

Die autoimmune Pankreatitis – eine chirurgische Krankheit?

Die autoimmune Pankreatitis (AIP) ist eine chronische Entzündung des Pankreas, die wahrscheinlich durch immunologische Mechanismen induziert und aufrechterhalten wird. Seit der Erstbeschreibung einer nichtalkoholinduzierten, chronischen Pankreatitis mit assoziierter Hypergammaglobulinämie durch Sarles et al. 1961 [58] wurde die Assoziation einer Pankreatitis mit autoimmunen Erkrankungen wie primär sklerosierender Cholangitis, primär biliärer Zirrhose [8] sowie dem Sjögren-Syndrom [44] beschrieben, so dass eine systemische autoimmune Pathogenese der chronischen Pankreatitis vermutet wurde [24]. In Anlehnung daran konnten IgG4-positive Plasmazellen (kennzeichnend für die AIP) in extrapankreatischen Geweben bei Patienten mit AIP nachgewiesen werden [26, 59, 65]. Schließlich wurde das Krankheitsbild mit ähnlicher Histopathologie auch in Abwesenheit von anderen Autoimmunerkrankungen beobachtet (primäre autoimmune Pankreatitis) und 1995 durch Yoshida et al. der Begriff der „autoimmunen Pankreatitis“ eingeführt [75].

Heute ist die AIP immer noch nicht weltweit einheitlich als eigenständige Erkrankung akzeptiert [62]. Ein Grund hierfür ist die uneinheitliche Terminologie, die von verschiedenen Experten benutzt wird (■ Tabelle 1). Die Begriffe „sklero-

sierende Pankreatitis“ [13], „lymphoplasmozytisch sklerosierende Pankreatitis“ [32, 39], „primär inflammatorische Pankreatitis“ [58], „pseudotumoröse Pankreatitis“ [37, 41], „sklerosierende Pankreatocholangitis“ [20] und „chronische Pankreatitis mit diffuser Lumeneinengung des Pankreashauptgangs“ [49] spiegeln die histopathomorphologischen oder die imponierenden radiologischen Korrelate der AIP, aber auch verschiedene Stadien dieser Erkrankung wieder [5, 12].

Kürzlich veröffentlichte die Japan Pancreas Society diagnostische Kriterien für die autoimmune Pankreatitis, welche bildgebende Charakteristika, laborchemische Daten und histopathologische Befunde zusammenfasst (■ Tabelle 2). Die Inzidenz der AIP ist in Japan steigend, aber auch aus Europa, den USA und Korea kommen zunehmend Berichte, in denen Patienten mit AIP beschrieben und charakterisiert werden. Bei der AIP handelt sich nicht um eine endemische Erkrankung, auch wenn in der japanischen Bevölkerung die Erkrankung häufig mit HLA-DR4 und insbesondere mit dem HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 Haplotypen assoziiert ist [31, 51]. Die steigende Inzidenz hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass die AIP als eigene Entität bisher selten erkannt und deshalb falsch klassifiziert wurde [33, 51, 71].

Das häufige Ansprechen der AIP auf eine Steroidtherapie ist trotz der weitgehend unbekanntem Pathogenese und möglicher Unterschiede im Verlauf der primären und sekundären autoimmunen Pankreati-

tis ein wesentlicher Antrieb zur weiteren Forschung auf diesem Gebiet mit der Chance, vielen – insbesondere jungen Patienten – eine Heilung ohne interventionelle Maßnahmen oder Operationen zu bieten.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die derzeit bekannten klinischen, laborchemischen und histopathologischen Charakteristika der AIP und stellt therapeutische Konzepte zur Behandlung der AIP vor.

Abkürzungen

ACA-II	Anticarboanhydrase-II-Antikörper
AIP	autoimmune Pankreatitis
ALF	Antilaktoferrinantikörper
ANA	antinukleärer Antikörper
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AMA	antimitochondriale Antikörper
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
DEPKR	duodenerhaltende Pankreaskopfresektion
GAD	Glutamatdecarboxylase
Ig	Immunglobulin
PBC	primär biliäre Zirrhose
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PPDP	pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
RF	Rheumafaktor

Chirurg 2006 · 77:154–165
DOI 10.1007/s00104-005-1084-0
© Springer Medizin Verlag 2005

J. Kleeff · T. Welsch · I. Esposito · M. Löhr · R. Singer · M. W. Büchler · H. Friess

Die autoimmune Pankreatitis – eine chirurgische Krankheit?

Zusammenfassung

Der Begriff der autoimmunen Pankreatitis (AIP) beschreibt eine nichtalkoholinduzierte, chronische lymphoplasmazytäre Pankreatitis. Periduktale lymphoplasmazytäre Infiltrate mit einem Übergewicht an CD4-positiven T-Zellen sind häufig von einer Fibrose und Azinuszellatrophie begleitet, was zu einer Stenosierung des Ductus wirsungianus und des distalen Ductus choledochus führen kann. In der bildgebenden Diagnostik spiegelt sich dies oftmals in einer unregelmäßigen Stenosierung des Pankreashauptgangs und einem entzündlich bedingten Volumenplus vor allem des Pankreas Kopfes wider, was nur schwer von einem

Malignom zu differenzieren ist. Klinisch finden sich uncharakteristische Oberbauchschmerzen, gelegentlich ein Verschlussikterus, rezidivierende Pankreatitisschübe oder ein neu aufgetretener Diabetes mellitus. Die AIP kann zudem mit autoimmunen Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, der primär sklerosierenden Cholangitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der retroperitonealen Fibrose assoziiert sein. Serologisch können häufig Autoantikörper, eine Hypergammaglobulinämie und vor allem erhöhte Werte für IgG4 nachgewiesen werden. Charakteristisch scheint auch die Wirksamkeit einer

Steroidtherapie zu sein, worunter eine Besserung der klinischen Symptome und eine Rückbildung der Pankreas- und Gallengangsstenosen beobachtet wurden. Dadurch unterscheidet sich die AIP grundlegend von anderen Pankreatitisformen und Pankreasneoplasien. In diesem Beitrag fassen wir den aktuellen Wissensstand über die AIP zusammen und berichten über insgesamt 17 Patienten mit AIP, die im Zeitraum von 2003–2004 in unserer Klinik operiert worden sind.

Schlüsselwörter

Autoimmune Pankreatitis · Pankreastumor · IgG4 · Steroide

Autoimmune pancreatitis – a surgical disease?

Abstract

The term autoimmune pancreatitis (AIP) describes a nonalcoholic, chronic lymphoplasmocytic pancreatitis. The lymphoplasmocytic infiltration is characterized by periductal localization of predominantly CD4-positive T cells, fibrosis, and acinar atrophy, frequently resulting in stenosis of the main pancreatic and distal common bile ducts. Imaging studies often reveal a diffuse narrowing of the pancreatic main duct and swelling of the pancreatic head wrongly suggesting the presence of a malignant tumor. Clinical signs include mild abdominal

pain, jaundice, recurrent episodes of acute pancreatitis, and even new-onset diabetes mellitus. Additionally, AIP can be associated with other autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome, primary sclerosing cholangitis, chronic inflammatory bowel diseases, and retroperitoneal fibrosis. Serological markers include autoantibodies and increased levels of gamma globulin and especially IgG4. Steroids seem to be effective in improving clinical symptoms as well as in the resolution of pancreatic and bile duct narrowing. This distinguishes AIP

from other forms of pancreatitis and from pancreatic neoplasms. Further studies of the underlying pathophysiologic mechanisms, prognosis, and new diagnostic tools are needed to provide adequate and effective treatment in the future. In this article, we summarize the current knowledge about AIP and present 17 cases that underwent surgical resection at our institution from 2003 to 2004.

