalten. Hierdurch steigt für diese Patientengruppe das Risiko einer verzögerten Diagnosestellung und onkologischen Therapie.

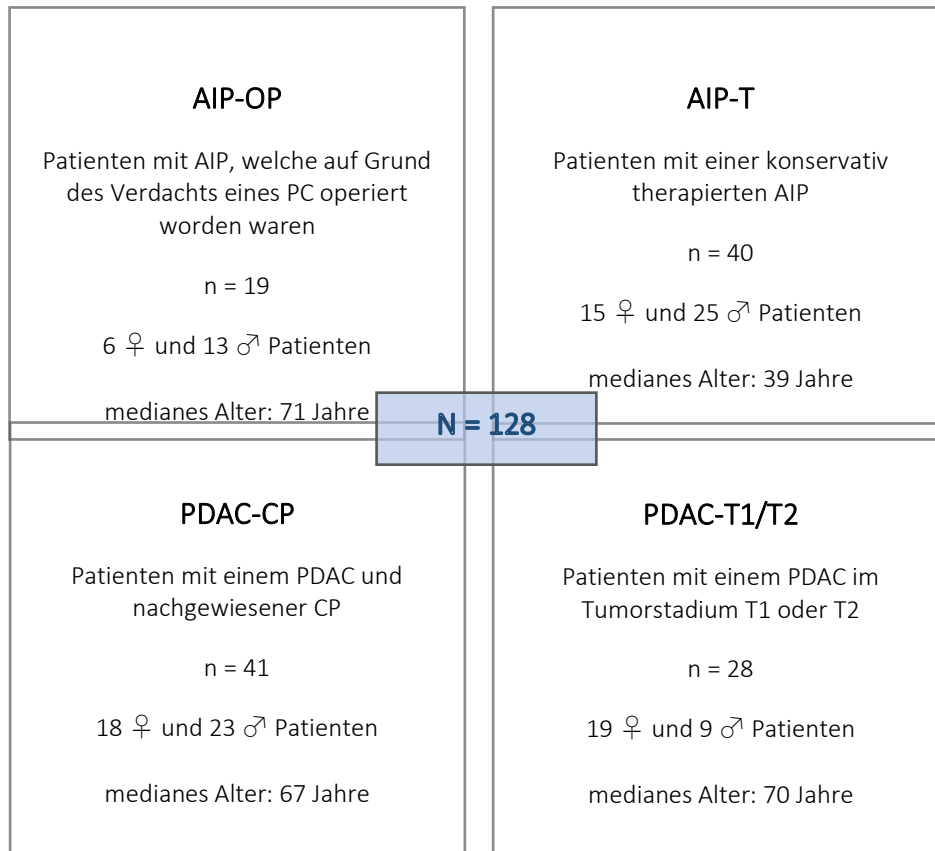
In Anbetracht dieser Problematik war es Ziel der vorliegenden Doktorarbeit mögliche Parameter zu evaluieren, die in Zukunft eine einfachere Stratifizierung zwischen einer AIP und einem PC erlauben. Hierzu wurden epidemiologische, klinische, serologische sowie radiologische Parameter von Patienten mit resezierter AIP, zum einen mit denen von Patienten mit konservativ therapierter AIP, zum anderen mit denen von Patienten mit einem PC und bekannter CP sowie Patienten mit einem PC im Stadium T1/T2 verglichen.

4. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Zur Durchführung der retrospektiven Analyse wurden in einem ersten Schritt aus einer bereits bestehenden Datenbank des Klinikums rechts der Isar Patienten mit der Enddiagnose AIP selektiert, die zwischen 2007 und 2018 im Klinikum rechts der Isar bei Verdacht auf ein PDAC operiert worden waren (AIP-OP). Anschließend erfolgte in Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar die Identifikation von Patienten als Vergleichsgruppe, welche in diesem Zeitraum aufgrund einer AIP konservativ behandelt worden waren (AIP-T). Zusätzlich wurden zwei weitere Patientenkollektive aus der Datenbank des Klinikums rechts der Isar erstellt, die zum einen Patienten mit einem PDAC und nachgewiesener CP (PDAC-CP) sowie zum anderen Patienten mit einem PDAC im Tumorstadium T1 oder T2 (PDAC-T1/T2) umfassten. Es wurde angenommen, dass die beiden letzteren Vergleichsgruppen vom Erscheinungsbild in der Bildgebung am ehesten dem Bild einer AIP ähneln könnten. Insgesamt wurden somit 128 Patienten in die vier Patientenkohorten eingeschlossen. Einen Überblick gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Patientenkollektiv



Nach Abschluss der Identifikation der entsprechenden Patienten erfolgte die Erfassung der Daten mit Hilfe der elektronischen und asservierten Patientenakten des Klinikums rechts der Isar sowie der von externen Kliniken erhobenen Befunde. Diese wurden mit speziellem Fokus auf folgende Bereiche überarbeitet:

1. Klinische Präsentation bei Erstvorstellung
2. Klinische Chemie
3. Bildgebung

Zusätzlich wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar die Bildgebung der Computertomographie retrospektiv neu aufgearbeitet, um mögliche Unterschiede zwischen den vier Patientenkohorten zu ermitteln. In Folge wurde die Datenbank nach Abschluss der Datenerfassung geschlossen und anonymisiert.

Eine Genehmigung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München erteilt. Ethikreferenznummer: 67/19S.

3.2. Parameter

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden zur Erstellung der Datenbank insgesamt 109 klinischen Parametern erfasst. Diese setzen sich zusammen aus den Befunden der Anamnese, der Serologie und der Bildgebung bei Erstvorstellung der Patienten. Hierzu zählten unter anderem folgende Befunde aus Erhebung der Anamnese und klinischer Präsentation: demographische Daten (Alter, Geschlecht), BMI, Vorerkrankungen, Suchterkrankungen (Nikotin, Alkohol), Ikterus, abdominelle Schmerzen, Schmerzmitteleinnahme, Appetitminderung, Übelkeit und Erbrechen, Veränderungen des Stuhlgangs, Nachtschweiß, Fieber, Leistungsminderung, Gewichtsverlust und Diabetes mellitus.

Aus den Befunden der klinischen Chemie wurden die Werte folgender Parameter übernommen: Glukose, IgG4-Serumspiegel, Tumormarker (CA19-9, CEA), Amylase, Lipase, CRP, Cholestaseparameter (Bilirubin, γ -GT, alkalische Phosphatase), Leberenzyme (GPT, GOT), Kreatinin, Eiweiß, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten.

Das Augenmerk in Bezug auf die Bildgebung lag in der vorliegenden Studie auf den Befunden der Abdomensonographie, der Endosonographie und der CT-Bildgebung. Letztere wurde wie bereits erwähnt in Zusammenarbeit mit erfahrenen Radiologen des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar retrospektiv neu aufgearbeitet. Folgende Parameter wurden anschließend in die Datenbank aufgenommen und zwischen den unterschiedlichen Gruppen verglichen: Pankreasvergrößerung, Pankreasraumforderung, Ort der Raumforderung, Pankreaskalzifikationen, Pankreaspseudozysten, Pankreasatrophie, Pankreasgangdilatation, intrahepatische Cholestase, Gefäßinvasion, Lebermetastasen, Aszites, pathologisch vergrößerte Lymphknoten, DHC-Dilatation, Nierenläsionen.

3.3. Statistische Auswertung und Analyse

Zur statistischen Analyse und Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (Version 25) gearbeitet. Ziel war die Detektion von signifikanten Unterschieden zwischen den vier Patientenkollektiven um die Differenzierung zwischen einer AIP und einem PDAC in Zukunft zu vereinfachen. Hierzu wurden drei Vergleichsgruppen gebildet. AIP-OP vs. AIP-T, AIP-OP vs. PDAC-CP und AIP-OP vs. PDAC-T1/T2.

Kategoriale Variablen wurden zur deskriptiven Statistik in Form von Häufigkeitstabellen dargestellt. Zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Für stetige Variablen wurde der Median mit Maximum und Minimum angegeben. Die Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede erfolgte hier mittels Mann-Whitney-U-Test. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde ab einem p-Wert ≤ 0.050 angenommen.

5. Ergebnisse

5.1. AIP-OP versus AIP-T

Patienten mit AIP-OP wurden hinsichtlich des Geschlechts und Alters bei Erstvorstellung mit den anderen Patientenkollektiven verglichen. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung lag zwischen AIP-OP und AIP-T jedoch kein relevanter Unterschied vor (Männlich: AIP-OP: n = 13, 68,4% vs. AIP-T: n = 25; 62,5%; p=0,0657). Im Gegensatz zu Patienten mit AIP-T, waren Patienten mit AIP-OP jedoch deutlich älter (p=0,000). Lag bei AIP-OP ein medianes Alter von 71 (Min. 23 – Max. 80) Jahren vor, so betrug dieses bei AIP-T 39 (Min. 18 – Max. 95) Jahre. Die beiden Gruppen unterschieden sich also um etwa 32 Jahre. (Tabelle 3 und Abbildung 2)

Auch im Hinblick auf den vorherrschenden AIP-Typ zeigte sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster zwischen Patienten mit AIP-OP und AIP-T. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei der Kohorte AIP-T lediglich bei 26 von insgesamt 40 Patienten die Diagnose einer AIP histopathologisch oder mittels Bestimmung des IgG4-Serumspiegels gesichert worden war. Interessanterweise fand sich bei der Mehrzahl der Patienten mit AIP-OP eine AIP Typ I, wohingegen bei AIP-T ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen AIP-Typ I und AIP-Typ II vorlag (AIP Typ I: AIP-OP: n = 14, 77,8%; AIP-T: n = 12, 46,2%, p=0,018). Typischerweise sind Patienten mit einer AIP Typ I häufig älter als Patienten mit einer AIP Typ II. Dieses Bild scheint sich auch in der vorliegenden Studie widerzuspiegeln. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 4.

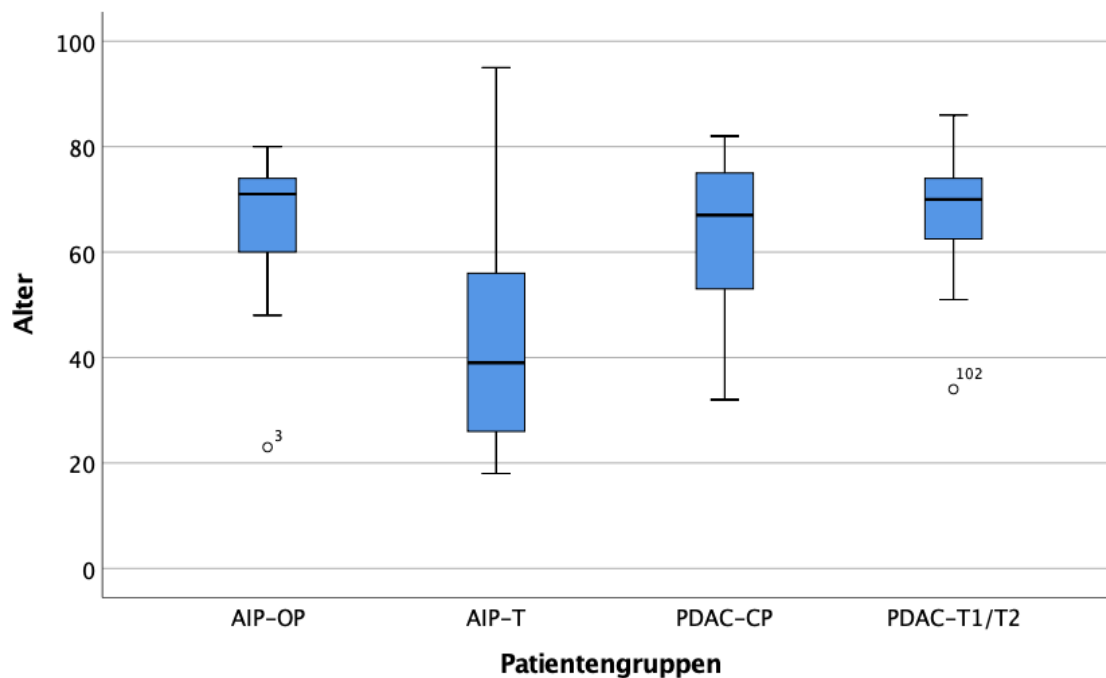
Tabelle 3: Demographische Merkmale im Überblick

	AIP-OP n = 19	AIP-T n = 40	p-Wert*	PDAC-CP n = 41	p-Wert*	PDAC-T1/T2 n = 28	p-Wert*
Alter**	71 (23-80)	39 (18-95)	p=0,000	67 (32-82)	p=0,668	70 (34-86)	p=0,737
Geschlecht (n,%)							
männlich	13 (68,4%)	25 (62,5%)	p=0,0657	23 (56,1%)	p=0,365	9 (32,1%)	p=0,014
weiblich	6 (31,6%)	15 (37,5%)		18 (43,9%)		19 (67,9%)	

*Demographische Merkmale bei der Erstvorstellung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP; ** als Median angegeben (Min.-Max.)*

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion ;, AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2

Abbildung 2: Boxplot zur Altersverteilung in den Patientenkohorten



AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; *AIP-T* Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; *PDAC-CP* Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; *PDAC-T1/T2* Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2

Tabelle 4: Vorliegender AIP-Typ

	AIP-OP n = 18	AIP-T n = 26	p-Wert*
AIP-Form (n, %)			
AIP Typ I	14 (77,8%)	12 (46,2%)	p=0,018
AIP Typ II	3 (16,7%)	14 (53,8%)	

Vorliegender AIP-Typ; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; *AIP-T* Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie

In Folge wurde auch die Krankengeschichte aller Patientengruppen näher analysiert. Hierbei fiel auf, dass sich in der Gruppe AIP-OP deutlich mehr Fälle mit einem Diabetes mellitus (AIP-OP: n=5; 26,3% vs. AIP-m: n=2; 5,1%, p=0,020) und einer rheumatoiden Arthritis (AIP-OP: n=5; 26,3% vs. AIP-m: n=1; 2,5%, p=0,005) in der Vorgeschichte fanden. Bezüglich des Auftretens von CED, wie einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Chron, unterschieden sich die beiden AIP-Kohorten jedoch nicht (AIP-OP: n=1; 5,3% vs. AIP-m: n=4; 10,0%, p=0,542). Die Inzidenz von

Autoimmunerkrankungen an sich war sowohl bei Patienten mit AIP-OP als auch bei AIP-T ähnlich (AIP-OP: n=1; 5.3% vs. AIP-m: n=4; 10.0%, p=0.542) (Tabelle 5). Unter dem Begriff „Autoimmunerkrankungen“ waren zuvor Vorerkrankungen wie chronische Arthritiden, autoimmune Glomerulonephritiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), die Autoimmuncholeangitis, die Autoimmunhepatitis, die Neurodermitis, das Asthma bronchiale, das Guillan-Barré-Syndrom, der M. Basedow oder die Hashimoto-Thyreoditis zusammengefasst worden.

