

Mirco Sgroi  
Dr. med.

## **Charakterisierung von Patienten mit Autoimmunpankreatitis mit Hilfe eines Patientenfragebogens und Erstellung einer Datenbank**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Jens Werner

Die Autoimmunpankreatitis (AIP) ist eine eigenständige Krankheit und macht etwa 5% der chronischen Pankreatitiden aus. Sie ist gekennzeichnet durch charakteristische radiologische, laborchemische und histologische Merkmale. Es werden heute zwei Subtypen der AIP unterschieden, welche sich histologisch und klinisch unterscheiden. Die AIP vom Typ 1 entspricht den klassischen Kriterien der AIP und ist gekennzeichnet durch das histologische Bild einer lymphoplasmazytären sklerosierenden Pankreatitis (LPSP). Die AIP vom Typ 2 weist dagegen das Bild einer sogenannten idiopathischen gangzentrierten („duct-centric“) Pankreatitis mit typischen granulozytären epithelialen Läsionen, sogenannten GELs, auf. Die vorliegende Studie zeigt, dass es bei der AIP schwierig ist, einen typischen Krankheitsverlauf zu beschreiben, da die Klinik im Einzelfall stark variieren kann. Vor allem die korrekte Differentialdiagnose zur chronischen Pankreatitis oder zum Pankreaskarzinom kann mitunter eine außerordentliche Herausforderung darstellen. Patienten mit AIP klagen häufig über relativ unspezifische Symptome, wie beispielsweise abdominelle Schmerzen, Diarrhöe oder Fettstühle.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass das Vorkommen einer lokalisierten Raumforderungen im Pankreas ein häufiger Befund bei der AIP ist. In diesem Zusammenhang spielt das Pankreaskarzinom als Differentialdiagnose für die AIP eine wichtige Rolle. Das gleichzeitige Vorkommen von AIP-typischen Begleiterkrankungen, wie eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), ein Sjögren´s Syndrom oder andere Autoimmunerkrankungen wurde in der vorliegenden Studie als wichtig für die Diagnosestellung der AIP erkannt und lässt vermuten, dass bei einigen Patienten die AIP einer Manifestation der sogenannten „IgG4-related systemic disease“ ist. Der klinische Verlauf der AIP kann in den meisten Fällen als chronisch bezeichnet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein akuter Verlauf dieser Erkrankung häufiger vorkommt als in der Literatur beschrieben. Letzteres könnte auch auf einen Selektionsbias des Patientengutes der Chirurgischen Klinik Heidelberg zurückzuführen sein.

Hinsichtlich der Evaluation von diagnostischen und prognostischen Markern für die AIP bestätigt die vorliegende Studie eine zentrale Bedeutung der Schnittbildgebung. Insbesondere die Magnetresonananzcholangiopankreatikographie (MRCP) hat sich als zuverlässiges Diagnoseverfahren erwiesen. Die durchgeführte Studie zeigt, dass die AIP häufig mit einer lokalisierten Raumforderung im Pankreas (eher Typ 2) oder einer diffusen Vergrößerung des gesamten Organs (eher Typ 1) assoziiert ist, häufig in Verbindung mit Unregelmäßigkeiten des Pankreasgangs. Insbesondere bei Patienten der AIP vom Typ 2 muss immer ein Pankreaskopfkarzinom als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Bezüglich laborchemischer Befunde zeigt die durchgeführte Studie, dass kein bestimmter Laborparameter existiert, welcher spezifisch für eine AIP ist.

Selbst die Aussagekraft der in der Literatur häufig beschriebenen Erhöhung des IgG 4 im Serum ist eingeschränkt, da diese in der vorliegenden Studie nur bei 40% der Patienten

vorlag. Die meisten für die AIP relevanten Laborparametern besitzen eine niedrige Spezifität und dienen eher als Bestätigungsverfahren oder Verlaufsparemeter, wenn andere AIP-typische Veränderungen, wie beispielsweise eine typische Histologie oder Bildgebung vorliegen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen außerdem, dass die Histologie nach wie vor die zuverlässigste diagnostische Methode darstellt, um eine AIP zu diagnostizieren. Die Histologie kann dementsprechend als „Goldstandard“ für die Diagnose einer AIP betrachtet werden. Charakteristisch für die Histopathologie der AIP ist eine lymphoplasmazelluläre Infiltration. IgG4 ist charakteristisch für die Typ 1 AIP, während Granulozytäre epitheliale Läsionen (GELs) spezifisch für den Typ 2 der AIP sind. Als Nebenkriterien sind obliterierende Vaskulitiden und eine Fibrose zu erwähnen.

In Rahmen der Evaluation von therapeutischen Verfahren bei der AIP konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden, dass die Kortisonbehandlung bei der AIP eine zentrale Rolle spielt. Bei gesicherter AIP ist eine Behandlung mit Kortison in nahezu allen Fällen indiziert. Ausnahmen stellen asymptomatische Patienten mit dem Zufallsbefund einer AIP dar. Allerdings ist die Rezidivrate bei der konservativen Therapie mit Kortikosteroiden in unserem Patientengut mit 30% relativ hoch. Dieses kann mit dem hohen Prozentsatz von Patienten mit AIP vom Typ 2 in unserem Patientengut zu tun haben. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, alternative Verfahren zu finden, die auch bei Nichtanprechen von Steroiden die Erzielung einer dauerhaften Remission erlauben. Eine entsprechende Therapie könnte in Zukunft zum Beispiel in einer verstärkten Immunsuppression liegen. Für diese Therapieoption liegen jedoch bis heute keine aussagekräftigen Studienergebnisse vor.

Die Indikation zur chirurgischen Resektion bei einer AIP ergibt sich in den meisten Fällen aus der schwierigen differentialdiagnostischen Unterscheidung der AIP zum Pankreaskarzinom. Viele AIP Patienten erhalten unter dem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine Pankreasresektion und erst postoperativ wird eine AIP diagnostiziert. Eine Operation ermöglicht in diesen Fällen einen Karzinomausschluss und eine diagnostische Sicherung der AIP durch eine histologische Untersuchung des Resektats. Die vorliegende Studie zeigt, dass in diesen Fällen durch die Operation eine radikale Behandlung der AIP mit gutem Outcome möglich ist. Überraschend war, dass die operierten Patienten in Vergleich zur Kortisonbehandlung vergleichbare Remissionsquoten und sogar bessere Rezidivquoten zeigten. Aus der vorliegenden Studie ergibt sich, dass der Subtyp einer Relevanz für die Prognose einer AIP-Behandlung hat. AIP-Patienten des Typs 2 zeigten beispielsweise kein oder nur ein geringes Ansprechen gegenüber einer Kortisontherapie. Es ist zu vermuten, dass die chirurgische Resektion gerade bei diesen Patienten besonders erfolgversprechend ist. AIP Patienten vom Typ 2 sind zudem differentialdiagnostisch oft schwierig von Pankreaskarzinom-Patienten abzugrenzen. Patienten mit AIP-Typ 1 zeigten dagegen in unserer Serie ein sehr gutes Ansprechen auf Kortison. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einteilung der AIP in Subtypen nicht nur ein histologisches Kriterium ist, sondern dass sie auch für die diagnostische und prognostische Charakterisierung der AIP eine wichtige Rolle spielen könnte.