Keywords

Autoimmune pancreatitis · Pancreatic tumor · IgG4 · Steroids

Tabelle 1

Unterschiedliche Terminologie der autoimmunen Pankreatitis

Referenz	Bezeichnung
Sarles et al. [58]	Primär inflammatorische Pankreatitis
Lammer et al. [41], Kodama et al. 2003 [37]	Pseudotumoröse Pankreatitis
Kawaguchi et al. [32], Kram et al. [39]	Lymphoplasmazytisch sklerosierender Pankreatitis
Ectors et al. [6]	Nichtalkoholische gangdestruktive chronische Pankreatitis
Oi [49], Wakabayashi et al. [73]	Chronische Pankreatitis mit diffuser Lumeneinengung des Pankreashauptgangs („duct narrowing chronic pancreatitis“, DNCP)
Erkelens et al. [9], Horiuchi et al. [20]	Sklerosierende Pankreatocholangitis
Hamano et al. [13]	Sklerosierende Pankreatitis

Tabelle 2

Diagnosekriterien für AIP der Japan Pancreas Society 2002 [55]^a

1. Radiologischer Nachweis	Diffuse oder segmentaler Stenose des Ductus pancreaticus major (mehr als 1/3 der Länge des gesamten Pankreas) und eine diffuse Auftreibung des Pankreas
2. Laborchemischer Nachweis	Erhöhtes Serum-IgG oder der Nachweis von Autoantikörpern
3. Histologischer Nachweis	Fibrose mit lymphoplasmazytärer Infiltration des Pankreas

^a Die Diagnose der AIP wird gestellt, wenn entweder alle Kriterien oder Kriterium 1 gemeinsam mit einem der Kriterien unter 2. oder 3. erfüllt sind.

Histopathologie

Charakteristisch für die Histopathologie der AIP gilt eine periduktale Entzündung und Fibrose mit subepithelialer Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen (Abb. 1a, b), wobei es sich überwiegend um CD4⁺-T-Zellen und seltener um CD8⁺-T- und B-Zellen handelt. Aufgrund des Zytokinexpressionsmusters scheinen CD4⁺-Th1-Zellen im Vergleich zu CD4⁺-Th2-Zellen zu dominieren [54]. Eine immunhistochemische Analyse der CD4⁺ oder CD8⁺ Zellen oder eine Differenzierung in CD4⁺ Th1- und CD4⁺ Th2-Zellen ist für die Diagnose jedoch nicht erforderlich und wurde an den Gewebeschnitten der hier präsentierten Fälle nicht angewandt. Gelegentlich besteht das Entzündungszellinfiltrat zusätzlich aus Makrophagen und neutrophilen sowie eosinophilen Granulozyten. Immunhistochemisch lässt sich die Expression von HLA-DR-Antigenen in Gang- und Azinuszellen nachweisen und könnte Ausdruck eines autoimmunen Pathomechanismus sein [52].

Die subepitheliale Entzündungszellinfiltration und die periduktale Fibrose erzeugen oft ein sternförmiges Lumen der Pankreasgänge. Vereinzelt kommt es durch die intraepitheliale Einwanderung von neutrophilen Granulozyten zur Ablösung von einzelnen Gangepithelzellen mit fokaler Gangdestruktion und Eindringen von Granulozyten in das Ganglumen (Abb. 1, Pfeil). Diese akut-entzündliche Veränderung wird als granulozytisch-epitheliale Läsion (GEL) bezeichnet und scheint bevorzugt bei einer Patientenuntergruppe (jüngere Patienten mit CED) aufzutreten [36, 77]. Kennzeichnend ist darüber hinaus die Diskontinuität der entzündlichen Veränderung mit einer lokal sehr unterschiedlichen Aktivität (Abb. 1c), wobei oft die mittleren und großen interlobulären Gänge von einem lymphoplasmazytären Infiltrat mit periduktaler Fibrose umsäumt sind. Zudem zeigt sich eine Azinuszellatrophie und eine obliterative Venulitis, welche sogar die Vena portae mit einbeziehen kann [63], sowie gelegentlich eine Arteriitis (Abb. 1d). Im Rah-

men des Entzündungsprozesses kommt es ebenfalls zu einer Wandverdickung des distalen Ductus choledochus (Abb. 1e). Zamboni et al. beschreiben bei 81% von insgesamt 53 Pankreasoperationsresektaten mit AIP einen umschriebenen Entzündungsprozess im Pankreaskopf mit Einbeziehung des Ductus choledochus. Die häufigsten histopathologischen Kennzeichen waren der Reihenfolge nach

1. eine periduktale lymphoplasmazytäre Infiltration,
2. eine periduktale Fibrose und
3. eine Venulitis.

Keines dieser Merkmale fand sich bei 147 Pankreasgeweben mit nicht autoimmuner Pankreatitis [77].

Pathophysiologie

Verschiedene Aspekte der AIP wie die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, mit einer Hypergammaglobulinämie und die lymphoplasmazytäre Infiltration sprechen für eine autoimmune Pathogenese. Erst kürzlich konnte an einem Maus-Modell eine mögliche autoimmune Induktion der AIP nachvollzogen werden [70]. Durch Immunisierung mit Carboanhydrase II und Laktoferrin entwickelten neonatal thymektomierte BALB/c-Mäuse eine vorwiegend durch CD4⁺-Th-Zellen vermittelte Pankreatitis. Carboanhydrase II und Laktoferrin werden u. a. in den Gallengängen und Speicheldrüsen exprimiert, aber auch in den Pankreasgangzellen (CA-II) und Azinuszellen (Laktoferrin).

Diese Expression in Zusammenhang mit der oben beschriebenen Immunogenese könnte die häufige Assoziation der AIP mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie einer sklerosierenden Cholangitis [8, 44] und dem Sjögren-Syndrom [28] erklären. Antikörper gegen die Carboanhydrase IV sind bei der AIP ebenfalls im Vergleich zur chronisch alkoholischen Pankreatitis und zum Pankreaskarzinom häufig erhöht [11, 47].