Tabelle 5: Vorerkrankungen

	AIP-OP	AIP-T	p-Wert*	PDAC-CP	p-Wert*	PDAC-T1/T2	p-Wert*
Diabetes mellitus (n, %)	5 (26,3%)	2 (5,1%)	p=0,020	15 (37,5%)	p=0,396	13 (46,4%)	p=0,164
Autoimmunerkrankungen (n, %)	6 (31,6%)	11 (27,5%)	p=0,747	4 (9,8%)	p=0,035	4 (14,3%)	p=0,155
Rheumatoide Arthritis (n, %)	5 (26,3%)	1 (2,5%)	p=0,005	0 (0,0%)	p=0,001	0 (0,0%)	p=0,004
CED (n, %)	1 (5,3%)	4 (10,0%)	p=0,542	0 (0,0%)	p=0,139	0 (0,0%)	p=0,220

Bestehende Vorerkrankungen bei der Erstvorstellung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2; CED Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Klinisch präsentierten sich Patienten mit AIP-OP im Gegensatz zu AIP-T häufiger mit einer Schmerzsymptomatik (AIP-OP: n=10; 55.6% vs. AIP-m: n=30; 83.3%, p=0.028) sowie einem Ikterus (AIP-OP: n=11; 57.9% vs. AIP-m: n=3; 8.3%, p=0.000). Da bei der Gruppe AIP-OP initial ein Malignom vermutet worden war, wurde die Anamnese der Patienten auch auf das Vorliegen möglicher B-Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß analysiert. Retrospektiv fand sich jedoch in der Kohorte AIP-T nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine Dokumentation bezüglich des Vorliegens entsprechender Symptome. Ein Unterschied bezüglich des Auftretens von intermittierendem Fieber (AIP-OP: n=1; 6.3% vs. AIP-m: n=3; 12.5%, p=0.515), Gewichtsverlust (AIP-OP: n=12; 75.0% vs. AIP-m: n=15; 62.5%, p=0.408) oder Nachtschweiß (AIP-OP: n=2; 15.4%

vs. AIP-m: n=5; 23.5%, p=0.555) zeigte sich jedoch zwischen den beiden AIP-Gruppen nicht. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Klinische Symptome bei Erstvorstellung

	AIP-OP	AIP-T	p-Wert*	PDAC-CP	p-Wert*	PDAC-T1/T2	p-Wert*
Schmerzen (n, %)	10 (55,6%)	30 (83,3%)	p=0,028	29 (76,3%)	p=0,115	14 (63,6%)	p=0,604
Ikterus (n, %)	11 (57,9%)	3 (8,3%)	p=0,000	19 (46,3%)	p=0,405	8 (29,6%)	p=0,055
Fieber (n, %)	1 (6,3%)	3 (12,5%)	p=0,519	1 (4,3%)	p=0,791	1 (7,1%)	p=0,922
Gewichtsverlust (n, %)	12 (75,0%)	15 (62,5%)	p=0,408	21 (75%)	p=1,000	12 (66,7%)	p=0,595
Nachtschweiß (n, %)	2 (15,4%)	5 (23,8%)	p=0,555	6 (24,0%)	p=0,537	1 (8,3%)	p=0,588

*Klinische Symptome bei der Erstvorstellung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP*

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2

Wie auch bezüglich des Ikterus zeigten AIP-OP Patienten im Vergleich zu AIP-T höhere Serumspiegel für Bilirubin (AIP-OP: 1.3 mg/dl, Min. 0.30, Max. 15.40 vs. AIP-T: 0.55 mg/dl, Min. 0.20, Max. 15.50, p=0,006), Alkalische Phosphatase (AIP-OP: 251.0 U/l, Min. 54.0, Max. 968.0 vs. AIP-T: 81.0 U/l, Min. 33.0, Max. 920.0, p=0,042), GPT (AIP-OP: 117.5 U/l, Min. 14.0, Max. 534.0 vs. AIP-T: 29.5 U/l, Min. 11.0, Max. 823.0, p=0,007) und GOT (AIP-OP: 82.0 U/l, Min. 19.0, Max. 226.0 vs. AIP-T: 29.0 U/l, Min. 17.0, Max. 243.3, p=0,009). Auch die Werte für die γ -GT fielen in der Kohorte AIP-OP deutlich höher als bei AIP-T aus, auch wenn sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen lies (AIP-OP: 273.5 U/l, Min. 11.0, Max. 2501.0 vs. AIP-T: 29.0 U/l, Min. 9.0, Max. 2852.5, p=0,060). Dagegen konnte jedoch zwischen den beiden AIP-Gruppen kein Unterschied bezüglich der Lipasewerte beobachtet werden (AIP-OP: 166.5 U/l, Min. 19.0, max. 893 vs. AIP-T: 84.5 U/l, Min. 9.0, Max. 942.0, p=0,634). (Tabelle 7)

Anschließend wurden zudem die Serumspiegel für Bilirubin, alkalische Phosphatase und γ -GT in Zusammenschau auf das Vorliegen einer laborchemischen Cholestase untersucht. Hier zeigte sich

ebenfalls, dass eine solche bei Patienten mit AIP-OP häufiger auftrat als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit AIP-T (AIP-OP: n = 8, 47,1% vs. AIP-T: n = 3, 10,3%, p=0,005). (Tabelle 7)

Tabelle 7: Serologische Parameter bei Erstvorstellung

	AIP-OP	AIP-T	p-Wert*	PDAC-CP	p-Wert*	PDAC-T1/T2	p-Wert*
Bilirubin** mg/dl	1,30 (0,30-15,40)	0,55 (0,20-15,50)	p=0,006	0,70 (0,30-20,70)	p=0,255	0,80 (0,20-13,80)	p=0,139
Alkalische Phosphatase** U/l	241,00 (54,00-968,00)	81,00 (33,00-920,00)	p=0,042	191,00 (40,00-2014,00)	p=0,633	101,00 (49,00-679,00)	p=0,288
γ-GT** U/l	273,50 (11,00-2501,00)	29,00 (9,00-2852,50)	p=0,060	257,00 (14,00-1725,00)	p=0,938	75,50 (13,00-1919,00)	p=0,390
GPT** U/l	117,50 (14,00-534,00)	29,50 (11,00-823,00)	p=0,007	71,00 (13,00-887,00)	p=0,476	37,00 (17,00-1348,00)	p=0,080
GOT** U/l	82,00 (19,00-226,00)	29,00 (17,00-243,30)	p=0,009	51,00 (15,00-499,00)	p=0,937	34,50 (18,00-354,00)	p=0,175
Lipase** U/l	166,50 (19,00-893,00)	84,50 (9,00-942,00)	p=0,634	84,00 (8,00-748,00)	p=0,218	42,00 (19,00-169,00)	p=0,015
Laborchemische Cholestase (n, %)	8 (47,1%)	3 (10,3%)	p=0,005	13 (38,2%)	p=0,546	6 (26,1%)	p=0,169

Serologie bei Erstvorstellung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP, ** als Median angegeben (Min.-Max.)

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2; mg Milligramm; dl Deziliter; U Unit; l Liter; GPT/ALAT Alanin-Aminotransferase; GOT/ASAT Aspartat-Aminotransferase

Neben der Serologie wurde auch das Blutbild der Patienten auf das Vorliegen einer Anämie hin untersucht. Definitionsgemäß wurde eine Anämie bei Verminderung des Hämoglobinwerts, der Erythrozytenzahl und/oder des Hämatokrits angenommen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Vorliegens einer Anämie unterschieden sich die beiden AIP-Gruppen jedoch nicht (AIP-OP: n = 7, 38,9% vs. AIP-T: n = 9, 25,7%; p=0,322). (Tabelle 8)

Tabelle 8: Vorliegen einer Anämie bei Erstvorstellung

	AIP-OP	AIP-T	p-Wert*	PDAC-CP	p-Wert*	PDAC-T1/T2	p-Wert*
Anämie (n, %)	7 (38,9%)	9 (25,7%)	p=0,322	23 (57,5%)	p=0,189	14 (50%)	p=0,460

Vorliegen einer Anämie bei der Erstvorstellung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2

Auch von Interesse war aufgrund der klinischen Relevanz für die Diagnosestellung die Bestimmung der IgG4-Serumspiegel in den Patientenkollektiven mit einer AIP. Es zeigte sich jedoch, dass in der Kohorte AIP-OP Messungen des Serum-IgG4-Spiegels nur sehr lückenhaft erfolgt waren. Der IgG4-Serumspiegel war bei diesen Patienten lediglich in 8/19 Fällen bestimmt worden. Hiervon war nur bei 2/19 Patienten mit AIP-OP eine präoperative Erhebung erfolgt (AIP-OP: n=8; 42,1%; Präoperativ: n = 2, 10,5%; Postoperativ: n = 6, 31,6%). Bei einem dieser Patienten hatte sich ein mit 175,0 mg/dl leicht erhöhter IgG4-Wert gezeigt gehabt. Auch bei fünf der sechs Patienten mit AIP-OP, bei denen erst postoperativ eine Bestimmung des Serumspiegels veranlasst worden war, zeigten sich Werte außerhalb der Norm für das IgG4 im Serum. Im Gegensatz hierzu wurde bei den AIP-T Patienten der IgG4-Spiegel in 33/40 Fällen bestimmt (AIP-T: n 33, 82,5%). Bei 17/33 der Patienten mit AIP-T war der IgG4-Serumspiegel erhöht.

Im nächsten Schritt wurde die erfolgte Bildgebung des Pankreas analysiert. Zu den untersuchten Modalitäten gehörten die Computertomographie des Abdomens, die Endosonographie sowie die Abdomensonographie. Die CT-Bildgebung wurde hierfür zusätzlich, wie bereits weiter oben beschrieben, mit Hilfe erfahrener Radiologen des Klinikums rechts der Isar retrospektiv neu aufgearbeitet. Abschließend wurde die Bildgebung zusammenfassend beurteilt, da die meisten Patienten mehr als eine bildgebende Untersuchung erhalten hatten. Hierzu wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten zusammengefasst und ausgewertet.

In Zusammenschau der radiologischen Kriterien zeigten Patienten mit AIP-OP im Gegensatz zu AIP-T deutlich häufiger eine Dilatation des Pankreashauptganges (AIP-OP: n = 15, 78,9% vs. AIP-T: n 11, 33,3%; p=0,002), eine abgrenzbare Raumforderung des Pankreas (AIP-OP: n = 15, 78,9% vs. AIP-T: n = 10 30,3%; p=0,001) sowie das Vorliegen einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n = 10, 52,6% vs. AIP-T: n = 3, 9,1%; p=0,000). Hinsichtlich des Vorliegens einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n = 10, 52,6% vs. AIP-T: n = 18, 54,5%; p=0,894) oder einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n = 5, 26,3% vs. AIP-T: n = 6, 18,2%; p= 0,489) unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht. Eine Pankreasvergrößerung trat in beiden AIP-Kohorten bei etwa der Hälfte der Patienten auf.

Kalzifikationen (AIP-OP: n = 1; 5,3% vs. AIP-T: n = 5, 15,2%; p=0,282) und Pseudozysten (AIP-OP: n = 2, 10,5% vs. AIP-T: n = 4; 12,1 %; p=0,832), als typische radiologische Kriterien einer CP, waren sowohl bei AIP-OP als auch bei AIP-T nur in geringem Umfang nachweisbar. Die beiden Kohorten wurden in Folge auch auf das Vorkommen einer abgrenzbaren Gefäßinvasion hin untersucht. Eine Solche kann im Rahmen einer malignen Erkrankung, oder aber auch im Rahmen einer extrapankreatischen Manifestation einer AIP auftreten. In den beiden Kohorten konnte eine Gefäßinvasion jedoch bei Patienten mit AIP-OP nur in insgesamt drei Fällen und bei AIP-T nur in lediglich einem Fall nachgewiesen werden (AIP-OP: n = 3, 15,8% vs. AIP-T: n = 1, 3,0%; p=0,096). Pathologisch vergrößerte Lymphknoten (Durchmesser ≥ 1 cm) fanden sich dagegen häufiger bei Patienten mit AIP-OP (AIP-OP: n = 9, 47,4% vs. AIP-T: n = 9, 27,3%; p=0,142). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AIP-OP und AIP-T konnte aber nicht nachgewiesen werden. (Tabelle 9)

Eine Bildgebung mittels CT war retrospektiv bei 16/19 der AIP-OP und bei nur 14/40 der AIP-T Patienten auswertbar gewesen. Wie auch bereits zuvor beschrieben, wiesen hier Patienten der Kohorte AIP-OP mehr Pankreasgangdilatationen (AIP-OP: n = 12, 75,0% vs. AIP-T: n = 2, 14,3%; p=0,001), solide Raumforderungen des Pankreas (AIP-OP: n = 9, 56,3% vs. AIP-T: n = 2, 14,3%; p= 0,017) und intrahepatische Cholestasen auf (AIP-OP: n = 9, 56,3% vs. AIP-T: n = 2, 14,3%; p=0,017). Zusätzlich zeigte sich im CT, dass bei AIP-OP Patienten weniger häufig diffuse Raumforderungen des Pankreas detektiert werden konnten. Diese waren eher charakteristisch für die Gruppe AIP-T (AIP-OP: n = 5, 31,3% vs. AIP-T: n = 10, 71,4%; p=0,028). Hinsichtlich des Vorliegens einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n = 8, 50% vs. AIP-T: n = 8, 57,1%; p=0,696), einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n = 5, 31,3% vs. AIP-T: n = 5, 35,7%; p= 0,796), Kalzifikationen (AIP-OP: n = 1, 6,3% vs. AIP-T: n = 3, 21,4%, p=0,222) oder Pseudozysten (AIP-OP: n = 2, 12,5% vs. AIP-T: n = 2, 14,3%; p=0,886) konnte im CT kein relevanter Unterschied zwischen AIP-OP und AIP-T festgestellt werden. Eine Gefäßinvasion konnte im CT lediglich in der Gruppe AIP-OP nachgewiesen werden (AIP-OP: n = 2, 12,5% vs. AIP-T: n = 0, 0,0%; p=0,171). Pathologisch

vergrößerte Lymphknoten waren dagegen im CT sowohl bei AIP-OP als auch bei AIP-T festgestellt worden (AIP-OP: n = 7, 43,8% vs. AIP-T: n = 4, 28,6%; p=0,389). (Tabelle 9)