Prävalenz und Klinik

Genauere Angaben über die Inzidenz lassen sich aus den bisher verfügbaren Da-

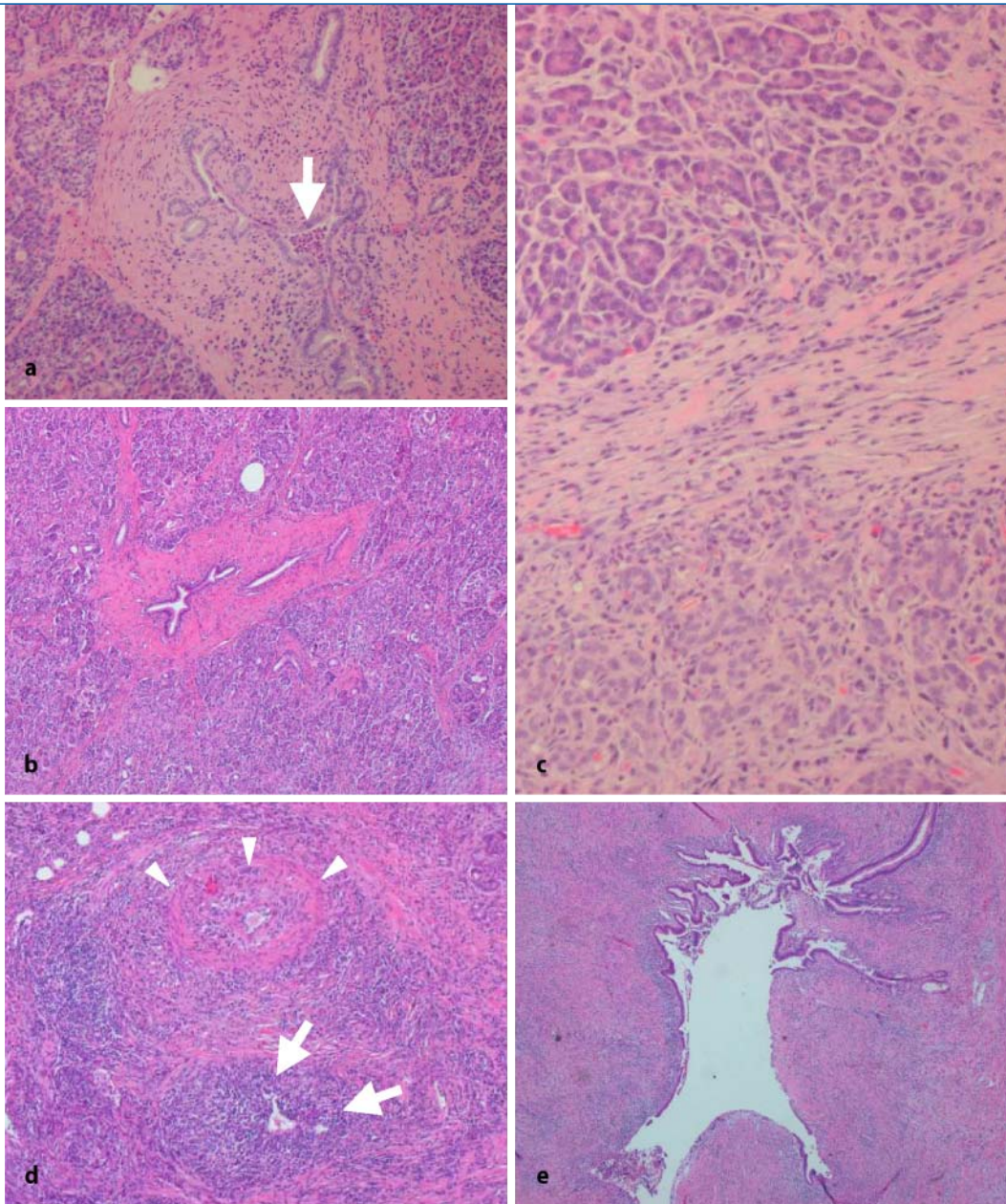


Abb. 1 ◀ **Histologische Schnittpräparate (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit Charakteristika der AIP.** a Darstellung eines Pankreasgangabschnitts mit intraepithelialer Entzündungszellinfiltration und intraluminalen Abszess (Pfeil). b Ausgeprägte periduktale Fibrose mit konsekutiver Gangstenose. c Während im oberen Bildabschnitt normales Pankreasgewebe zur Darstellung kommt, manifestiert sich im unteren Präparateausschnitt eine floride intraazinäre Entzündung. d Charakteristisch ist eine entzündliche Miteinbeziehung der Gefäße im Sinne einer Arteriitis (Pfeilspitzen) bzw. Venulitis (Pfeile). e Entzündungsinfiltration mit Beteiligung des Ductus choledochus

ten nicht ableiten. Die Prävalenz in Bezug auf chronische Pankreatitiden betrug in den veröffentlichten Kollektiven 5,4% (17/315; Korea, [34]), 5,3% (26/491; Japan, [51, 52]) und 6,0% (23/383; Italien, [55]). Im Zeitraum von 01/2003 bis 12/2004 registrierten wir im Heidelberger Patienten-gut 17 AIP von insgesamt 150 (11,3%) der stationär behandelten und aufgrund einer chronischen Pankreatitis operierten Patienten (histologische Diagnosestellung). Interessant ist, dass bei ähnlicher Prävalenz das Durchschnittsalter unserer Patienten mit 42,2 Jahren deutlich unter dem in der Literatur angebenen Alter von ca. 60 Jahren lag [35, 51, 73], wobei vorrangig Män-

ner betroffen waren (eigene Daten: 15/17; Kim et al.: 15/17 [34], Wakabayashi et al.: 26/35 [73]). Aus Italien stammen wiederum Berichte mit einem Geschlechterverhältnis von nahezu 1:1 [55].

Die Klinik der AIP ist häufig durch uncharakteristische mittelschwere Oberbauchschmerzen geprägt (82% unserer Patienten). Andere Gruppen beobachteten Oberbauchschmerzen in 35%, und einen schmerzlosen Ikterus bei 65% der Patienten als Leitsymptom [34]. Während die Patienten in der Regel anamnestisch keine prädisponierenden Faktoren für eine chronische Pankreatitis wie Alkoholabusus, Gallengangserkrankungen oder eine

familiäre Belastung aufweisen, besteht bei den meisten der initiale Verdacht auf einen malignen Bauchspeicheldrüsentumor (71% [12/17] der eigenen Patienten, Kim et al.: 59% [34]; ■ **Tabelle 3**). Bei 29% wurde eine chronische Pankreatitis, teils mit rezidivierenden akuten Entzündungsschüben präoperativ diagnostiziert. Ein Diabetes mellitus fand sich bei 42–76% [19, 43, 55], oftmals als neu aufgetretener Diabetes (eigene Daten 1/17, Kim et al.: 11/13 [34]). Eine Beteiligung des biliären Systems im Sinne von Stenosierung der Gallengänge fand sich in 29–88% [15, 48, 51].

Die AIP ist nicht selten mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie mit dem

Tabelle 3

Verdachtsdiagnosen und operative Behandlung der Patienten mit einer histologisch gesicherten AIP (Heidelberger Patientengut 01/2003 bis 12/2004)

Nr.	Alter [Jahre]/ Geschlecht	Präoperative Verdachtsdiagnose	Intraoperative Verdachtsdiagnose ^a	Operation	Klinischer Verlauf
1	34/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Nicht bekannt
2	33/m	Chronische Pankreatitis, DD Pankreas divisum	Chronische Pankreatitis	DEPKR	Beschwerdefrei
3	23/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	4 Wochen postoperativ Blut im Stuhl und V.a. Colitis ulcerosa; unter Steroidtherapie Besserung
4	33/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Nicht bekannt
5	16/m	Pankreaskopftumor, DD GIST	Chronische Pankreatitis	PPDP	Nach Therapie einer Cholangitis beschwerdefrei
6	32/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Nicht bekannt
7	54/m	Chronische Pankreatitis	Chronische Pankreatitis	Whipple	Rezidivierende Cholangitis, derzeit stabil unter Kortison- und Azathioprintherapie
8	39/w	Chronische Pankreatitis, DD: AIP	Chronische Pankreatitis	PPDP	Cholangitis, die mit Kortison und Ursolfalk therapiert wird, darunter klinisch beschwerdefrei. Atrophes Restpankreas
9	64/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Beschwerdefrei
10	37/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Beschwerdefrei, Gewichtsabnahme
11	23/m	Akuter Schub einer chronischen Pankreatitis	Chronische Pankreatitis, V.a. AIP	PSR ^b	Beschwerdefrei bis auf gelegentliche postprandiale Übelkeit
12	33/m	Rezidivierende chronische Pankreatitis	Chronische Pankreatitis	DEPKR	Beschwerdefrei
13	50/w	Pankreaskopftumor	Pankreaskopfkarzinom ^c	PPDP	Beschwerdefrei bis auf gelegentliche postprandiale Übelkeit
14	66/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Klinische Besserung, jedoch Gewichtsabnahme
15	58/m	Pankreaskopftumor, neuroendokriner Tumor	Pankreatitis, DD Insulinom	PPDP	Deutliche klinische Besserung, Narbenhernie
16	44/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Nicht bekannt
17	78/m	Pankreaskopftumor	Chronische Pankreatitis	PPDP	Patient verstarb 6 Monate postoperativ an einer Sepsis nach Bauchwandabszessen

^a Aufgrund von makroskopischem Aspekt und Schnellschnittdiagnose. Obwohl die Schnellschnittdiagnose in vielen Fällen „chronische Pankreatitis“ lautete, wurde bei präoperativem Tumorverdacht (keine typische Pankreatitisanamnese und Bildgebung) meistens eine PPDP durchgeführt, da Pankreaskarzinome nicht selten eine peritumoröse CP-artige Entzündung aufweisen, die dann zu einer falsch-negativen Schnellschnittdiagnose führen kann.

^b Pankreassegmentresektion. Es lag eine Stenose des Ductus pancreaticus am Übergang Pankreaskopf/-korpus vor mit der Klinik von rezidivierenden Schüben einer Pankreatitis. Im Schnellschnitt wurde der V.a. auf eine AIP ohne Malignomnachweis geäußert, so dass eine Pankreassegmentresektion mit Pankreatikojunostomie durchgeführt wurde.

^c Schnellschnittdiagnose, die nach endgültiger histologischer Diagnose revidiert wurde.

Sjögren-Syndrom [24, 25, 27, 28, 40], der primär sklerosierenden Cholangitis [8, 44], einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung [46] oder einer retroperitonealen Fibrose assoziiert [4, 68]. Die Häufigkeit dieser Assoziation wird in der Literatur mit 12% [34] bis 50% [55] beschrieben. Bei den Heidelberger Patienten fand sich in keinem Fall eine positive Patientenanamnese für assoziierte Autoimmunerkrankungen. In einem Fall wur-

de jedoch am Resektat histologisch neben der AIP zusätzlich eine sklerosierende Cholangitis diagnostiziert, die im weiteren Verlauf eine Therapie mit Kortison und Azathioprin erforderte. In einem weiteren Fall (Fallbeispiel Nr. 2) manifestierte sich postoperativ eine Cholangitis, die nur unbefriedigend auf eine Kortisontherapie ansprach. Die sklerosierende Cholangitis im Rahmen der AIP befällt im Vergleich mit der PSC häufiger isoliert

den extrahepatischen Gallengang und ist öfter mit einer IgG4-Erhöhung assoziiert [45]. Der erste erwähnte Patient litt vor dem operativen Eingriff an rezidivierenden Cholangitiden. Auch postoperativ kam es zu einer Cholangitis mit nachfolgender Stenosierung des Ductus choledochus.

In der weiteren Nachsorge der betroffenen Patienten wird sich zeigen, ob und mit welcher Häufigkeit sich auf dem Bo-

Tabelle 4

Nachweis von erhöhten Serumimmunglobulinen und Serum-IgG4 bei AIP-Patienten^a

Referenz	Hypergammaglobulinämie/IgG	IgG4
Taniguchi et al. [66]	23/39 (59%)	–
Uchida et al. [68]	16/21 (76%)	–
Horiuchi et al. [18]	25/33 (76%)	–
Wakabayashi et al. [72]	7/19 (37%)	–
Kim et al. [34]	9/17 (53%)	5/8 (62%)
Kawa et al. [30]	30/42 (71%)	38/42 (90%)
Farrell et al. [10]	4/7 (57%)	1/3 (33%)

^a Angegeben sind Anzahl der Patienten mit Erhöhung/Gesamtzahl der Patienten und die entsprechende Prozentangabe.

Tabelle 5

Nachweis von Autoantikörpern bei Patienten mit AIP^a

	ANA	ALF	ACA	ASM	RF	AMA	Gesamt
Uchida et al. [68]	16/20	16/21	12/21	4/21	6/21	–	21/21 (100%)
Wakabayashi et al. [72]	2/19	–	–	–	–	–	2/19 (10%)
Kamisawa et al. [27]	5/6	–	–	–	2/6	1/5	6/6 (100%)
Kim et al. [34]	2/17	–	1/1	0/13	2/9	0/13	6/15 (35%)

^a Angegeben sind Anzahl der Patienten mit Erhöhung/Gesamtzahl der Patienten.

Tabelle 6

Charakteristika der autoimmunen Pankreatitis [52, 55]

Diffuse Vergrößerung des Pankreas mit keinen oder nur leichten klinischen Symptomen
Diffuse und irreguläre Stenosierung des Ductus pancreaticus major (ERCP)
Seltenes Auftreten von Pankreaskalzifikationen und Pankreaspseudozysten
Erhöhte Serumgammaglobuline oder erhöhtes IgG4
Nachweis von Autoantikörpern
Fibrose mit lymphozytischer Infiltration
Gelegentlich Vergesellschaftung mit autoimmunen Erkrankungen (sekundäre AIP)
Ansprechen auf Steroide

den einer primären AIP andere Autoimmunerkrankungen entwickeln und wie die Prognose im Vergleich zur sekundären AIP (mit vorbestehender autoimmuner Erkrankung) ist.

Serologische Diagnostik

Charakteristisch für die AIP werden im Allgemeinen nur leicht erhöhte Serumwerte für Pankreasenzyme, ein Anstieg der γ -Globuline sowie der Nachweis von Autoantikörpern, wie ANA, ALF, ACA-II und RF [34, 53, 54] (■ **Tabelle 4, 5**) genannt. In einigen Fällen von AIP wurden Autoanti-

körper gegen α -Fodrin beobachtet [53]. α -Fodrin ist ein aktinbindendes Zytoskelettprotein, welches als Autoantigen beim Sjögren-Syndrom diskutiert wird [14]. Die Serumlipase war in unserem Patientenkollektiv in 65% erhöht, in 76% weniger als um das 3fache, kein einziges Mal über das 9fache des oberen Normwertes hinaus. Einen leichten Anstieg der Pankreasamylase registrierten wir in 35%. Obwohl Ca19–9 in der Literatur bei mehr als der Hälfte der Patienten mit AIP erhöht ist [30], ist dieser Tumormarker bei gleichzeitig vorliegender Cholestase nur sehr eingeschränkt zu bewerten. Einen pathologischen Ca19–9-

Wert registrierten wir in 2 Fällen. Eine Hypergammaglobulinämie wird in der Literatur in 37%–76% beschrieben (■ **Tabelle 4**), wobei auch bei der alkoholischen Pankreatitis ein Anstieg des Serum-IgGs beobachtet wurde [2].