Tabelle 9: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. AIP-T

	AIP-OP	AIP-T	p-Wert*
Pankreasvergrößerung (n, %)	10 (52,6%)	18 (54,5%)	p=0,894
CT	8 (50%)	8 (57,1%)	p=0,696
Sonographie	1 (9,1%)	8 (40,0%)	p=0,070
Endosonographie	3 (23,1%)	9 (37,5%)	p=0,371
Pankreasatrophie (n, %)	5 (26,3%)	6 (18,2%)	p=0,489
CT	5 (31,3%)	5 (35,7%)	p=0,796
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	2 (15,4%)	2 (8,3%)	p=0,510
Pankreasgangdilatation (n, %)	15 (78,9%)	11 (33,3%)	p=0,002
CT	12 (75,0%)	2 (14,3%)	p=0,001
Sonographie	3 (27,3%)	5 (25,0%)	p=0,890
Endosonographie	9 (69,2%)	8 (33,3%)	p=0,036
Pankreasraumforderung (n, %)	15 (78,9%)	10 (30,3%)	p=0,001
CT	9 (56,3%)	2 (14,3%)	p=0,017
Sonographie	9 (81,8%)	2 (10,0%)	p=0,000
Endosonographie	11 (84,6%)	8 (33,3%)	p=0,003
Diffuse Raumforderung (n, %)			
CT	5 (31,3%)	10 (71,4%)	p=0,028
Gefäßinvasion (n, %)	3 (15,8%)	1 (3,0%)	p=0,096
CT	2 (12,5%)	0 (0,0%)	p=0,171
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	1 (7,7%)	1 (4,2%)	p=0,651
Pathologische Lymphknoten (n, %)	9 (47,4%)	9 (27,3%)	p=0,142
CT	7 (43,8%)	4 (28,6%)	p=0,389
Sonographie	1 (9,1%)	0 (0,0%)	p=0,170
Endosonographie	6 (46,2%)	5 (20,8%)	p=0,108
Intrahepatische Cholestase (n, %)	10 (52,6%)	3 (9,1%)	p=0,000
CT	9 (56,3%)	2 (14,3%)	p=0,017
Sonographie	5 (45,5%)	3 (15,0%)	p=0,064
Endosonographie	0 (0,0%)	1 (4,2%)	p=0,456
Kalzifikationen (n, %)	1 (5,3%)	5 (15,2%)	p=0,282
CT	1 (6,3%)	3 (21,4%)	p=0,222
Sonographie	0 (0,0%)	2 (10,0%)	p=0,278
Endosonographie	0 (0,0%)	2 (8,3%)	p=0,285
Pseudozysten (n, %)	2 (10,5%)	4 (12,1%)	p=0,832
CT	2 (12,5%)	2 (14,3%)	p=0,886
Sonographie	0 (0,0%)	1 (5,0%)	p=0,451
Endosonographie	0 (0,0%)	3 (12,5%)	p=0,184

*Merkmale in der Bildgebung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP*

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; AIP-T Autoimmune Pankreatitis und konservative Therapie

Befunde einer erfolgten Abdomensonographie fanden sich bei AIP-OP in 11/19 und bei AIP-T bei 20/40 der analysierten Fälle. Ebenso wie bei der Endosonographie ist dieses Bildgebungsverfahren jedoch maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und daher retrospektiv betrachtet nur eingeschränkt aussagekräftig. Aussagen über das Vorliegen einer Pankreasatrophie, diffuser Raumforderungen oder Gefäßinvasionen wurden hier nicht getroffen. Die Gruppe AIP-OP fiel dennoch im Vergleich zu AIP-T sonographisch mit dem gehäuften Nachweis von soliden Pankreasraumforderungen (AIP-OP: n = 9, 81,8% vs. AIP-T: n = 2, 10,0%; p=0,000) auf. Dagegen fanden sich Hinweise auf eine chronische Inflammation des Pankreas, in Form von Kalzifikationen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. AIP-T: n=2, 10,0%; p=0,278) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. AIP-T: n=1, 5,0%; p=0,451), nur bei Patienten mit AIP-T. Eine statistische Aussagekraft besitzt diese Beobachtung jedoch nicht. Hinsichtlich des Vorliegens einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n=1, 9,1% vs. AIP-T: n=8, 40,0%; p=0,070), einer Pankreasgangdilatation (AIP-OP: n = 3, 27,3% vs. AIP-T: n = 5, 25,0%; p=0,890), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n = 1, 9,1% vs. AIP-T: n = 0, 0,0%, p=0,170) oder einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n = 5, 45,5% vs. AIP-T: n = 3, 15,0%; p=0,064) zeigte sich in der Sonographie kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten. (Tabelle 9)

Einer weiterführenden Endosonographie hatten sich 13/19 der AIP-OP sowie 24/40 der AIP-T Patienten unterzogen. Wie auch in der CT-Bildgebung waren hier in der Gruppe AIP-OP, im Gegensatz zu AIP-T, deutlich mehr Patienten mit einer soliden Pankreasraumforderung (AIP-OP: n=11, 84,6% vs. AIP-T: n=8, 33,3%; p=0,003) sowie einer Dilatation des Pankreasganges (AIP-OP: n=9, 69,2% vs. AIP-T: n=8, 33,3%; p=0,036) aufgefallen. Diffuse Pankreasraumforderungen wurden weder mittels Sonographie noch Endosonographie beschrieben. Dieses Merkmal blieb der CT-Bildgebung vorbehalten. Kalzifikationen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. AIP-T: n=2, 8,3%; p=0,285) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. AIP-T: n=3, 12,5%; p= 0,184) waren, wie auch bereits in der Sonographie, nur bei Patienten mit AIP-T nachweisbar gewesen. Um ein statistisch relevantes Ergebnis handelt es sich hierbei jedoch ebenfalls nicht. Endosonographisch zeigten sich bezüglich des

Vorliegens einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n=3, 23,1% vs. AIP-T: n=9,37,5%; p=0,371), einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n=2, 15,4% vs. AIP-T: n=2, 8,3%; p=0,510), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=1, 7,7% vs. AIP-T: n=1, 4,2%; p=0,651), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=6, 46,2% vs. AIP-T: n=5, 20,8%; p=0,108) oder einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. AIP-T: n=1, 4,2% ; p=0,456) keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den beiden AIP-Kohorten. (Tabelle 9)

5.2. AIP-OP versus PDAC-CP

Bei Patienten in der Gruppe AIP-OP war aufgrund des Verdachts auf das Vorliegen eines PC eine operative Therapie erfolgt, denn die gefürchtetste Differentialdiagnose der AIP stellt das PDAC dar. Eine Fehldiagnose kann für den betroffenen Patienten schwerwiegende Folgen haben und unter Umständen letal enden. Daher wurden Merkmale der Patienten mit AIP-OP mit denen von PDAC-Patienten verglichen. Hierzu wurden zwei Vergleichsgruppen ausgewählt. Zum einen Patienten mit einem PDAC im Frühstadium T1/T2 und zum anderen Patienten mit einer CP, die im Verlauf ein PDAC entwickelt hatten. Im Folgenden wird nun zunächst auf den Vergleich zwischen AIP-OP und PDAC-CP eingegangen.

In Kontrast zu AIP-OP vs. AIP-T wiesen die Patienten hier eine ähnliche Altersstruktur (AIP-OP: 71 Jahre, Min. 23, Max. 80; PDAC-CP: 67 Jahre, Min. 32, Max. 82; p=0,668) auf. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung (AIP-OP: 13 Männer, 68,4% vs. PDAC-CP: 23 Männer, 56,1%; p=0,365) zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen AIP-OP und PDAC-CP. (Tabelle 3, Abbildung 2)

Auch im Hinblick auf die Krankenvorgeschichte unterschieden sich die beiden Gruppen in Bezug auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus (AIP-OP: n=5, 26,3% vs. PDAC-CP: n= 15, 37,5%; p=0,396) nicht. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit AIP-OP im Gegensatz zu Patienten mit PDAC-CP deutlich häufiger zu Autoimmunerkrankung (AIP-OP: n=6, 31,6% vs. PDAC-CP: n=4, 9,8%; p=0,035), insbesondere im Hinblick auf das Auftreten einer rheumatoiden Arthritis (AIP-OP: n=5,

26,3% vs. PDAC-CP: n=0, 0,0%; p=0,001), neigten. Eine rheumatoide Arthritis oder CED (AIP-OP: n=1, 5,3% vs. PDAC-CP: n=0, 0,0%; p=0,139) lagen sogar ausschließlich bei Patienten mit AIP-OP vor. (Tabelle 5)

Klinisch präsentierten sich die beiden Kohorten in gleicher Weise. Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit abdomineller Beschwerden (AIP-OP: n=10; 55,6% vs. PDAC-CP: n=29, 76,3%; p=0,115), eines Ikterus (AIP-OP: n=11; 57,9% vs. PDAC-CP: n=19, 46,3%; p=0,405), Fieber (AIP-OP: n=1, 6,3% vs. PDAC-CP: n=1, 4,3%; p=0,791), Gewichtsverlust (AIP-OP: n=12, 75,0% vs. PDAC-CP: n=21, 75%; p=1,000) oder Nachtschweiß (AIP-OP: n=2; 15,4% vs. PDAC-CP: n=6, 24,0%; p=0,537) konnten nicht beobachtet werden. (Tabelle 6)

Darüber hinaus konnten zwischen den beiden Gruppen AIP-OP und PDAC-CP keine Unterschiede hinsichtlich der Höhe der Serumspiegel für Bilirubin (AIP-OP: 1,30 mg/dl, Min. 0,30, Max. 15,40 vs. PDAC-CP: 0,80 mg/dl, Min. 0,20, Max. 13,80; p=0,255), Alkalische Phosphatase (AIP-OP: 241,00 U/l, Min. 54,00, Max. 968,00 vs. PDAC-CP: 191,00 U/l, Min. 40,00, Max. 2014,00; p=0,633), γ -GT (AIP-OP: 273,50 U/l, Min. 11,00, Max. 2501,00 vs. PDAC-CP: 257,00, Min. 14,00, Max. 1725,00; p=0,938), GPT (AIP-OP: 117,50, Min. 14,00, Max. 534,00 vs. PDAC-CP: 71,00, Min. 13,00, Max. 887,00; p=0,476), GOT (AIP-OP: 82,00 U/l, Min. 19,00, Max. 226,00 vs. PDAC-CP: 51,00 U/l, Min. 15,00, Max. 499,00; p=0,937) oder Lipase (AIP-OP: 166,50 U/l, Min. 19,00, Max. 893,00 vs. PDAC-CP: 84,00 U/l, Min. 8,00, Max. 748,00; p=0,218) detektiert werden. Das Vorliegen einer laborchemischen Cholestase (AIP-OP: n=8, 47,1% vs. PDAC-CP: n=13, 38,2%; p=0,546) war damit ebenfalls nicht als Kriterium zur Abgrenzung zwischen den beiden Kohorten geeignet. Auch hinsichtlich des Nachweises einer Anämie (AIP-OP: n=7, 38,9% vs. PDAC-CP: n=23, 57,5%; p=0,189) unterschieden sich Patienten mit AIP-OP und PDAC-CP nicht voneinander. Zusammenfassend erscheint daher eine Differenzierung der beiden Gruppen anhand des Routinelabors nicht möglich. (Tabelle 7, Tabelle 8)

Dagegen zeigte sich in Zusammenschau der Bildgebungsbefunde aus CT, Sonographie und Endosonographie, dass sich AIP-OP Patienten im Vergleich zu PDAC-CP Patienten wesentlich seltener mit einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n=5, 26,3% vs. PDAC-CP: n=26, 66,7%; p=0,004) präsentierten. Grundsätzlich fiel bei mehr als der Hälfte der AIP-OP Patienten in einer der Bildgebungsmodalitäten eine Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n= 10, 52,6% vs. PDAC-CP: n=11, 28,2%; p= 0,069) auf. Auch wenn das Ergebnis knapp nicht statistisch aussagekräftig ist, sollte dies bei differentialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden. Hinsichtlich des Vorliegens von Kriterien wie einer soliden Pankreasraumforderung (AIP-OP: n=15, 78,9% vs. PDAC-CP: n=35, 89,7%; p=0,263), einer Pankreasgangdilatation (AIP-OP: n=15, 78,9% vs. PDAC-CP: n=36, 92,3%; p=0,143), einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n=10, 52,6% vs. PDAC-CP: n=22 (56,4%; p=0,786), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=3, 15,8% vs. PDAC-CP: n=12, 30,8%; p=0,221) oder pathologische vergrößerten Lymphknoten (AIP-OP: n=9, 47,4% vs. PDAC-CP: n=28,71,8%; p=0,069) unterschied sich die AIP-OP Kohorte dagegen nicht von den Patienten mit PDAC-CP. Auch die Inzidenz von Kalzifikationen (AIP-OP: n=1, 5,3% vs. PDAC-CP: n=6, 15,4%; p=0,267) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=2, 10,5% vs. PDAC-CP: n=5, 12,8%; p=0,801) zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen AIP-OP und PDAC-CP. Gesammelte Bildgebungsbefunde bei AIP-OP Patienten ähneln also maßgeblich denen von PDAC-CP Patienten. Differentialdiagnostische Überlegungen sind jedoch bei einem vermuteten PC und Nachweis einer Pankreasvergrößerung anzuraten. (Tabelle 10)

Eine Bildgebung mittels CT fand sich bei 16/19 AIP-OP und bei 34/41 PDAC-CP Patienten. Betrachtet man nun alleinig die CT-Bildgebung, so fielen hier Patienten mit AIP-OP im Vergleich zu PDAC-CP häufiger durch das Vorliegen von Pankreasvergrößerungen (AIP-OP: n=8, 50% vs. PDAC-CP: n=6, 17,6%; p=0,017) und diffuser Pankreasraumforderungen (AIP-OP: n=5, 31,3% vs. PDAC-CP: n=2, 5,9%; p=0,016) auf. Im Gegensatz hierzu wurden Pankreasatrophien (AIP-OP: n=5, 31,3% vs. PDAC-CP: n=26, 76,5%; p=0,002) sowie lokal begrenzte Pankreastumoren (AIP-OP: n=9, 56,3% vs. PDAC-CP: n=29, 85,3%; p=0,025) im CT seltener bei AIP-OP, als bei PDAC-CP Patienten

beobachtet. Auffällig ist, dass auch hier keine Unterschiede zwischen AIP-OP und PDAC-CP bezüglich der Häufigkeit von Pankreasgangdilatationen (AIP-OP: n=12, 75% vs. PDAC-CP: n=28, 82,4%; p=0,544), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=2, 12,5% vs. PDAC-CP: n=12, 35,3%; p=0,094) oder dem Vorliegen pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=7, 43,8% vs. PDAC-CP: n=24, 70,6%; p=0,068) detektiert werden konnten. Auch eine intrahepatische Cholestase (AIP-OP: n=9, 56,3% vs. PDAC-CP: n=21, 61,8%; p=0,710) wurde im CT in beiden Kohorten in ähnlichem Ausmaß beobachtet. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der gesammelten Bildgebungsbefunde wurden auch im CT keine relevanten Unterschiede zwischen den Kohorten AIP-OP und PDAC-CP im Hinblick auf das Vorliegen von Kalzifikationen (AIP-OP: n=1, 6,3% vs. PDAC-CP: n=4, 11,8%; p=0,544) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=2, 12,5% vs. PDAC-CP: n=4, 11,8%; p=0,941) festgestellt. (Tabelle 10)

Befunde einer Abdomensonographie fanden sich retrospektiv bei AIP-OP in 11/19 und bei PDAC-CP in 28/41 der analysierten Fälle. Aussagen über das Vorliegen einer Pankreasatrophie, diffuser Raumforderungen oder eine Gefäßinvasion konnten mittels Sonographie nicht getroffen werden. Interessanterweise fiel die Mehrzahl der untersuchten AIP-OP Patienten bereits sonographisch mit dem Nachweis einer lokalen Pankreasraumforderung auf. Im Gegensatz hierzu waren solche in der Gruppe PDAC-CP deutlich weniger häufig darstellbar (AIP-OP: n=9, 81,8% vs. PDAC-CP: n=11, 39,2%; p=0,017). Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n=1, 9,1 % vs. PDAC-CP: n=9, 32,1%; p=0,138), einer Pankreasgangdilatation (AIP-OP: n=3, 27,3% vs. PDAC-CP: n=16, 57,1%; p=0,093), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=1, 9,1% vs. PDAC-CP: n=1, 3,6%; p=0,482), einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n=5, 45,5% vs. PDAC-CP: n=12, 42,9%; p=0,883), Kalzifikationen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-CP: n=1, 3,6%; p= 0,525) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-CP: n=3, 10,7%; p=0,258) ließen sich sonographisch zwischen den beiden Kohorten AIP-OP und PDAC-CP nicht feststellen. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. PDAC-CP