Wesentlich spezifischer für die AIP scheint eine Erhöhung der Immunglobulin-Subklasse IgG4 zu sein. Im Vergleich zu Erkrankungen wie Pankreaskarzinom, chronischer Pankreatitis, PBC, PSC und Sjögren-Syndrom fand sich bei der AIP eine erhöhte IgG4-Serum-Konzentration [13]. Eine Differenzierung von AIP und malignen Pankreaserkrankungen gelang bei einem Schwellenwert von 135 mg/dl (IgG4) mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 97%. IgG4 ist die kleinste IgG-Subklasse (3–6% des IgG) und zeichnet sich durch die Unfähigkeit aus, C1q-Komplement zu binden und die klassische Komplementaktivierung auszulösen. Eine pathologische Erhöhung von IgG4 findet sich beispielsweise auch bei atopischer Dermatitis [1], atopischem Asthma bronchiale, Pemphigus vulgaris [3, 56, 60] und einigen parasitären Erkrankungen [21]. Keine signifikanten Unterschiede wurden in den Kon-



Abb. 2 ◀ **Hydro-CT des Pankreas.** In der arteriellen Phase kommt eine 26 mm große hypervaskuläre Raumforderung zur Darstellung, die im Pankreaskopf nahe der Pars descendens duodeni gelegen ist (Pfeil). In der portalvenösen Phase scheint die fast isodens zum Pankreasparenchym imponierende Raumforderung dieses eher konkavbogig zu imprimieren, was zu einer konzentrischen Einengung des Ductus wirsungianus im Pankreaskopf und zu einer konsekutiven Dilatation der dahintergelegenen Abschnitte des Ductus wirsungianus führt

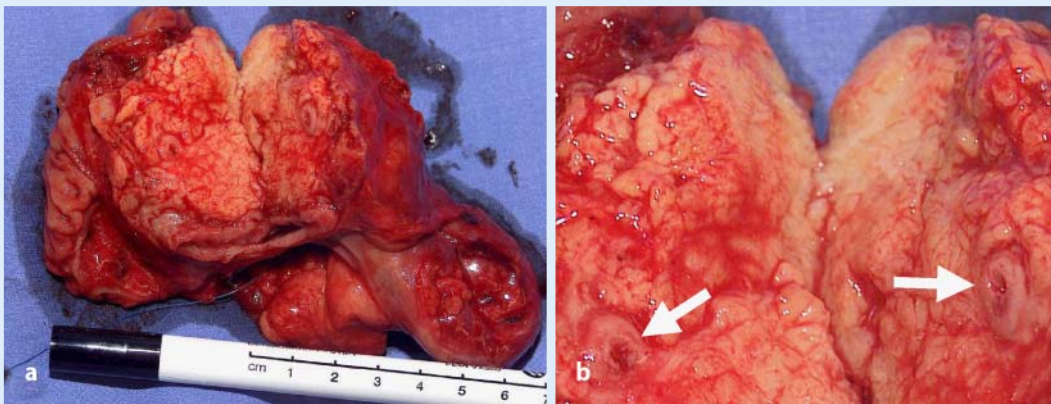


Abb. 3 a ▲ **Operationspräparat nach pyloruserhaltender partieller Duodenopankreatektomie (ppWhipple).** Es zeigt sich ein tumorös geschwollener Pankreaskopf ohne eindeutige Infiltration ins Duodenum. Das Pankreasgewebe (b, aufgeschnitten) ist diffus weißlich verdichtet (die Pfeile markieren den aufgeschnittenen Ductus pancreaticus). Histologisch fand sich eine lymphoplasmozytär geprägte chronisch-sklerosierende Pankreatitis unter Einschluss von Fibroblastenproliferaten und periduktal sowie perivenulär akzentuierten Entzündungsinfiltraten

zentrationen von anderen Immunglobulin-Subklassen (IgA, IgM und IgE) gemessen. Unter Steroidtherapie kam es nach 4 Wochen wieder zu einem signifikanten Abfall der IgG4-Erhöhung sowie des IgG4-IgG-Quotienten. In unserem Kollektiv wies nur ein Patient eine erhöhte Gesamt-IgG-Konzentration auf, die durch den Anstieg der IgG1-Subklasse bedingt war (allerdings wurde die IgG-Konzentration nur bei 4 Patienten aufgrund anderer präoperativer Verdachtsdiagnosen analysiert). Weitere Untersuchungen müssen diese Daten aufgreifen und klären, ob es sich bei der IgG4-Erhöhung um ein endemisches Phänomen in Asien handelt oder ob in Europa ähnliche Zahlen erhoben werden können.

Das Befallsmuster der AIP könnte den IgG4-Anstieg mit beeinflussen, da bei Gallengangsbeteiligung der AIP vermehrt eine IgG4-Erhöhung nachgewiesen werden konnte [51]. Entsprechend fanden Kamisawa et al. häufiger ein IgG4-positives Plasmaszelloinfiltrat in extrapancreatischem Gewebe wie in der Gallengangswand, in abdominalen Lymphknoten und der Magenschleimhaut bei Patientin mit einer IgG4-Erhöhung über 135 mg/dl im Vergleich zu Patienten mit einer IgG4-Konzentration unter diesem Schwellenwert. Jedoch unterschieden sich diese beiden Gruppen nicht in Bezug auf Alter, Geschlecht, die Häufigkeit einer Vergrößerung des Pankreas, Gallengangsstenosen oder das Vorhandensein von Autoantikörpern [29]. Darüber hinaus

kann die laborchemische Analyse von Pankreassaft möglicherweise weitere spezifische Diagnosekriterien liefern [74].

Radiologische Diagnostik

Die krankheitstypische, computertomographische Morphologie des diffus vergrößerten Pankreas ohne peripankreatische Fettgewebsinfiltration wird in der angelsächsischen Literatur mit dem Begriff „sausage-like appearance“ bezeichnet [55]. Im Gegensatz zu einer chronischen Pankreatitis werden Pseudozysten, intraduktale Konkrementen oder Kalzifikationen bei der AIP selten gefunden. Es kommt jedoch häufig zu einem verzögerten Enhancement des gesamten Pank-

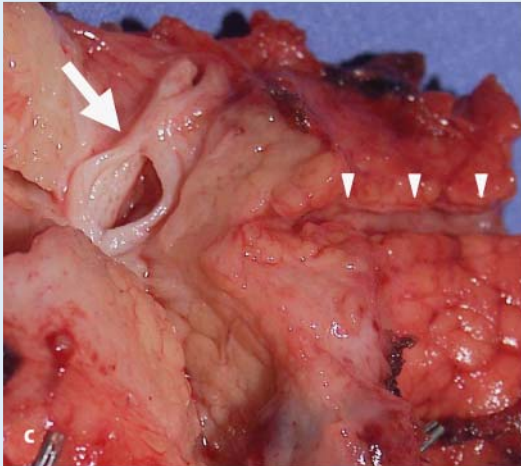
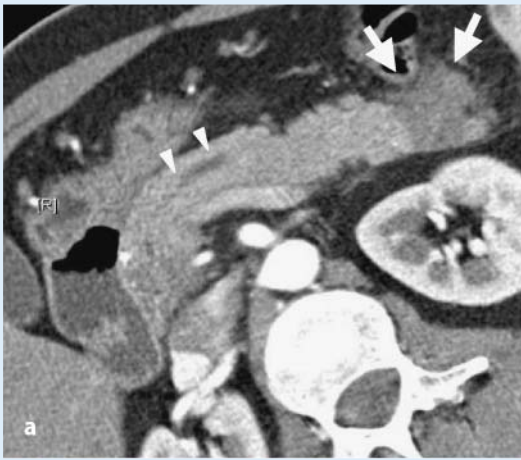


Abb. 4 a ▲ Im CT des Pankreas kommt ein 3,4x2,9 cm großes hypodenses Areal im Bereich des Pankreaschwanzes mit streifigen Ausziehungen ins umgebende Fettgewebe zur Darstellung, am ehesten einer Schwanzpankreatitis entsprechend (Pfeile). Außerdem sieht man eine Erweiterung des Ductus pancreaticus mit Stenose im Kopf-Korpus-Übergang (Pfeilspitzen) ohne eine eindeutige Raumforderung im Pankreaskopf. b ERCP mit Nachweis eines „double duct signs“ mit prästenotischer Dilatation und unauffälligen intrahepatischen Gallenwegen. c Whipple-Präparat nach Resektion unter Einschluss von 7,5 cm langem Duodenum, 5x5 x 4,5 cm großem Pankreaskopf, 8 cm langem Ductus pancreaticus (Pfeilspitzen), 3,5 cm langem Ductus choledochus (Pfeil). Das Pankreasparenchym gräulich verdichtet. Histologisch chronische, abschnittsweise aktive Pankreatitis

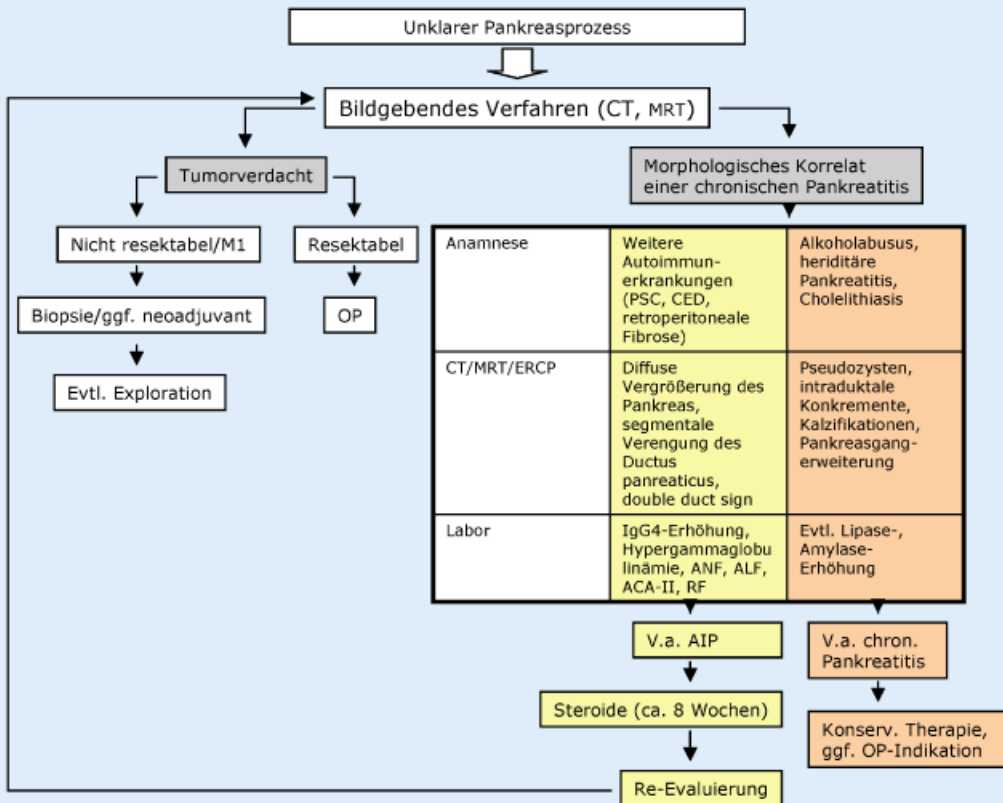


Abb. 5 ◀ Algorithmus bei einem unklaren Prozess im Pankreas, welcher durch klinische Symptome, laborchemische Parameter oder durch ein bildgebendes Verfahren diagnostiziert wird. Bei Verdacht auf einen Bauchspeicheldrüsentumor (Karzinom, Zystadenom, neuroendokriner Tumor etc.) sollte eine Resektion angestrebt werden. Bei potenzieller Resektabilität des Tumors ist aus unserer Sicht eine Biopsie kontraindiziert. Wenn kein Verdacht auf eine Pankreasneoplasie besteht, muss durch weitere Diagnostik die Genese der chronischen Pankreatitis eingegrenzt werden

reas, möglicherweise bedingt durch die lymphoplasmazelluläre Infiltration und die begleitende Fibrosierung [22, 76]. In einem Fall aus unserem Patientenkollektiv imponierte hingegen eine in der arteriellen Phase hypervaskularisierte Raumforderung im Pankreaskopf (■ **Abb. 2**), was auf die Schwierigkeiten hindeutet, mittels bildgebender Diagnostik eine AIP sicher nachweisen und von einem Tumor abgrenzen zu können.

In der Magnetresonanztomographie findet sich häufig eine fokale oder diffuse Schwellung des Pankreasorgans ohne Parenchymatrophien und peripankreatische Ausstrahlung aber mit einem kapselartigen Rand, der hypointens in T₂-gewichteten Sequenzen erscheint [7, 55]. ERCP- oder MRCP-Untersuchungen offenbaren eine segmentale oder diffuse Verengung des Ductus wirsungianus, gelegentlich auch eine Stenosierung der intra- oder extrapancreatischen Gallengänge bis zum so genannten „double duct sign“ [19], so dass differenzialdiagnostisch auch ein duktales Adenokarzinom oder andere Pankreasneoplasien in Betracht gezogen werden müssen.

Zusammenfassend kann also die Diagnose einer AIP zurzeit nicht zuverlässig mittels bildgebender Verfahren gestellt werden [17, 25, 64, 69]. Es wurde und wird daher versucht, die Diagnose durch endosonographisch gewonnenes Punktionsmaterial zu unterstützen. In einer kürzlich publizierten Arbeit wird folgendes Prozedere vorgeschlagen: Bei Verdacht auf eine AIP aufgrund von anderen bildgebenden Verfahren, Laborparametern und Klinik und dem endosonographischen Bild eines diffus vergrößerten, echoarmen Pankreas sowie dem zytologischen Nachweis von chronischen Entzündungszellen im Feinnadelaspirat ist die Diagnose einer AIP wahrscheinlich, so dass eine Steroidtherapie initial versucht werden kann [10].

Kürzlich wurde die endosonographisch durchgeführte Stanzbiopsie und Feinnadelaspiration bei drei Patienten mit Verdacht auf AIP verglichen. Dabei zeigt sich die Stanzbiopsie bezüglich der Diagnose einer AIP (2/3) der zytologischen Untersuchung überlegen [42]. Weitergehende Aussagen sind jedoch aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nicht möglich.

Klinisches Management

Die Diagnose AIP muss durch Kombination der Klinik, der laborchemischen Parameter mit Erhöhung der Immunglobuline (insbesondere von IgG₄) und der bildgebenden Nachweise eines diffus aufgetriebenen Pankreasorgans mit segmentaler Stenosierung des Ductus pancreaticus gestellt werden. Klinische Symptome im Sinne einer bekannten autoimmunen Erkrankung oder das Vorhandensein von Autoantikörpern wie ANF, ALF, ACA-II oder RF können die Verdachtsdiagnose stützen. Der histologische Nachweis als „golden standard“ wäre durch eine Biopsie möglich, doch ist diese bei Verdacht auf ein potenziell operables Pankreaskopfkarzinom aus unserer Sicht nicht indiziert. Zudem können Fibrose und eine lymphoplasmazytäre Infiltration ebenfalls in der chronischen alkoholinduzierten Pankreatitis auftreten [6].