	AIP-OP	PDAC-CP	p-Wert*
Pankreasvergrößerung (n, %)	10 (52,6%)	11 (28,2%)	p=0,069
CT	8 (50%)	6 (17,6%)	p=0,017
Sonographie	1 (9,1%)	9 (32,1%)	p=0,138
Endosonographie	3 (23,1%)	2 (9,5%)	p=0,278
Pankreasatrophie (n, %)	5 (26,3%)	26 (66,7%)	p=0,004
CT	5 (31,3%)	26 (76,5%)	p=0,002
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	2 (15,4%)	3 (14,3%)	p=0,930
Pankreasgangdilatation (n, %)	15 (78,9%)	36 (92,3%)	p=0,143
CT	12 (75,0%)	28 (82,4%)	p=0,544
Sonographie	3 (27,3%)	16 (57,1%)	p=0,093
Endosonographie	9 (69,2%)	17 (81,0%)	p=0,434
Pankreasraumforderung (n, %)	15 (78,9%)	35 (89,7%)	p=0,263
CT	9 (56,3%)	29 (85,3%)	p=0,025
Sonographie	9 (81,8%)	11 (39,2%)	p=0,017
Endosonographie	11 (84,6%)	16 (76,2%)	p=0,555
Diffuse Raumforderung (n, %)			
CT	5 (31,3%)	2 (5,9%)	p=0,016
Gefäßinvasion (n, %)	3 (15,8%)	12 (30,8%)	p=0,221
CT	2 (12,5%)	12 (35,3%)	p=0,094
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	1 (7,7%)	1 (4,8%)	p=0,724
Pathologische Lymphknoten (n, %)	9 (47,4%)	28 (71,8%)	p=0,069
CT	7 (43,8%)	24 (70,6%)	p=0,068
Sonographie	1 (9,1%)	1 (3,6%)	p=0,482
Endosonographie	6 (46,2%)	6 (28,6%)	p=0,297
Intrahepatische Cholestase (n, %)	10 (52,6%)	22 (56,4%)	p=0,786
CT	9 (56,3%)	21 (61,8%)	p=0,710
Sonographie	5 (45,5%)	12 (42,9%)	p=0,883
Endosonographie	0 (0,0%)	1 (4,8%)	p=0,425
Kalzifikationen (n, %)	1 (5,3%)	6 (15,4%)	p=0,267
CT	1 (6,3%)	4 (11,8%)	p=0,544
Sonographie	0 (0,0%)	1 (3,6%)	p=0,525
Endosonographie	0 (0,0%)	2 (9,5%)	p=0,251
Pseudozysten (n, %)	2 (10,5%)	5 (12,8%)	p=0,801
CT	2 (12,5%)	4 (11,8%)	p=0,941
Sonographie	0 (0,0%)	3 (10,7%)	p=0,258
Endosonographie	0 (0,0%)	1 (4,8%)	p=0,425

Merkmale in der Bildgebung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; PDAC-CP Pankreaskarzinom mit chronischer Pankreatitis im Vorfeld

Weiterführend wurde eine Endosonographie bei 13/19 der AIP-OP und bei 21/41 PDAC-CP Patienten veranlasst. Das Vorliegen diffuser Raumforderungen des Pankreas war auch hier nicht beurteilbar. Relevante Merkmale zur Abgrenzung zwischen den beiden Kohorten ergaben sich nicht. Die Detektion von Pankreasvergrößerungen (AIP-OP: n=3, 23,1% vs. PDAC-CP: n=2, 9,5%; p=0,278), Pankreasatrophien (AIP-OP: n=2, 15,4% vs. PDAC-CP: n=3, 14,3%; p=0,930), Pankreasgangdilatationen (AIP-OP: n=9, 69,2% vs. PDAC-CP: n=17, 81,0%; p=0,434), Pankreasraumforderungen (AIP-OP: n=11, 84,6% vs. PDAC-CP: n=16, 76,2%; p=0,555), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=1, 7,7% vs. PDAC-CP: n=1, 4,8%; p=0,724), pathologischer Lymphknotenvergrößerungen (AIP-OP: n=6, 46,2% vs. PDAC-CP: n=6, 28,6%; p=0,297), intrahepatischen Cholestasen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-CP: n=1, 4,8%; p=0,425), Kalzifikationen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-CP: 2, 9,5%; p=0,251) oder Pseudozysten (AIP-OP: n= 0, 0,00% vs. PDAC-CP: n=1, 4,8%; p=0,425) unterschied sich in der Endosonographie nicht zwischen Patienten mit AIP-OP und PDAC-CP. (Tabelle 10)

5.3. AIP-OP versus PDAC-T1/T2

Neben der Kohorte PDAC-CP dienten auch Patienten mit einem PDAC im Frühstadium T1/T2 als Vergleichsgruppe. Ziel war auch hier die Herausarbeitung möglicher Unterschiede in den Bereichen klinische Präsentation, Serologie und Bildgebung um eine Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder in Zukunft zu vereinfachen und unnötige operative Eingriffe zu vermeiden.

Wie bereits im Vergleich zu PDAC-CP zeigten Patienten mit AIP-OP und PDAC-T1/T2 eine ähnlichen Altersverteilung. Durchschnittlich waren die Patienten beider Kohorten bereits dem fortgeschrittenen Alter zuzuordnen (AIP-OP: 71 Jahre, Min. 23, Max. 80 vs. PDAC-T1/T2: 70 Jahre, Min. 34, Max. 86; p= 0,737). Verglichen mit den PDAC-T1/T2 Patienten waren AIP-OP Patienten, bezüglich der Geschlechterverteilung jedoch häufiger männlich (AIP-OP: n=13, 68,4% vs. PDAC-T1/T2: n=9, 32,1%; p=0,014). (Tabelle 3, Abbildung 2)

Im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen zeigte sich zwischen AIP-OP und PDAC-T1/T2 generell kein Unterschied in der Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen (AIP-OP: n=6, 31,6% vs. PDAC-T1/T2: n=4, 14,3%; p=0,155). Eine CED (AIP-OP: 1, 5,3% vs. PDAC-T1/T2: n=0,00%; p= 0,220) lag jedoch nur in der Gruppe AIP-OP, wenn auch ohne statistisch relevantes Ergebnis, vor. Ebenso war eine rheumatoide Arthritis (AIP-OP: n=5, 26,3% vs. PDAC-T1/T2: n= 0, 0,0%; p=0,004) nur bei AIP-OP, jedoch nicht bei PDAC-T1/T2 Patienten beschrieben worden. Ein Unterschied hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes mellitus (AIP-OP: n=5, 26,3% vs. PDAC-T1/T2: n=13, 46,4%; p=0,164) konnte zwischen den beiden Kohorten nicht detektiert werden. (Tabelle 5)

Auch bei AIP-OP vs. PDAC T1/T2 ähnelte sich das klinische Beschwerdebild maßgeblich. Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit abdomineller Schmerzen (AIP-OP: n=10; 55,6% vs. PDAC-T1/T2: n=14, 63,3%; p=0,604), eines Ikterus (AIP-OP: n=11; 57,9% vs. PDAC-T1/T2: n=8, 29,6%; p=0,055), Fieber (AIP-OP: n=1, 6,3% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 7,1%; p=0,922), eines Gewichtsverlustes (AIP-OP: n=12, 75,0% vs. PDAC-T1/T2: n=12, 66,7%; p=0,595) oder des Auftretens von Nachtschweiß (AIP-OP: n=2; 15,4% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 8,3%; p=0,588) konnten nicht beobachtet werden. Tendenziell neigten Patienten mit AIP-OP aber scheinbar eher zu einem Ikterus als Patienten mit PDAC-T1/T2. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht aussagekräftig. (Tabelle 6)

Laborchemisch zeigten sich für AIP-OP vs. PDAC T1/T2 ebenfalls keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Höhe der gemessenen Serumspiegel für Bilirubin (AIP-OP: 1,30 mg/dl, Min. 0,30, Max. 15,40 vs. PDAC-T1/T2: 0,80 mg/dl, Min. 0,20, Max. 13,80; p=0,139), Alkalische Phosphatase (AIP-OP: 241,00 U/l, Min. 54,00, Max. 968,00 vs. PDAC-T1/T2: 101,00 U/l, Min. 49,00, Max. 679,00; p= 0,288), γ -GT (AIP-OP: 273,50 U/l, Min. 11,00, Max. 2501,00 vs. PDAC-T1/T2: 75,50 U/l, Min. 13,00, Max. 1919,00; p=0,390), GPT (AIP-OP: 117,50 U/l, Min. 14,00, Max. 534,00 vs. PDAC-T1/T2: 37,00 U/l, Min. 17,00, Max. 1348,00; p=0,080) und GOT (AIP-OP: 82,00 U/l, Min. 19,00, Max. 226,00 vs. PDAC-T1/T2: 34,50 U/l, Min. 18,00, Max. 354,00; p=0,175). Hiermit stellte

auch das Vorliegen einer laborchemischen Cholestase (AIP-OP: n=8, 47,1% vs. PDAC-T1/T2: n=6, 26,1%; p= 0,169) kein Unterscheidungskriterium zwischen den beiden Patientengruppen dar. Auffällig war jedoch bei der Analyse der Laborparameter, dass sich Patienten mit AIP-OP im Vergleich mit durchschnittlich deutlich höheren Lipasewerten (AIP-OP: 166,50 U/l, Min. 19,00, Max. 893,00 vs. PDAC-T1/T2: 42,00 U/l, Min. 19,00, Max. 169,00; p= 0,015) präsentierten. Hinsichtlich des Vorliegens einer Anämie (AIP-OP: n=7, 38,9% vs. PDAC-T1/T2: n=14; 50%; p=0,460) unterschieden sich die beiden Kohorten nicht. (Tabelle 7, Tabelle 8)

In Zusammenschau aller Bildgebungsbefunde zeigt sich, dass sich AIP-OP Patienten auch im Vergleich zu PDAC-T1/T2 Patienten weniger häufig mit einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n=5, 26,3% vs. PDAC-T1/T2: n=14, 58,3%; p=0,036) präsentierten. Im Gegensatz zu PDAC-T1/T2 ist eher eine Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n= 10, 52,6% vs. PDAC-T1/T2: n=4, 16,7%; p= 0,012) typisch für AIP-OP. Unterschiede zwischen den Kohorten AIP-OP und PDAC-T1/T2 bezüglich der Häufigkeit solider Pankreasraumforderung (AIP-OP: n=15, 78,9% vs. PDAC-T1/T2: n=21, 87,5%; p= 0,451), Pankreasgangdilatationen (AIP-OP: n=15, 78,9% vs. PDAC-T1/T2: n=18, 75,0%; p=0,761), intrahepatischen Cholestasen (AIP-OP: n=10, 52,6% vs. PDAC-T1/T2: n=9, 37,5%; p=0,321), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=3, 15,8% vs. PDAC-T1/T2: n=6, 25,0%; p=0,461) oder pathologische vergrößerten Lymphknoten (AIP-OP: n=9, 47,4% vs. PDAC-T1/T2: n=16, 66,7%; p=0,203) können dagegen nicht festgestellt werden. Auch das Vorkommen von Kalzifikation (AIP-OP: n=1, 5,3% vs. PDAC-T1/T2: n=6, 15,4%; p=0,695) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=2, 10,5% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 4,2%; p=0,416) zeigt eine ähnliche Verteilung in den Gruppen. (Tabelle 11)

Bei 16/19 der Patienten AIP-OP sowie bei 21/28 der Patienten PDAC-T1/T2 war eine Analyse der durchgeführten CT-Bildgebung möglich. Patienten mit AIP-OP zeigten hier deutlich häufiger eine Vergrößerung des Pankreas (AIP-OP: n=8, 50,0% vs. PDAC-T1/T2: n=3, 14,3%). Dagegen waren im CT Pankreasatrophien (AIP-OP: n=5, 31,3% vs. PDAC-T1/T2: n=14, 66,7%; p= 0,033) oder solide Pankreastumoren (AIP-OP: n=9, 56,3% vs. PDAC-T1/T2: n=18, 85,7%; p= 0,046) in der Gruppe AIP-OP vergleichsweise seltener anzutreffen, als in der Gruppe PDAC-T1/T2. Dem

gegenüber konnten keine Unterschiede zwischen AIP-OP und PDAC T1/T2 hinsichtlich des Vorliegens diffuser Pankreasraumforderungen (AIP-OP: n= 5, 31,3% vs. PDAC-T1/T2: n=2, 9,5%; p=0,095), Pankreasgangdilatationen (AIP-OP: n=12, 75,0% vs. PDAC-T1/T2: n=17, 81,0%; p=0,663), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=7, 43,8% vs. PDAC-T1/T2: n=13, 61,9%; p=0,272) intrahepatischer Cholestasen (AIP-OP: n=9, 56,3% vs. PDAC-T1/T2: n=8, 38,1%; p=0,272), Kalzifikationen (AIP-OP: n=1, 6,3% vs. PDAC-T1/T2: n=2, 9,5%; p=0,718) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=2, 12,5% vs. PDAC-T1/T2: n=0, 0,0%; p= 0,096) in der CT-Bildgebung beobachtet werden. Auch hinsichtlich des Vorliegens von Gefäßinvasionen unterschied sich die Verteilung zwischen den beiden Kohorten nicht (AIP-OP: n=2, 12,5% vs. PDAC-T1/T2: n=4, 19,0%; p=0,592). Interessanterweise fanden sich jedoch retrospektiv betrachtet bei 19,0% der Patienten mit PDAC T1/2 Gefäßinvasionen, die initial nicht detektiert worden waren. (Tabelle 11)

Befunde einer Sonographie fanden sich bei 11/19 AIP-OP und bei 17/28 PDAC-T1/T2 Patienten. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Vorhandenseins einer Pankreasvergrößerung (AIP-OP: n=1, 9,1% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 5,9%; p=0,747), einer Pankreasgangdilatation (AIP-OP: n=3, 27,3% vs. PDAC-T1/T2: n=8, 47,1%; p=0,295), einer lokalen Pankreasraumforderung (AIP-OP: n=9, 81,8% vs. PDAC-T1/T2: n=8, 47,1%; p=0,066), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 5,9%; p=0,413), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=1, 9,1% vs. PDAC-T1/T2: n=3, 17,6%; p=0,527), einer intrahepatischen Cholestase (AIP-OP: n=5, 45,5% vs. PDAC-T1/T2: n=6, 35,3%; p=0,591) oder Pseudozysten (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 5,9%; p=0,413) konnten nicht beobachtet werden. Eine Pankreasatrophie, diffuse Pankreasraumforderungen oder Kalzifikationen ließen sich sonographisch in keiner der beiden Kohorten nachweisen. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. PDAC-T1/T2