Die Japan Pancreas Society hat dementsprechend 3 Diagnosekriterien aufgestellt (■ **Tabelle 2**). Für die Diagnose AIP müssen alle 3 Kriterien oder Kriterium 1 mit mindestens einem der Nachweise unter 2. oder 3. erfüllt sein. Kim et al. konnten die Diagnose AIP nach o.g. Kriterien in 15/17 Fällen stellen, wobei alle 15 Patienten auf eine Steroidtherapie ansprachen [35]. Erhöhte Serumimmunglobuline oder Autoantikörper scheinen hingegen nicht zwingend für die Diagnose AIP zu sein. Während Kim et al. nur in 9/17 Fällen erhöhte IgG-Werte aufzeigen konnten, gelang uns der Nachweis nur in einem Fall. Darüber hinaus finden sich erhöhte Serumimmunglobuline auch zu einem gewissen Prozentsatz bei Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis [2].

Der Nachweis von erhöhtem Serum-IgG₄ ist ebenfalls kein verlässlicher Marker [55], und auch bei allen unseren Patienten ($n=4$) mit präoperativ bestimmten Serumimmunglobulinen lagen diese im Normbereich. Deswegen favorisieren Frulloni und Cavallini die folgenden Kriterien für die Diagnosestellung: [55]

1. histologischer und zytologischer Nachweis,
2. Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie CED, PSC, PBC und Sjögren-Syndrom und
3. Ansprechen auf eine Steroidtherapie.

Ausreichende Daten oder prospektive Studien im Hinblick auf diese Kriterien inklusive der Zytologiegewinnung liegen allerdings nicht vor. Insbesondere der Beginn einer Ex-juvantibus-Therapie mit Steroiden ist – solange ein Malignom nicht sicher ausgeschlossen werden kann – aus unserer Sicht kontraindiziert.

Richtlinien für die Steroidtherapie liegen derzeit nicht vor [57], doch besteht die initiale Behandlung in der Regel aus Prednison in einer Dosierung von 30–40 mg/Tag über 1–2 Monate und ein anschließendes Ausschleichen von 5 mg pro Woche. Darunter kommt es in den meisten Fällen zu einem Rückgang der Pankreas- und Gallengangsstenosen und zur Besserung der klinischen Symptomatik [9, 13, 15, 16, 23, 38, 53, 69]. Kürzlich wurden zwei Fälle berichtet, bei denen es unter 5- bis 12-wöchiger Steroidbehandlung zur histologisch nachweisbaren Regression der Pankreasfibrose kam [57, 61]. Manche Autoren empfehlen eine prophylaktische Kortisontherapie mit Prednison 5–10 mg/Tag nach initialer Behandlung [19, 23, 55]. Ein alternativer Therapieansatz wurde mit Ursodeoxycholsäure ebenfalls erfolgreich durchgeführt [50, 67].

Die Langzeitprognose der AIP ist noch unklar. Randomisiert kontrollierte Studien sind notwendig, um die optimale Behandlungsstrategie zu entwickeln. Die vorliegenden Langzeituntersuchungen nach Steroidtherapie zeigten eine relativ geringe Rezidivwahrscheinlichkeit der AIP von 1/23 Patienten [19] und 1/17 Patienten [34], wobei neuere (kleinere) Studien Rezidive in einem Drittel (2/6) der Patienten berichten [73].

Bei den von uns behandelten Patienten kam es bei 9/17 postoperativ zu einer klinischen Besserung mit allgemeinem Wohlbefinden, auch wenn einige dieser Patienten über eine leichte Gewichtsabnahme oder gelegentliche postprandiale Übelkeit klagten. Drei Patienten erkrankten postoperativ an einer Cholangitis, bei zwei dieser Patienten war/ist eine Medikation mit Kortison bzw. Azathioprin erforderlich. Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf eine Colitis ulcerosa, die sich erstmals nach der Operation manifestierte. Der weitere klinische Verlauf bei 4 Patienten ist nicht bekannt (■ **Tabelle 3**). Insgesamt besteht bei keinem Patienten der Verdacht auf ei-

ne erneute symptomatische autoimmune Pankreatitis im Restpankreas. Noch fehlen aber diagnostische Möglichkeiten, um eine (asymptomatische) autoimmune Manifestation im Restpankreas festzustellen.

In den nachfolgenden Fallbeispielen aus dem eigenen Krankengut sollen die differenzialdiagnostischen und therapeutischen Probleme exemplarisch dargestellt werden:

Fallbeispiele

Fall 1. Ein 37-jähriger Patient wurde mit schmerzlosem Ikterus, Appetitmangel und Müdigkeit stationär aufgenommen. In der bildgebenden Diagnostik fand sich eine Pankreaskopfraumforderung mit Stenosierung von Ductus hepatocholedochus und Ductus pancreaticus major, so dass mittels ERCP ein DHC-Plastikstent platziert wurde. Laborparameter: Bilirubin 8,7 mg/dl, CA19–9 48 U/ml (Norm <37), CEA, Gesamt-IgG und IgG4 normwertig. Bei V. a. ein Pankreaskopfkarzinom wurde die Indikation zur Exploration und pyloruserhaltenden Whipple-Operation gestellt (■ Abb. 3). Der intra- und postoperative Verlauf war komplikationslos und der Patient konnte am 6. postoperativen Tag beschwerdefrei nach Hause entlassen werden. Das histologische Resultat entsprach mit einer lymphozytär geprägten chronisch sklerosierenden Pankreatitis mit periduktal und perivenulär akzentuierten Entzündungsinfiltraten den Kriterien einer AIP.

Fall 2. Eine 39-jährige Patientin wurde aufgrund eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus und uncharakteristischen Oberbauchschmerzen stationär aufgenommen. Laborchemisch ergaben sich folgenden Auffälligkeiten: Lipase 923 U/l, Amylase 107 U/l, GGT 1760 U/l, AP 1192 U/l, Bilirubin gesamt 1,4 mg/dl, GOT 151 U/l, GPT 223 U/l; HbA1c 7,6%. Nachweis von ANA und ANCA bei Abwesenheit von GAD-Antikörpern. Gesamt-IgG im Serum 22,12 g/l (Normwert bis 14,0 g/l), IgG1 14,23 g/l (Normwert bis 8,0 g/l), IgG2, IgG3 und IgG4 normwertig. In der MRT-Untersuchung zeigte sich eine fokale Schwellung des Pankreas korpus mit scharfer Grenze zum Kopfabschnitt, so dass ein Tumorverdacht bestand. Intraoperativ war der Pan-

kreaskopf extrem verhärtet, und ein Malignom konnte nicht ausgeschlossen werden. Somit wurde eine pyloruserhaltende Duodenopancreatektomie durchgeführt.

Postoperativ manifestierte sich eine Cholangitis mit erneutem Anstieg der Cholestaseparameter, ohne eine sonographisch nachweisbare Erweiterung der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Trotz antibiotischer Therapie stellte sich zunächst keine Besserung der Entzündung ein. Bei der histologischen Diagnose einer AIP, bei der eine sklerosierende Cholangitis auftreten kann [45], wurde dann die Indikation zur Steroidtherapie gestellt. Nach 4-wöchiger Methylprednisolon-Therapie, später ergänzend mit Ursodeoxycholsäure heilte die Cholangitis initial aus und die Cholestaseparameter normalisierten sich. Im Verlauf kam es erneut zu einer Erhöhung der Cholestasewerte und der Transaminasen. Acht Monate postoperativ zeigte eine MRCP-Untersuchung das Bild einer Cholangitis mit deutlichen Kaliberunregelmäßigkeiten. Das Restpankreas war zu diesem Zeitpunkt atroph und ANA-Antikörper-Spiegel weiterhin erhöht. Die Patientin hat durch die Kortisontherapie an Gewicht zugenommen, ist klinisch beschwerdefrei und berufstätig.