	AIP-OP	PDAC-T1/T2	p-Wert*
Pankreasvergrößerung (n, %)	10 (52,6%)	4 (16,7%)	p=0,012
CT	8 (50%)	3 (14,3%)	p=0,019
Sonographie	1 (9,1%)	1 (5,9%)	p=0,747
Endosonographie	3 (23,1%)	0 (0,0%)	p=0,057
Pankreasatrophie (n, %)	5 (26,3%)	14 (58,3%)	p=0,036
CT	5 (31,3%)	14 (66,7%)	p=0,033
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	2 (15,4%)	2 (14,3%)	p=0,936
Pankreasgangdilatation (n, %)	15 (78,9%)	18 (75,0%)	p=0,761
CT	12 (75,0%)	17 (81,0%)	p=0,663
Sonographie	3 (27,3%)	8 (47,1%)	p=0,295
Endosonographie	9 (69,2%)	12 (85,7%)	p=0,303
Pankreasraumforderung (n, %)	15 (78,9%)	21 (87,5%)	p=0,451
CT	9 (56,3%)	18 (85,7%)	p=0,046
Sonographie	9 (81,8%)	8 (47,1%)	p=0,066
Endosonographie	11 (84,6%)	11 (78,6%)	p=0,686
Diffuse Raumforderung (n, %)			
CT	5 (31,3%)	2 (9,5%)	p=0,095
Gefäßinvasion (n, %)	3 (15,8%)	6 (25,0%)	p=0,461
CT	2 (12,5%)	4 (19,0%)	p=0,592
Sonographie	0 (0,0%)	1 (5,9%)	p=0,413
Endosonographie	1 (7,7%)	4 (28,6%)	p=0,163
Pathologische Lymphknoten (n, %)	9 (47,4%)	16 (66,7%)	p=0,203
CT	7 (43,8%)	13 (61,9%)	p=0,272
Sonographie	1 (9,1%)	3 (17,6%)	p=0,527
Endosonographie	6 (46,2%)	2 (14,3%)	p=0,070
Intrahepatische Cholestase (n, %)	10 (52,6%)	9 (37,5%)	p=0,321
CT	9 (56,3%)	8 (38,1%)	p=0,272
Sonographie	5 (45,5%)	6 (35,3%)	p=0,591
Endosonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Kalzifikationen (n, %)	1 (5,3%)	6 (15,4%)	p=0,695
CT	1 (6,3%)	2 (9,5%)	p=0,718
Sonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/
Endosonographie	0 (0,0%)	1 (7,1%)	p=0,326
Pseudozysten (n, %)	2 (10,5%)	1 (4,2%)	p=0,416
CT	2 (12,5%)	0 (0,0%)	p=0,096
Sonographie	0 (0,0%)	1 (5,9%)	p=0,413
Endosonographie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	/

Merkmale in der Bildgebung; * bezieht sich auf den Vergleich zu AIP-OP

AIP-OP Autoimmune Pankreatitis und chirurgische Resektion; PDAC-T1/T2 Pankreaskarzinom im Stadium T1/T2

Eine weiterführende endosonographische Untersuchung war bei insgesamt 13/19 der AIP-OP und bei 14/28 der PDAC-T1/T2 Patienten angeschlossen worden. Wegweisende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich hier jedoch weder für das Bestehen einer Pankreasatrophie (AIP-OP: n=2, 15,4% vs. PDAC-T1/T2: n=2, 14,3%; p=0,936), einer Pankreasgangdilatation (AIP-OP: n=9; 69,2% vs. PDAC-T1/T2: n=12, 85,7%; p=0,303), einer soliden Pankreasraumforderung (AIP-OP: n=11, 84,6% vs. PDAC-T1/T2: n=11, 78,6%; p=0,686), Gefäßinvasionen (AIP-OP: n=1, 7,7% vs. PDAC-T1/T2: n=4, 28,6%; p=0,163), pathologisch vergrößerter Lymphknoten (AIP-OP: n=6, 46,2% vs. PDAC-T1/T2: n=2, 14,3%; p=0,070) noch für Kalzifikationen des Pankreas (AIP-OP: n=0, 0,0% vs. PDAC-T1/T2: n=1, 7,1%; p=0,326). Interessanterweise waren aber auch in der Endosonographie mehrere AIP-OP Patienten tendenziell mit einer Pankreasvergrößerung aufgefallen. Statistisch ist das Ergebnis hier jedoch knapp nicht signifikant (AIP-OP: n=3, 23,1% vs. PDAC-T1/T2: n=0, 0,0%; p=0,057). Diffuse Pankreasraumforderungen, Pseudozysten oder eine intrahepatische Cholestase waren mittels Endosonographie in keiner der beiden Gruppen nachweisbar gewesen. (Tabelle 11)

6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Patienten mit AIP-OP im Vergleich zu Patienten mit AIP-T ein höheres Durchschnittsalter und deutlich häufiger einen präoperativen Diabetes mellitus, eine rheumatoide Arthritis, einen Ikterus, laborchemisch erhöhte Leberenzyme, eine Pankreasgangdilatation, eine solide Raumforderung sowie eine intrahepatische Cholestase aufwiesen. Interessanterweise lag in der Gruppe AIP-OP auch häufiger eine AIP-Typ I vor, die auch eher dazu prädestiniert ist sich in der Bildgebung mit einer fokalen Raumforderungen darzustellen. Dahingehend erklärt sich gegebenenfalls auch das gehäufte Auftreten eines Ikterus in der Kohorte AIP-OP im Gegensatz zu Patienten mit AIP-T. Darüber hinaus zeigten Patienten mit AIP-OP im Vergleich zu Patienten mit PDAC-CP oder PDAC-T1/T2 häufiger eine rheumatoide Arthritis sowie eine allgemeine Pankreasvergrößerung, jedoch seltener solide Raumforderungen oder Pankreasatrophien. Hinsichtlich der Altersverteilung, der klinischen Symptomatik sowie der laborchemischen Befunde ähnelten sich die Gruppen AIP-OP vs. PDAC-CP und AIP-OP vs. PDAC-T1/T2 maßgeblich. Auch bezüglich des Vorliegens von typischen CT-Charakteristika eines Malignoms, wie Gefäßinvasionen, pathologisch vergrößerten Lymphknoten oder einer intrahepatischen Cholestase, fanden sich keine wegweisenden Unterscheidungskriterien zwischen den Kohorten AIP-OP vs. PDAC-CP und AIP-OP vs. PDAC-T1/T2. Dies erschwerte eine Abgrenzung im klinischen Alltag und damit die Stellung der richtigen Diagnose. Patienten mit AIP-OP wurden in Folge fehldiagnostiziert und mit Verdacht auf ein PC chirurgisch interveniert. Es stellt sich daher retrospektiv die Frage, ob man dies mit einer spezifischeren Diagnostik hätte vermeiden können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aufgrund des eher kleinen Patientenkollektivs der Gruppe AIP-OP (n=19) und dem retrospektiven Charakter limitiert. Zudem setzten sich die vier betrachteten Kohorten aus Patienten mit einer AIP und solchen mit einem PDAC zusammen, welche jedoch nur einen gewissen Anteil aller Autoimmunpankreatitiden, beziehungsweise aller Pankreaskarzinome ausmachen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns liegen manche Daten nur unzureichend vor und wurden aufgrund dessen in die vorliegende Arbeit nicht miteinbezogen.

Hierzu gehören beispielsweise Daten zu Alkoholkonsum oder Nikotinabusus. Daneben sind häufig Angaben zu klinischen Symptomen nicht vollständig. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um klinische Angaben, wie beispielsweise B-Symptome und Schmerzsymptomatik. Die Datenlage stützt sich hier auf die subjektiven Angaben der Patienten. Insbesondere im Hinblick auf Nikotin- und Alkoholkonsum können sich hier Angaben nach der sozialen Erwünschtheit richten. Laborparameter dagegen sind objektiv messbare Werte, die jedoch häufig nicht vollständig in allen Fällen vorliegen. Aufgrund dessen wurde nur eine Auswahl dieser in die Analyse miteinbezogen. Auch im Hinblick auf die Bildgebung ist zu beachten, dass nicht alle der hier eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Diagnostik sowohl eine Computertomographie, eine Sonographie als auch eine Endosonographie erhielten. In manchen Fällen liegt auch keine Bildgebung vor. Zu berücksichtigen ist hierbei auch, dass die Aussagekraft einer sonographischen oder endosonographischen Untersuchung im Vergleich zu einem CT wesentlich stärker von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Sonographie und Endosonographie konnten zudem nicht wie die CT-Bildgebung neu aufgearbeitet und einheitlich befundet werden.

Nach wie vor besitzt die Bestimmung des IgG4 den höchsten diagnostischen Wert als Serummarker bei der Diagnosestellung einer AIP (Shimosegawa et al. 2011). Erhöhungen des IgG4-Serumspiegels sind jedoch unspezifisch und können auch idiopathisch oder im Rahmen anderer Erkrankungen, wie beispielsweise auch dem PC, auftreten (Ghazale et al. 2007). Zudem kann sich insbesondere bei einer AIP Typ II ein normwertiger Befund zeigen. Es ist bekannt, dass IgG4-assoziierte Erkrankungen maligne Prozesse des Pankreas oder des Gallengangsystems vortäuschen können (Fanidou et al. 2018). Gleichzeitig ist jedoch zu bedenken, dass auch bei einer histologisch gesicherten AIP mit Nachweis einer soliden Pankreasraumforderung das gleichzeitige Vorliegen eines PC immer möglich ist (Matsumori, Shiokawa, and Kodama 2018). Die Eruierung verlässlicher Serummarker zur Unterscheidung zwischen einer AIP und einem PC ist daher notwendig. Bereits in der Vergangenheit wurden zu diesem Zweck verschiedene Serummarker, umfassend IgG4, CA19-9 oder eine Kombination aus Beiden, vorgestellt. Dai et al. publizierte 2018 eine Metaanalyse bezüglich der

Unterscheidung zwischen AIP und PC mit Hilfe des IgG4-Serumspiegels. Die Studie umfasste 523 AIP und 771 PC Patienten. Es konnte hier gezeigt werden, dass IgG4 allein eine Sensitivität von 0,72 (95% KI: 0,68-0,76) und eine Spezifität von 0,93 (95% KI: 0,91-0,94) zur Unterscheidung der zwei Krankheitsentitäten aufweist (Dai et al. 2018). Durch eine Kombination mit der Bestimmung von CA19-9 kann die Genauigkeit sogar noch erhöht werden. Chang et al. zeige, dass durch die Kombination von IgG4 mit einem Grenzwert < 280 mg/dl und CA19-9 mit einem Grenzwert > 85 U/ml sowohl die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert als auch der negative prädiktive Wert auf 68,9%; 96,9%; 95,5% und 84,9% gesteigert werden können (Chang et al. 2014). Abgesehen hiervon gibt es auch Hinweise auf signifikante Unterschiede in der Expression von miRNAs im Serum von Patienten mit einer AIP und einem Pankreas malignom, die sich in Zukunft gegebenenfalls als Biomarker nutzen lassen. Akamatsu et al. konnte in einer Studie zeigen, dass MAPK-assoziierte miRNAs (miR-7, miR-181d, miR-34a, miR-193b) eine Sensitivität von 72-81% und eine Spezifität von 73-80% in der Unterscheidung zwischen einer AIP und einem PC aufwiesen. Es wurde vermutet, dass die Expression von miRNAs im Zuge der KRAS-Gen-Mutation in Neoplasien des Pankreas im Gegensatz zur AIP hochreguliert wird (Akamatsu et al. 2016). Nichts desto trotz ist die weitere Suche nach neuen und insbesondere breit verfügbaren Serummarkern mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung einer AIP sinnvoll. Hierzu ist jedoch auch ein weiterführendes Verständnis der Pathophysiologie der AIP als systemische Erkrankung nötig.

Aus kostentechnischen Gründen gehört die Bestimmung von IgG4 sicher nicht zu den laborchemischen Routineuntersuchungen. Auch in der vorliegenden Studie war präoperativ lediglich bei 2/19 der AIP-OP-Patienten eine IgG4-Bestimmung in Serum erfolgt. Differentialdiagnostisch war eine AIP als Ursache der Symptomatik hier also initial nicht in Erwägung gezogen worden. Selbst als bei einem dieser beiden Patienten ein erhöhter IgG4-Spiegel nachgewiesen worden war, war keine weitere Abklärung einer evtl. autoimmunen Genese eingeleitet worden. Dagegen war bei Patienten mit AIP-T bei einem Großteil eine IgG4-Bestimmung im Serum erfolgt. Bei mehr als der Hälfte fanden sich erhöhte Werte für IgG4. Die andere Hälfte wurde trotz normwertigem IgG4 auf das

Vorliegen einer AIP abgeklärt. Das Vorgehen zwischen den beiden Gruppen unterschied sich also grundlegend. Ursächlich hierfür könnte hier der Altersunterschied zwischen den beiden Kohorten gewesen sein. Im Hinblick auf den jedoch fortschreitenden demographischen Wandel und die damit einhergehende zunehmende Alterung der Bevölkerung sollte eine ausführlichere Diagnostik auch älteren Patienten nicht vorenthalten werden. Insbesondere wenn so unnötige operative Eingriffe und somit auch postoperative Komplikationen vermieden werden können. Chirurgische Therapieoptionen sollten Patienten vorbehalten bleiben, bei denen entweder ein PC nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, oder die trotz adäquater medikamentöser Therapie unter rezidivierenden Schüben einer AIP leiden.

Ebenso nicht außer Acht gelassen werden sollte jedoch, dass chronisch inflammatorische Prozesse häufig mit Tumorerkrankungen assoziiert sein können. Dass die CP mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PC einhergeht ist bekannt (Raimondi et al. 2010). Yamamoto et al. berichtete von einem ebenfalls erhöhten Karzinomrisiko für Patienten mit einer IgG4-assoziierten Erkrankung basierend auf einer Analyse von 106 Patienten, zehn hiervon mit einer AIP (Yamamoto et al. 2012). Auch bei der AIP gibt es Hinweise auf das gehäufte Auftreten von PC und anderen Malignomen im Krankheitsverlauf. Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht eindeutig und bedarf weiterer Studien (Hirano et al. 2014; Shiokawa et al. 2013). Dickerson et al. zeigte in einer retrospektiv angelegten Arbeit, dass bei drei von 47 AIP-Patienten ein PC und bei einem der Patienten ein Rektumkarzinom festgestellt worden war (Dickerson et al. 2019). Bei Shiokawa et al. traten bei 15 (13,9%) von insgesamt 108 AIP-Patienten 18 Tumorerkrankungen, während einem medianen Follow-Up von 3,3 Jahren, mit einer standardisierten Inzidenzrate von 2,7 (95% KI, 1,4-3,9) auf (Shiokawa et al. 2013). Das höchste Risiko für das Auftreten eines Karzinoms zeigte sich hier für das erste Jahr nach Diagnosestellung einer AIP. Interessanterweise war nach erfolgreicher Therapie der begleitenden Tumorerkrankung eine lediglich geringe Rezidivrate der AIP beobachtet worden. Im Hinblick hierauf wurde diskutiert, ob die AIP unter Umständen auch als paraneoplastisches Syndrom auftreten kann und ob ein allgemeines Screening auf das Vorliegen von Neoplasien bei einer AIP sinnvoll erscheint (Shiokawa

et al. 2013). Aussagen hierüber können in der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden, da kein Follow-Up der Patienten erfolgte. Sicher ist dies jedoch eine Fragestellung, die in Zukunft in weiteren Studien aufgegriffen werden sollte.

Neben der AIP und anderen IgG4-assoziierten Erkrankungen gibt es Daten zu einem ebenfalls erhöhten Karzinomrisiko bei der rheumatoiden Arthritis, ebenfalls einer Autoimmunerkrankung. Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich mit 3771 an einer rheumatoiden Arthritis erkrankter Patienten zeigte eine Inzidenzrate von 1,28 (95% KI 1,10-1,48) für das Auftreten eines Malignoms (Mercer et al. 2013). Ob die rheumatoide Arthritis ebenfalls zum Formenkreis der IgG4-assoziierten Erkrankungen zählt ist bisher nicht abschließend geklärt. Auch in der vorliegenden Arbeit war im Vorfeld bei 26,3% der AIP-OP Patienten eine rheumatoide Arthritis beschrieben worden. In den Kohorten PDAC-CP oder PDAC-T1/T2 wies keiner der Patienten dagegen eine solche auf. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich dieses Merkmals signifikant voneinander. Ein möglicher Zusammenhang zwischen rheumatologischen und IgG4-assoziierten Erkrankungen, darunter auch die AIP, war bereits in einer Arbeit von Soliotis et al. vermutet worden (Soliotis et al. 2014). Fälle mit erhöhten IgG4-Serumkonzentrationen sind neben der rheumatoiden Arthritis auch bei der Aortitis/Periaortitis, dem Sjörgen-Syndrom, der systemischen Sklerose, der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis und der Granulomatose mit Polyangiitis beschrieben. Ob es sich bei den IgG4-assoziierten Erkrankungen um einen Pathomechanismus handelt, dem mannigfaltige Erkrankungen, unter anderem eben auch aus dem rheumatologischen Formenkreis zugrunde liegen, konnte bisher nicht sicher beantwortet werden (Moosig et al. 2016). Es stellt sich daher die Frage, ob alleine das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis in der vorliegenden Studie weiterführende differentialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich einer möglicherweise autoimmunen Genese gerechtfertigt hätte.

Ein weiterer Ansatz zur Minimierung des Risikos unnötiger Operationen bei AIP-Patienten greift bei der verwendeten Bildgebung an. Aufgrund der sich insbesondere bei AIP-Patienten mit fokalen Raumforderungen überschneidenden Klinik zu Patienten mit einem PC ist eine Unterscheidung

mittels konventioneller CT-Bildgebung häufig schwierig. Bereits Takahashi et al. zeigte, dass bei Verwendung eines herkömmlichen CT und Interpretation von drei unabhängigen Radiologen 16-20% der Patienten mit einer AIP als PC fehldiagnostiziert wurden (Takahashi et al. 2008). Auch im vorliegenden Fall war bei insgesamt 19 AIP-Patienten nach Zusammenschau aller Befunde fälschlicherweise ein PC vermutet worden. Hinweise auf das Vorliegen einer AIP hatten sich in der CT-Bildgebung retrospektiv in Form des gehäuften Auftretens von Pankreasvergrößerungen gezeigt. Pankreasatrophien waren dagegen eher charakteristisch für ein PDAC gewesen. Dennoch erscheint die Aussagekraft der CT-Bildgebung, insbesondere bei einer Subgruppe der AIP-Patienten, im Hinblick auf die Abgrenzung zu einem PC nur unzureichend. In diesem Zusammenhang stellte Cheng et al. eine Fall-Kontroll-Studie vor, in der der Nutzen einer 18F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) bei der Unterscheidung dieser beiden Patientengruppen untersucht worden war (Cheng et al. 2018). Hierfür wurden FDG-PET/CT-Bilder von 53 Patienten mit einer mutmaßlichen AIP, nach den *Asian Diagnostic Criteria* von 2008 sowie von 61 Patienten mit einem histologisch gesichertem PC zwei erfahrenen Radiologen vorgelegt. Diesen waren weder die Befunde der vorangegangenen Diagnostik noch der Histologie bekannt. In Folge konnten bei 52 der 53 (98,1%) mutmaßlichen AIP-Patienten systemische inflammatorische Läsionen festgestellt werden. Bei mehr als der Hälfte fanden sich mindestens zwei unterschiedliche Lokalisationen der Läsionen. Am häufigsten waren die extraabdominellen Lymphknoten und die Speicheldrüsen betroffen. Bei 50 dieser Patienten wurde im Verlauf eine AIP bestätigt. Bei den verbliebenen drei Patienten wurde dagegen ein PC diagnostiziert, wobei zwei der Patienten zudem eine IgG4-assoziierte Erkrankung aufwiesen (Cheng et al. 2018). Eine Abgrenzung zwischen einer AIP und einem PC mittels 18-FDG-PET/CT war in dieser Studie mit einer Sensitivität von 90,6% (95%-KI: 80,7-96,5%) und einer Spezifität von 84,0% (95%-KI: 70,9-92,8%) möglich. Der positiv prädiktive Wert betrug 87,9% (95%-KI: 79,3-93,2%), der negativ prädiktive Wert 87,5% (95%-KI: 76,4-93,8%) (Cheng et al. 2018).

Als weitere Methode zur Differenzierung zwischen AIP und PC gewinnt die kontrastmittelverstärkte Sonographie (CE-US) und -Endosonographie (CE-EUS) in den letzten Jahren an Bedeutung. Im konventionellen Ultraschall können Pankreasraumforderungen zwar dargestellt, jedoch häufig nicht näher charakterisiert werden. Dong et al. analysierte daher das Verhalten von Pankreasläsionen im CE-US und CE-EUS bei 60 Patienten mit einer histologisch gesicherten AIP im Vergleich zu 16 Patienten mit einem PDAC (Dong et al. 2018). Die AIP zeichnete sich hierbei in über 90% der Fälle durch ein Iso-/Hyper-Enhancement in der frühen oder späten arteriellen Phase aus. Läsionen auf Grundlage eines PDAC wiesen dagegen bei 93,7% der Patienten ein Hypo-Enhancement in der CE-US und CE-EUS auf. Nicht außer Acht gelassen werden sollte, dass beispielsweise auch bei Metastasen oder neuroendokrine Tumore ein Iso-/Hyper-Enhancement beobachtet werden kann (Dong et al. 2018). Eine Unterscheidung zwischen AIP und PC allein auf Grundlage der CE-US/CE-EUS ist daher sicher nicht realistisch, jedoch kann das Anreicherungsverhalten wichtige Hinweise auf die Genese der Pankreasläsion geben. Ergänzend sind Schnittbildverfahren, Bestimmung der IgG4-Serumkonzentration sowie der Versuch einer histopathologischen Sicherung der Diagnose sinnvoll. Letztere ist insbesondere zur Diagnosestellung einer AIP Typ II unverzichtbar. Nach den ICDC-Kriterien eignen sich hierfür jedoch nur Proben aus Pankreasresektionen oder EUS-Stanzbiopsien (Shimosegawa et al. 2011). Der Nutzen von EUS-FNA wird dagegen bisher kontrovers diskutiert, da sich die Gewinnung einer ausreichend großen Probe oftmals schwierig gestaltet. In einer Studie von Morishima et al. betrug die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert für die suffiziente Diagnosestellung einer AIP mittels EUS-FNA lediglich 7,9%, 100%, 100% und 25,5% (Morishima et al. 2016). Cao et al. dagegen konnte zeigen, dass bei 92,6% der im Kollektiv eingeschlossenen Patienten eine adäquate Probengewinnung möglich war, auch wenn die anschließende histopathologische Sicherung einer AIP nur bei 62,9% der Patienten gelang (Cao et al. 2018). Sowohl Morishima et al. als auch Cao et al. arbeiteten jedoch nur mit kleinen Patientenpopulationen und verwendeten gängige 22G-Nadeln für die EUS-FNA. Neben der Verwendung von 22G-Nadeln in der EUS-FNA zur Diagnostik der AIP sind auch Versuche mit 19G-

Nadeln zur Gewinnung größerer Proben beschrieben (Iwashita et al. 2012). Die EUS-FNA an sich ist eine bereits seit langem etablierte Technik zur präoperativen Gewinnung von Pankreasgewebe. Insbesondere im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen Malignität und Benignität bei soliden Raumforderungen des Pankreas kann sie als Hilfestellung dienen. Die Entwicklung neuer, flexiblerer Biopsienadeln mit der Möglichkeit zur Gewinnung größerer Gewebezyylinder wäre daher sicher wünschenswert. Auch wenn die Diagnosestellung einer AIP allein auf Grundlage des Befundes einer EUS-FNA in Zukunft eher unwahrscheinlich erscheint, so wäre eine Verbesserung der Technik aber insbesondere bei der Abgrenzung zwischen einer fokalen AIP und einem PC von Vorteil.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Sowohl bei der AIP als auch beim PC handelt es sich um seltene Erkrankungen, jedoch mit grundlegend differenter Therapie und Prognose. In den letzten Jahren ist die AIP dank verbesserter Diagnosekriterien und Fortschritte im Bereich der nichtinvasiven Bildgebung zunehmend in das differential-diagnostische Bewusstsein gerückt. Die vorliegende Studie legt dar, dass insbesondere eine Subgruppe der AIP-Patienten ein erhöhtes Risiko birgt sich unnötigen operativen Eingriffen zu unterziehen. Ursächlich hierfür ist die oftmals große Ähnlichkeit klinischer, laborchemischer sowie radiologischer Befunde zu denen von Patienten mit einem PC im Frühstadium oder auch einem von einer CP maskierten PC. Insbesondere bei Nachweis fokaler Pankreasraumforderungen stellt die Unterscheidung zwischen diesen Krankheitsentitäten im klinischen Alltag eine Herausforderung dar. Erschwerend kommt hinzu, dass der Pathomechanismus der AIP als Systemerkrankung aus dem IgG4-assoziierten Formenkreis bisher nicht abschließend geklärt ist. Es gibt Hinweise auf den Zusammenhang mit rheumatologischen Erkrankungen. Strittig ist, ob sich für die AIP ein allgemein erhöhtes Karzinomrisiko zeigt und ob diese unter Umständen auch im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms auftreten kann. Die Diagnosestellung stützt sich nach den ICDC-Kriterien auf die Zusammenschau von Histologie, Serologie, Bildgebung, dem Nachweis der Beteiligung anderer Organsysteme und dem Ansprechen auf Steroide. Verlässliche Serummarker, die in jedem Fall eine Diagnose erlauben, gibt es bisher jedoch nicht. Nach wie vor kommt es daher, auch wie in der vorliegenden Studie bei Patienten mit AIP-OP (n=19), zu Fehldiagnosen und einem operativen Vorgehen. Dies ist vor allem im Hinblick auf eine meist effektive Therapieoption der AIP mit Steroiden kritisch zu sehen. Die betroffenen Patienten könnten aus diesem Grund von einer zusätzlichen Bildgebung, beispielsweise mittels CE-US, CE-EUS oder auch FDG-PET/CT, profitieren. Auch eine Modifizierung der EUS-FNA-Technik sowie deren konsequentere Anwendung könnten in Zukunft zu einer besseren Differenzierbarkeit zwischen einer AIP und einem PC beitragen.

8. Quellenverzeichnis

- Ahmad Anaizi, MD, Phil A. Hart, MD, and Darwin L. Conwell, MD, MS 2017. 'Diagnosing Chronic Pancreatitis', *Dig Dis Sci.* 2017 July; 62(7): 1713-1720.
- Ahmed Ali, U., Y. Issa, M. J. Bruno, H. van Goor, H. van Santvoort, O. R. Busch, C. H. Dejong, V. B. Nieuwenhuijs, C. H. van Eijck, H. M. van Dullemen, P. Fockens, P. D. Siersema, D. J. Gouma, J. E. van Hooft, Y. Keulemans, J. W. Poley, R. Timmer, M. G. Besselink, F. P. Vleggaar, O. H. Wilder-Smith, H. G. Gooszen, M. G. Dijkgraaf, and M. A. Boermeester. 2013. 'Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial', *BMC Gastroenterol*, 13: 49.
- Akamatsu, M., N. Makino, Y. Ikeda, A. Matsuda, M. Ito, Y. Kakizaki, Y. Saito, T. Ishizawa, T. Kobayashi, T. Furukawa, and Y. Ueno. 2016. 'Specific MAPK-Associated MicroRNAs in Serum Differentiate Pancreatic Cancer from Autoimmune Pancreatitis', *PLoS One*, 11: e0158669.
- Ammann, R. W., A. Akovbiantz, F. Largiader, and G. Schueler. 1984. 'Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients', *Gastroenterology*, 86: 820-8.
- Asada, M., A. Nishio, K. Uchida, M. Kido, S. Ueno, N. Uza, K. Kiriya, S. Inoue, H. Kitamura, S. Ohashi, H. Tamaki, T. Fukui, M. Matsuura, K. Kawasaki, T. Nishi, N. Watanabe, H. Nakase, T. Chiba, and K. Okazaki. 2006. 'Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis', *Pancreas*, 33: 20-6.
- Becker, A. E., Y. G. Hernandez, H. Frucht, and A. L. Lucas. 2014. 'Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection', *World J Gastroenterol*, 20: 11182-98.
- Bhattacharya, Abhik, Namita S. Gandhi, Mark E. Baker, and Prabhleen Chahal. 2018. 'Gastroenterology and pancreatic adenocarcinoma: what the radiologist needs to know', *Abdom Radiol (NY)*, 43: 364-73.
- Braganza, J. M., S. H. Lee, R. F. McCloy, and M. J. McMahon. 2011. 'Chronic pancreatitis', *Lancet*, 377: 1184-97.
- Buijs, J., D. L. Cahen, M. J. van Heerde, E. A. Rauws, L. J. de Buy Wenniger, B. E. Hansen, K. Biermann, J. Verheij, F. P. Vleggaar, M. A. Brink, U. H. Beuers, H. R. van Buuren, and M. J. Bruno. 2015. 'The Long-Term Impact of Autoimmune Pancreatitis on Pancreatic Function, Quality of Life, and Life Expectancy', *Pancreas*, 44: 1065-71.
- Buijs, J., M. J. van Heerde, E. A. Rauws, L. J. de Buy Wenniger, B. E. Hansen, K. Biermann, J. Verheij, F. P. Vleggaar, M. A. Brink, U. H. Beuers, E. J. Kuipers, M. J. Bruno, and H. R. van Buuren. 2014. 'Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis', *Pancreas*, 43: 261-7.
- Cahen, D. L., D. J. Gouma, P. Laramee, Y. Nio, E. A. Rauws, M. A. Boermeester, O. R. Busch, P. Fockens, E. J. Kuipers, S. P. Pereira, D. Wonderling, M. G. Dijkgraaf, and M. J. Bruno. 2011. 'Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis', *Gastroenterology*, 141: 1690-5.
- Cai, O., and S. Tan. 2017. 'From Pathogenesis, Clinical Manifestation, and Diagnosis to Treatment: An Overview on Autoimmune Pancreatitis', *Gastroenterol Res Pract*, 2017: 3246459.
- Cao, L., Y. Wang, J. Wang, Q. Guo, Q. Chen, X. Wu, S. J. Tang, and B. Cheng. 2018 'The role of EUS-guided fine needle aspiration in autoimmune pancreatitis: a single center prospective study', *Scand J Gastroenterol*.
- Chang, M. C., P. C. Liang, S. Jan, C. Y. Yang, Y. W. Tien, S. C. Wei, J. M. Wong, and Y. T. Chang. 2014. 'Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels', *Pancreatol*, 14: 366-72.
- Chari, S. T., N. Takahashi, M. J. Levy, T. C. Smyrk, J. E. Clain, R. K. Pearson, B. T. Petersen, M. A. Topazian, and S. S. Vege. 2009. 'A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: 1097-103.

- Cheng, M. F., Y. L. Guo, R. F. Yen, Y. C. Chen, C. L. Ko, Y. W. Tien, W. C. Liao, C. J. Liu, Y. W. Wu, and H. P. Wang. 2018. 'Clinical Utility of FDG PET/CT in Patients with Autoimmune Pancreatitis: a Case-Control Study', *Sci Rep*, 8: 3651.
- Chu, L. C., M. G. Goggins, and E. K. Fishman. 2017. 'Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer', *Cancer J*, 23: 333-42.
- Dai, C., Q. Cao, M. Jiang, and M. J. Sun. 2018. 'Serum Immunoglobulin G4 in Discriminating Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Cancer: A Diagnostic Meta-analysis', *Pancreas*, 47: 280-84.
- De La Cruz, M. S., A. P. Young, and M. T. Ruffin. 2014. 'Diagnosis and management of pancreatic cancer', *Am Fam Physician*, 89: 626-32.
- de Pretis, N., A. Amodio, and L. Frulloni. 2018. 'Updates in the field of autoimmune pancreatitis: a clinical guide', *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 12: 705-09.
- Dickerson, L. D., A. Farooq, F. Bano, J. Kleeff, R. Baron, M. Raraty, P. Ghaneh, R. Sutton, P. Whelan, F. Campbell, P. Healey, J. P. Neoptolemos, and V. S. Yip. 2019. 'Differentiation of Autoimmune Pancreatitis from Pancreatic Cancer Remains Challenging', *World J Surg*, 43: 1604-11.
- DiMagno, E. P., V. L. Go, and W. H. Summerskill. 1973. 'Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency', *N Engl J Med*, 288: 813-5.
- Dong, Y., M. D'Onofrio, M. Hocke, C. Jenssen, A. Potthoff, N. Atkinson, A. Ignee, and C. F. Dietrich. 2018. 'Autoimmune pancreatitis: Imaging features', *Endosc Ultrasound*, 7: 196-203.
- Fanidou, D., N. Filippou, A. Katseli, G. Papadopoulos, P. Skandalakis, and D. Filippou. 2018. 'Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis mimicking cholangiocarcinoma', *Oxf Med Case Reports*, 2018: omy056.
- Ghaneh, P., E. Costello, and J. P. Neoptolemos. 2008. 'Biology and management of pancreatic cancer', *Postgrad Med J*, 84: 478-97.
- Ghazale, Amaar, Suresh T. Chari, Thomas C. Smyrk, Michael J. Levy, Mark D. Topazian, Naoki Takahashi, Jonathan E. Clain, Randall K. Pearson, Mario Pelaez-Luna, Bret T. Petersen, Santhi Swaroop Vege, and Michael B. Farnell. 2007. 'Value of Serum IgG4 in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis and in Distinguishing It From Pancreatic Cancer', *Am J Gastroenterol*, 102: 1646.
- Goulden, M. R. 2013. 'The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge', *Br J Pain*, 7: 8-22.
- Guarneri, F., C. Guarneri, and S. Benvenga. 2005. 'Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry?', *J Cell Mol Med*, 9: 741-4.
- Guillén-Ponce, C., J. Blázquez, I. González, E. de-Madaria, J. Montáns, and A. Carrato. 2017. 'Diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma', *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 19: 1205-16.
- Hamano, H., S. Kawa, A. Horiuchi, H. Unno, N. Furuya, T. Akamatsu, M. Fukushima, T. Nikaido, K. Nakayama, N. Usuda, and K. Kiyosawa. 2001. 'High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis', *N Engl J Med*, 344: 732-8.
- Hart, P. A., and D. L. Conwell. 2015. 'Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency', *Curr Treat Options Gastroenterol*, 13: 347-53.
- Hart, P. A., S. G. Krishna, and K. Okazaki. 2017. 'Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis', *Curr Treat Options Gastroenterol*, 15: 538-47.
- Hart, P. A., R. J. Law, R. A. Dierkhising, T. C. Smyrk, N. Takahashi, and S. T. Chari. 2014. 'Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature', *Pancreas*, 43: 417-21.
- Hart, Phil A, Terumi Kamisawa, William R Brugge, Jae Bock Chung, Emma L Culver, László Czakó, Luca Frulloni, Vay Liang W Go, Thomas M Gress, Myung-Hwan Kim, Shigeyuki Kawa, Kyu Taek Lee, Markus M Lerch, Wei-Chih Liao, Matthias Löhr, Kazuichi Okazaki, Ji Kon Ryu, Nicolas Schleinitz, Kyoko Shimizu, Tooru Shimosegawa, Roy Soetikno, George Webster,

- Dhiraj Yadav, Yoh Zen, and Suresh T Chari. 2013. 'Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis', *Gut*, 62: 1771-76.
- Hirano, K., H. Isayama, M. Tada, and K. Koike. 2014. 'Association between autoimmune pancreatitis and malignancy', *Clin J Gastroenterol*, 7: 200-4.
- Hirota, M., T. Shimosegawa, A. Masamune, K. Kikuta, K. Kume, S. Hamada, Y. Kihara, A. Satoh, K. Kimura, I. Tsuji, and S. Kuriyama. 2012. 'The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan', *Pancreatology*, 12: 79-84.
- Hocke, M., A. Ignee, and C. F. Dietrich. 2011. 'Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis', *Endoscopy*, 43: 163-5.
- Hoffmanova, I., R. Gurlich, V. Janik, A. Szabo, and Z. Vernerova. 2016. 'Dilemmas in autoimmune pancreatitis. Surgical resection or not?', *Bratisl Lek Listy*, 117: 463-7.
- Hoffmeister, A., J. Mayerle, C. Beglinger, M. W. Buchler, P. Bufler, K. Dathe, U. R. Folsch, H. Friess, J. Izbicki, S. Kahl, E. Klar, J. Keller, W. T. Knoefel, P. Layer, M. Loehr, R. Meier, J. F. Riemann, M. Runzi, R. M. Schmid, A. Schreyer, B. Tribl, J. Werner, H. Witt, J. Mossner, and M. M. Lerch. 2012. '[S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]', *Z Gastroenterol*, 50: 1176-224.
- Horvat, N., D. E. Ryan, M. D. LaGratta, P. M. Shah, and R. K. Do. 2017. 'Imaging for pancreatic ductal adenocarcinoma', *Chin Clin Oncol*, 6: 62.
- Ilic, M., and I. Ilic. 2016. 'Epidemiology of pancreatic cancer', *World J Gastroenterol*, 22: 9694-705.
- Iwashita, T., I. Yasuda, S. Doi, N. Ando, M. Nakashima, S. Adachi, Y. Hirose, T. Mukai, K. Iwata, E. Tomita, T. Itoi, and H. Moriwaki. 2012. 'Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 316-22.
- Jorge D Machiacao, Dhiraj Yadav. 2017. 'Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: Similarities and differences ', *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1683-1691.
- Kaji, R., H. Takedatsu, Y. Okabe, Y. Ishida, G. Sugiyama, K. Yonemoto, K. Mitsuyama, O. Tsuruta, and M. Sata. 2012. 'Serum immunoglobulin G4 associated with number and distribution of extrapancreatic lesions in type 1 autoimmune pancreatitis patients', *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 268-72.
- Kamisawa, T., S. T. Chari, S. A. Giday, M. H. Kim, J. B. Chung, K. T. Lee, J. Werner, F. Bergmann, M. M. Lerch, J. Mayerle, T. Pickartz, M. Lohr, A. Schneider, L. Frulloni, G. J. Webster, D. N. Reddy, W. C. Liao, H. P. Wang, K. Okazaki, T. Shimosegawa, G. Kloepfel, and V. L. Go. 2011. 'Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey', *Pancreas*, 40: 809-14.
- Kamisawa, T., K. Takuma, N. Egawa, K. Tsuruta, and T. Sasaki. 2010. 'Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7: 401-9.
- Kanno, Atsushi, Atsushi Masamune, Kazuichi Okazaki, Terumi Kamisawa, Shigeyuki Kawa, Isao Nishimori, Ichiro Tsuji, Tooru Shimosegawa, and for the Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. 2015. 'Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011', *Pancreas*, 44: 535-39.
- Kawa, S., M. Ota, K. Yoshizawa, A. Horiuchi, H. Hamano, Y. Ochi, K. Nakayama, Y. Tokutake, Y. Katsuyama, S. Saito, O. Hasebe, and K. Kiyosawa. 2002. 'HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population', *Gastroenterology*, 122: 1264-9.
- Kawa, Shigeyuki, Kazuichi Okazaki, Terumi Kamisawa, Keishi Kubo, Hirotaka Ohara, Osamu Hasebe, Yasunari Fujinaga, Atsushi Irisawa, Kenji Notohara, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishino, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, and Tooru Shimosegawa. 2014. 'Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis', *Journal of Gastroenterology*, 49: 765-84.

- Kawa, Shigeyuki, Kazuichi Okazaki, Terumi Kamisawa, Toru Shimosegawa, and Masao Tanaka. 2010. 'Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis', *Journal of Gastroenterology*, 45: 355-69.
- Ke, N., D. Jia, W. Huang, Q. M. Nunes, J. A. Windsor, X. Liu, and R. Sutton. 2018. 'Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis', *Medicine (Baltimore)*, 97: e0651.
- Khorana, A. A., S. E. McKernin, J. Berlin, T. S. Hong, A. Maitra, C. Moravek, M. Mumber, R. Schulick, H. J. Zeh, and M. H. G. Katz. 2019. 'Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update', *J Clin Oncol*, 37: 2082-88.
- Kleeff, J., D. C. Whitcomb, T. Shimosegawa, I. Esposito, M. M. Lerch, T. Gress, J. Mayerle, A. M. Drewes, V. Rebours, F. Akisik, J. E. D. Munoz, and J. P. Neoptolemos. 2017. 'Chronic pancreatitis', *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17060.
- Kwon, C. I., J. H. Cho, S. H. Choi, K. H. Ko, T. Tirkes, M. A. Gromski, and G. A. Lehman. 2019. 'Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis', *Korean J Intern Med*, 34: 242-60.
- Lambert, A., L. Schwarz, I. Borbath, A. Henry, J. L. Van Laethem, D. Malka, M. Ducreux, and T. Conroy. 2019. 'An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma', *Ther Adv Med Oncol*, 11: 1758835919875568.
- Levy, P., E. Dominguez-Munoz, C. Imrie, M. Lohr, and P. Maisonneuve. 2014. 'Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences', *United European Gastroenterol J*, 2: 345-54.
- Lew, D., E. Afghani, and S. Pandol. 2017. 'Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment', *Dig Dis Sci*, 62: 1702-12.
- Li, D., K. Xie, R. Wolff, and J. L. Abbruzzese. 2004. 'Pancreatic cancer', *Lancet*, 363: 1049-57.
- Lohr, J. M., E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl, M. Besselink, J. Mayerle, M. M. Lerch, S. Haas, F. Akisik, N. Kartalis, J. Iglesias-Garcia, J. Keller, M. Boermeester, J. Werner, J. M. Dumonceau, P. Fockens, A. Drewes, G. Ceyhan, B. Lindkvist, J. Drenth, N. Ewald, P. Hardt, E. de Madaria, H. Witt, A. Schneider, R. Manfredi, F. J. Brondum, S. Rudolf, T. Bollen, and M. Bruno. 2017. 'United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)', *United European Gastroenterol J*, 5: 153-99.
- Lohr, J. M., R. Faissner, D. Koczan, P. Bewerunge, C. Bassi, B. Brors, R. Eils, L. Frulloni, A. Funk, W. Halangk, R. Jesenofsky, L. Kaderali, J. Kleeff, B. Kruger, M. M. Lerch, R. Losel, M. Magnani, M. Neumaier, S. Nittka, M. Sahin-Toth, J. Sanger, S. Serafini, M. Schnolzer, H. J. Thierse, S. Wandschneider, G. Zamboni, and G. Kloppel. 2010. 'Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process', *Am J Gastroenterol*, 105: 2060-71.
- Lopes Vendrami, C., J. S. Shin, N. A. Hammond, K. Kothari, P. K. Mittal, and F. H. Miller. 2019. 'Differentiation of focal autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma', *Abdom Radiol (NY)*.
- Macinga, P., A. Pulkertova, L. Bajer, J. Maluskova, M. Oliverius, M. Smejkal, M. Heczko, J. Spicak, and T. Hucl. 2017. 'Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer in patients resected for focal pancreatic mass', *World J Gastroenterol*, 23: 2185-93.
- Majumder, S., and S. T. Chari. 2016. 'Chronic pancreatitis', *Lancet*, 387: 1957-66.
- Masamune, A., K. Kikuta, S. Hamada, I. Tsuji, Y. Takeyama, T. Shimosegawa, and K. Okazaki. 2020. 'Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016', *J Gastroenterol*, 55: 462-70.
- Matsumori, T., M. Shiokawa, and Y. Kodama. 2018. 'Pancreatic Mass in a Patient With an Increased Serum Level of IgG4', *Gastroenterology*, 155: 269-70.
- Mayerle, J., A. Hoffmeister, J. Werner, H. Witt, M. M. Lerch, and J. Mossner. 2013. 'Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment', *Dtsch Arztebl Int*, 110: 387-93.
- Meng, Q., L. Xin, W. Liu, H. Lin, B. Tian, L. Wang, and Z. Li. 2015. 'Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis in China: A Systematic Review', *PLoS One*, 10: e0130466.

- Mercer, L. K., R. Davies, J. B. Galloway, A. Low, M. Lunt, W. G. Dixon, K. D. Watson, D. P. Symmons, and K. L. Hyrich. 2013. 'Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population', *Rheumatology (Oxford)*, 52: 91-8.
- Mergener, K., and J. Baillie. 1997. 'Chronic pancreatitis', *Lancet*, 350: 1379-85.
- Moon, S. H., and M. H. Kim. 2012. 'The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis', *Gastrointest Endosc*, 76: 645-56.
- Moon, S. H., M. H. Kim, D. H. Park, C. Y. Hwang, S. J. Park, S. S. Lee, D. W. Seo, and S. K. Lee. 2008. '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*, 57: 1704-12.
- Moosig, F., J. H. Schirmer, P. Lamprecht, and J. U. Holle. 2016. '[Clinical spectrum of IgG4-related diseases and the connection to rheumatology]', *Z Rheumatol*, 75: 675-80.
- Morishima, T., H. Kawashima, E. Ohno, T. Yamamura, K. Funasaka, M. Nakamura, R. Miyahara, O. Watanabe, M. Ishigami, Y. Shimoyama, S. Nakamura, S. Hashimoto, H. Goto, and Y. Hirooka. 2016. 'Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis', *Gastrointest Endosc*, 84: 241-8.
- Mullady, D. K., D. Yadav, S. T. Amann, M. R. O'Connell, M. M. Barmada, G. H. Elta, J. M. Scheiman, E. J. Wamsteker, W. D. Chey, M. L. Korneffel, B. M. Weinman, A. Slivka, S. Sherman, R. H. Hawes, R. E. Brand, F. R. Burton, M. D. Lewis, T. B. Gardner, A. Gelrud, J. DiSario, J. Baillie, P. A. Banks, D. C. Whitcomb, and M. A. Anderson. 2011. 'Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study', *Gut*, 60: 77-84.
- Muraki, T., H. Hamano, Y. Ochi, K. Komatsu, Y. Komiyama, N. Arakura, K. Yoshizawa, M. Ota, S. Kawa, and K. Kiyosawa. 2006. 'Autoimmune pancreatitis and complement activation system', *Pancreas*, 32: 16-21.
- Nagpal, S. J. S., A. Sharma, and S. T. Chari. 2018. 'Autoimmune Pancreatitis', *Am J Gastroenterol*.
- Okazaki, K., S. T. Chari, L. Frulloni, M. M. Lerch, T. Kamisawa, S. Kawa, M. H. Kim, P. Levy, A. Masamune, G. Webster, and T. Shimosegawa. 2017. 'International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis', *Pancreatology*, 17: 1-6.
- Okazaki, K., K. Uchida, M. Ohana, H. Nakase, S. Uose, M. Inai, Y. Matsushima, K. Katamura, K. Ohmori, and T. Chiba. 2000. 'Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response', *Gastroenterology*, 118: 573-81.
- Okazaki, Kazuichi, Shigeyuki Kawa, Terumi Kamisawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishino, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, and Tooru Shimosegawa. 2014. 'Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis', *Journal of Gastroenterology*, 49: 567-88.
- Omiyale, A. O. 2016. 'Autoimmune pancreatitis', *Gland Surg*, 5: 318-26.
- Park, D. H., M. H. Kim, and S. T. Chari. 2009. 'Recent advances in autoimmune pancreatitis', *Gut*, 58: 1680-9.
- Pezzilli, R., S. Vecchiarelli, M. C. Di Marco, C. Serra, D. Santini, L. Calculli, D. Fabbri, B. Rojas Mena, and A. Imbrogno. 2011. 'Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with autoimmune pancreatitis', *Case Rep Gastroenterol*, 5: 378-85.
- Poulsen, J. L., S. S. Olesen, L. P. Malver, J. B. Frokjaer, and A. M. Drewes. 2013. 'Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms', *World J Gastroenterol*, 19: 7282-91.
- Raimondi, S., A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate, P. Maisonneuve, and R. Pezzilli. 2010. 'Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection', *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24: 349-58.

- Rasch, S., V. Phillip, G. Weirich, I. Esposito, J. Gaa, R. M. Schmid, and H. Algül. 2014. '[Autoimmune pancreatitis--treatment and pitfalls in diagnostics]', *Internist (Berl)*, 55: 1231-41.
- Rasch, Sebastian, Veit Philip, Roland M. Schmid, and Hana Algül. 2015. 'Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A retrospective analysis of 53 patients. ', *Pancreatology*.
- Rosendahl, J., H. Witt, R. Szmola, E. Bhatia, B. Ozsvári, O. Landt, H. U. Schulz, T. M. Gress, R. Pfützner, M. Löhr, P. Kovacs, M. Blüher, M. Stumvoll, G. Choudhuri, P. Hegyi, R. H. te Morsche, J. P. Drenth, K. Truninger, M. Macek, Jr., G. Puhl, U. Witt, H. Schmidt, C. Büning, J. Ockenga, A. Kage, D. A. Groneberg, R. Nickel, T. Berg, B. Wiedenmann, H. Bödeker, V. Keim, J. Mössner, N. Teich, and M. Sahin-Tóth. 2008. 'Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis', *Nat Genet*, 40: 78-82.
- Sah, R. P., S. T. Chari, R. Pannala, A. Sugumar, J. E. Clain, M. J. Levy, R. K. Pearson, T. C. Smyrk, B. T. Petersen, M. D. Topazian, N. Takahashi, M. B. Farnell, and S. S. Vege. 2010. 'Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis', *Gastroenterology*, 139: 140-8; quiz e12-3.
- Sarles, H., J. C. Sarles, R. Muratore, and C. Guien. 1961. 'Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease?', *Am J Dig Dis*, 6: 688-98.
- Schneider, A., M. M. Barmada, A. Slivka, J. A. Martin, and D. C. Whitcomb. 2004. 'Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations', *Scand J Gastroenterol*, 39: 903-4.
- Schneider, A., M. Hirth, M. Munch, C. Weiss, J. M. Lohr, M. P. Ebert, and R. H. Pfützner. 2017. 'Risk of Cancer in Patients with Autoimmune Pancreatitis: A Single-Center Experience from Germany', *Digestion*, 95: 172-80.
- Seufferlein, T., M. Porzner, T. Becker, V. Budach, G. Ceyhan, I. Esposito, R. Fietkau, M. Follmann, H. Friess, P. Galle, M. Geissler, M. Glanemann, T. Gress, V. Heinemann, W. Hohenberger, U. Hopt, J. Izbicki, E. Klar, J. Kleeff, I. Kopp, F. Kullmann, T. Langer, J. Langrehr, M. Lerch, M. Lohr, J. Luttges, M. Lutz, J. Mayerle, P. Michl, P. Moller, M. Molls, M. Munter, M. Nothacker, H. Oettle, S. Post, A. Reinacher-Schick, C. Rocken, E. Roeb, H. Saeger, R. Schmid, W. Schmiegel, M. Schoenberg, J. Siveke, M. Stuschke, A. Tannapfel, W. Uhl, S. Unverzagt, B. van Oorschot, Y. Vashist, J. Werner, and E. Yekebas. 2013. '[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]', *Z Gastroenterol*, 51: 1395-440.
- Sharer, N., M. Schwarz, G. Malone, A. Howarth, J. Painter, M. Super, and J. Braganza. 1998. 'Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis', *N Engl J Med*, 339: 645-52.
- Shimosegawa, T., S. T. Chari, L. Frulloni, T. Kamisawa, S. Kawa, M. Mino-Kenudson, M. H. Kim, G. Kloppel, M. M. Lerch, M. Lohr, K. Notohara, K. Okazaki, A. Schneider, and L. Zhang. 2011. 'International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology', *Pancreas*, 40: 352-8.
- Shiokawa, M., Y. Kodama, K. Yoshimura, C. Kawanami, J. Mimura, Y. Yamashita, M. Asada, M. Kikuyama, Y. Okabe, T. Inokuma, M. Ohana, H. Kokuryu, K. Takeda, Y. Tsuji, R. Minami, Y. Sakuma, K. Kuriyama, Y. Ota, W. Tanabe, T. Maruno, A. Kurita, Y. Sawai, N. Uza, T. Watanabe, H. Haga, and T. Chiba. 2013. 'Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis', *Am J Gastroenterol*, 108: 610-7.
- Siddiqui, Nasir, Camila Lopes Vendrami, Argha Chatterjee, and Frank H. Miller. 2018. 'Advanced MR Imaging Techniques for Pancreas Imaging', *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 26: 323-44.
- Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. 2019. 'Cancer statistics, 2019', *CA Cancer J Clin*, 69: 7-34.
- Sinha, R., T. Gardner, K. Padala, J. R. Greenaway, and D. Joy. 2015. 'Double-Duct Sign in the Clinical Context', *Pancreas*, 44: 967-70.
- Sohal, Davendra P. S., Erin B. Kennedy, Alok Khorana, Mehmet S. Copur, Christopher H. Crane, Ignacio Garrido-Laguna, Smitha Krishnamurthi, Cassadie Moravek, Eileen M. O'Reilly, Philip A. Philip, Ramesh K. Ramanathan, Joseph T. Ruggiero, Manish A. Shah, Susan Urba, Hope

- E. Uronis, Michelle W. Lau, and Daniel Laheru. 2018. 'Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update', *Journal of Clinical Oncology*, 36: 2545-56.
- Soliotis, F., C. P. Mavragani, S. C. Plastiras, D. Rontogianni, F. N. Skopouli, and H. M. Moutsopoulos. 2014. 'IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective', *Clin Exp Rheumatol*, 32: 724-7.
- Sugumar, A., M. J. Levy, T. Kamisawa, G. J. Webster, M. H. Kim, F. Enders, Z. Amin, T. H. Baron, M. H. Chapman, N. I. Church, J. E. Clain, N. Egawa, G. J. Johnson, K. Okazaki, R. K. Pearson, S. P. Pereira, B. T. Petersen, S. Read, R. P. Sah, N. S. Sandanayake, N. Takahashi, M. D. Topazian, K. Uchida, S. S. Vege, and S. T. Chari. 2011. 'Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study', *Gut*, 60: 666-70.
- Takahashi, N., J. G. Fletcher, J. L. Fidler, D. M. Hough, A. Kawashima, and S. T. Chari. 2008. 'Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study', *AJR Am J Roentgenol*, 190: 280-6.
- Takeyama, Y. 2009. 'Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: S15-7.
- Whitcomb, D. C., M. C. Gorry, R. A. Preston, W. Furey, M. J. Sossenheimer, C. D. Ulrich, S. P. Martin, L. K. Gates, Jr., S. T. Amann, P. P. Toskes, R. Liddle, K. McGrath, G. Uomo, J. C. Post, and G. D. Ehrlich. 1996. 'Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene', *Nat Genet*, 14: 141-5.
- Xin, L., Y. X. He, X. F. Zhu, Q. H. Zhang, L. H. Hu, D. W. Zou, Z. D. Jin, X. J. Chang, J. M. Zheng, C. J. Zuo, C. W. Shao, G. Jin, Z. Liao, and Z. S. Li. 2014. 'Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients', *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 13: 642-8.
- Yadav, D., A. Slivka, S. Sherman, R. H. Hawes, M. A. Anderson, F. R. Burton, R. E. Brand, M. D. Lewis, T. B. Gardner, A. Gelrud, J. Disario, S. T. Amann, J. Baillie, C. Lawrence, M. O'Connell, A. B. Lowenfels, P. A. Banks, and D. C. Whitcomb. 2010. 'Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis', *Pancreatology*, 10: 713-9.
- Yadav, D., L. Timmons, J. T. Benson, R. A. Dierkhising, and S. T. Chari. 2011. 'Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study', *Am J Gastroenterol*, 106: 2192-9.
- Yadav, D., and D. C. Whitcomb. 2010. 'The role of alcohol and smoking in pancreatitis', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7: 131-45.
- Yamamoto, M., H. Takahashi, T. Tabeya, C. Suzuki, Y. Naishiro, K. Ishigami, H. Yajima, Y. Shimizu, M. Obara, H. Yamamoto, T. Himi, K. Imai, and Y. Shinomura. 2012. 'Risk of malignancies in IgG4-related disease', *Mod Rheumatol*, 22: 414-8.
- Ye, X., G. Lu, J. Huai, and J. Ding. 2015. 'Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis', *PLoS One*, 10: e0124075.
- Ying, H., P. Dey, W. Yao, A. C. Kimmelman, G. F. Draetta, A. Maitra, and R. A. DePinho. 2016. 'Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma', *Genes Dev*, 30: 355-85.
- Yoshida, K., F. Toki, T. Takeuchi, S. Watanabe, K. Shiratori, and N. Hayashi. 1995. 'Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis', *Dig Dis Sci*, 40: 1561-8.
- Zen, Y., T. Fujii, K. Harada, M. Kawano, K. Yamada, M. Takahira, and Y. Nakanuma. 2007. 'Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis', *Hepatology*, 45: 1538-46.
- Zhang, L., and T. C. Smyrk. 2010. 'Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases', *Int J Clin Exp Pathol*, 3: 491-504.

9. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenkollektiv.....	37
Abbildung 2: Boxplot zur Altersverteilung in den Patientenkohorten.....	41

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der AIP Typ I und II.....	17
Tabelle 2: <i>ICDC- und HISORT-Kriterien zur Diagnose der AIP</i>	19
Tabelle 3: Demographische Merkmale im Überblick	40
Tabelle 4: Vorliegender AIP-Typ	41
Tabelle 5: Vorerkrankungen.....	42
Tabelle 6: Klinische Symptome bei Erstvorstellung	43
Tabelle 7: Serologische Parameter bei Erstvorstellung.....	44
Tabelle 8: Vorliegen einer Anämie bei Erstvorstellung	44
Tabelle 9: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. AIP-T.....	47
Tabelle 10: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. PDAC-CP.....	53
Tabelle 11: Merkmale der Bildgebung AIP-OP vs. PDAC-T1/T2	58

11. Lebenslauf

Studium:

08/2018	APPROBATION
10/2013 – 06/2018	TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN Studium der Humanmedizin – klinischer Studienabschnitt Wahlpflichtfächer: Pädiatrie, Allgemeinmedizin Zweites und drittes Staatsexamen (M2 und M3)
10/2011 – 09/2013	LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN Studium der Humanmedizin – vorklinischer Studienabschnitt Wahlpflichtfach: Ethik Erstes Staatsexamen (M1)

Promotion

SEIT 02/2016 MÜNCHEN	PROMOTIONSSTELLE AN DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT Chirurgische Klinik und Poliklinik für Chirurgie (Pankreaszentrum) Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan
-------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

12. Danksagung

Es ist nun an der Zeit sich bei den Menschen zu bedanken, die mich auf Weg zu meiner Dissertation begleitet haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Güralp Ceyhan für die Aufnahme in seine Forschungsgruppe und die wissenschaftliche und methodische Expertise bedanken.

Meinem Mentor Dr. Stephan Schorn möchte ich für die fortwährende Unterstützung und Beratung aber auch für die konstruktive Kritik danken. Auf dem Weg zur Fertigstellung der Dissertation ließen sich so immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken. Er half mir an neuen Herausforderungen zu wachsen und Stolpersteine erfolgreich zu meistern.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Carsten Jäger für die Hilfestellung zur statistischen Analyse der Ergebnisse. Er stand mir stets mit Rat und Tat zu allen fachlichen und nicht-fachlichen Fragestellungen zur Seite. Ich möchte ihm auch für all die aufbauende Worte in den letzten Jahren danken.

Weiterhin möchte ich der radiologischen Abteilung der Klinikums rechts der Isar, hier allen voran Dr. Rickmar Braren und Dr. Georgios Kaissis, für Ihre Mitarbeit im Hinblick auf die Neuaufarbeitung der Bildgebung meinen Dank aussprechen.

Auch dem gesamten Team der Ceyhan-AG möchte ich für ihr Ideen und Ratschläge danken.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Freund sowie meinem Freundeskreis für ihre hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis, auch in steinigen Phasen auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und denen ich diese Arbeit widme.