Fall 3. Ein 32 Jahre alter Patient wurde zunächst mit einer symptomatischen akuten Pankreatitis aufgenommen. Im CT fand sich ein 3,4×2,9 cm großes hypodenses Areal im Pankreasschwanz mit streifigen Ausziehungen in das umgebende Fettgewebe, am ehesten einer ödematösen Schwanzpankreatitis entsprechend (■ Abb. 4a). Aufgrund einer Erweiterung des Ductus pancreaticus wurde eine ERCP durchgeführt, die ein „double duct sign“ im Pankreaskopf ergab (■ Abb. 4b). Die Tumormarker CA19–9 und CEA waren nicht erhöht. Bei Tumorverdacht im Pankreaskopfbereich mit obstruktionsbedingter Pankreasschwanzpankreatitis wurde eine pyloruserhaltende Whipple-Operation durchgeführt (■ Abb. 4c). Histologisch handelte es sich bei einer chronisch, teils aktiven Pankreatitis mit periduktal akzentuierten Entzündungsinfiltraten mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten um eine AIP.

Fazit für die Praxis

Die autoimmune Pankreatitis ist eine eher seltene aber klinisch bedeutende Erkrankung, die zunehmend diagnostiziert wird. Die laborchemischen und histologischen Merkmale der AIP sind relativ gut charakterisiert ([52, 55], ■ Tabelle 6), dennoch ist die klinische Differenzialdiagnose zu anderen Pankreatitisformen und Pankreasneoplasien sehr schwierig, was dementsprechend häufig zu wahrscheinlich unnötigen chirurgischen oder interventionellen Therapien führt. Deshalb müssen bessere Diagnosekriterien für die AIP erarbeitet und randomisiert kontrollierte Studien zur Therapie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf einen neoplastischen Prozess im Pankreas sollte bei Resektabilität unserer Meinung nach auf jeden Fall eine operative Exploration erfolgen (■ Abb. 5).

Während wir die histologische Diagnose als Goldstandard und einziges sicheres Kriterium betrachten, ist nach den offiziellen Diagnosekriterien der Japan Pancreas Society die Diagnose einer AIP auch ohne histologische Sicherung möglich. Im Hinblick auf die sehr unterschiedliche Nachweisrate von erhöhtem Serumimmunglobulinen, IgG4 und Autoantikörpern sowie unter Berücksichtigung der Assoziation mit bekannten Autoimmunerkrankungen ist vielleicht eine weitere Untergliederung in primäre (Erstdiagnose einer AIP ohne bekannte autoimmune Vorerkrankungen) und sekundäre (vorbestehende und gesicherte autoimmune Erkrankung) autoimmune Pankreatitis sinnvoll, um in einigen Fällen die Diagnose zu erleichtern. Zukünftige Studien müssen ethnische Unterschiede der Patienten mitberücksichtigen sowie klinisch wichtige Fragen wie die Rezidivhäufigkeit nach Resektion/Steroidtherapie und die Inzidenz der sklerosierenden Cholangitis im Rahmen der AIP untersuchen.

Es ist wichtig, bei unklaren Fällen mit Verdacht auf eine Pankreasneoplasie oder bei chronischen Pankreatitiden ohne eindeutige Ätiologie weitere Diagnostik anzustreben, um eventuell eine AIP zu erkennen, bzw. diese Erkrankung als Differenzialdiagnose überhaupt zu erfassen. Eine Operation bei potenziell maligner und resezierbarer Pankreasraumforde-

ring sollte aber durch weitergehende Diagnostik unter keinen Umständen relevant verzögert werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dr. h.c. M. W. Büchler

Abteilung für Allgemein-,
Viszeral- und Unfallchirurgie, Chirurgische Klinik,
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg
E-Mail:
markus_buechler@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO (1993) Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 48:559–569
- Bank S, Novis BH, Petersen E, Dowdle E, Marks IN (1973) Serum immunoglobulins in calcific pancreatitis. *Gut* 14:723–725
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR (1994) Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 189 [Suppl 1]:85–89
- Clark A, Zeman RK, Choyce PL, White EM, Burrell MI, Grant EG, Jaffe MH (1988) Pancreatic pseudotumors associated with multifocal idiopathic fibrosclerosis. *Gastrointest Radiol* 13:30–32
- DiMugno EP (2003) Autoimmune chronic pancreatitis: a plea for simplification and consistency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:421–422
- Ectors N, Mailliet B, Aerts R et al. (1997) Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 41:263–268
- Eerens I, Vanbeckevoort D, Vansteenbergen W, Van Hoe L (2001) Autoimmune pancreatitis associated with primary sclerosing cholangitis: MR imaging findings. *Eur Radiol* 11:1401–1404
- Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G et al. (1982) The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 83:1177–1182
- Erkelens GW, Bleggar FP, Lesterhuis W et al. (1999) Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 354:43–44
- Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR (2004) EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 60:927–936
- Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, Cavallini G (2000) Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 20:382–388
- Garber T, Farrell TJ (2004) Autoimmune Pancreatitis: Time for a single Nomenclature. *Gastroenterology* 126[Suppl 2]:255
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. (2001) High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732–738
- Haneji N, Nakamura T, Takio K et al. (1997) Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 276:604–607
- Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y et al. (2003) Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:453–464
- Hong SP, Park SW, Chung JP et al. (2003) Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Yonsei Med J* 44:534–538
- Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N et al. (1996) Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 91:2607–2609
- Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T et al. (1998) Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 93:260–263
- Horiuchi A, Kawa S, Hamano H et al. (2002) ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 55:494–499
- Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K (2001) Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 53:518–522
- Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA (1992) Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 148:2731–2737
- Irie H, Honda H, Baba S et al. (1998) Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 10:1323–1327
- Ito T, Nakano I, Koyanagi S et al. (1997) Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 42:1458–1468
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H (2003) Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 98:2811–2812
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. (2003) Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 98:2694–2699
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. (2003) A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982–984
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. (2003) Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52:683–687
- Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Sakaki N, Inokuma S, Kamata N (2003) Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *Am J Gastroenterol* 98:323–326
- Kamisawa T, Okamoto A, Funata N (2005) Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 31:28–31
- Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Kiyosawa K (2004) Diagnosis of autoimmune pancreatitis based on the Japanese Diagnostic Criteria (2002) and its clinical features. *Pancreatology* 4:269
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. (2002) HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122:1264–1269
- Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N (1991) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22:387–395
- Kim KP, Kim MH, Lee SS et al. (2004) Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology* 126:1214
- Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK (2004) Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 99:1605–1616
- Kim MH, Kim KP, Lee YJ et al. (2003) 17 Cases of autoimmune chronic pancreatitis. *Korean J Intern Med* 65:594
- Klöppel G, Lüttges J, Lühr M, Zamboni G, Longnecker D (2003) Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 27:14–19
- Kodama T, Abe M, Sato H et al. (2003) A case of pseudotumorous pancreatitis that presented unique pancreatoscopic findings with the peroral electronic pancreatoscope. *J Gastroenterol Hepatol* 18:108–111
- Kojima E, Kimura K, Noda Y et al. (2003) Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol* 38:603–607
- Kram MT, May LD, Cooperman A, Bernstein S, Abedeer R, Cohen PR (2002) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Gastrointest Endosc* 55:588–590
- Kulling D, Tresch S, Renner E (2003) Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: Case report and review. *Gastrointest Endosc* 57:118–120
- Lammer J, Herlinger H, Zalaudek G, Hofler H (1985) Pseudotumorous pancreatitis. *Gastrointest Radiol* 10:59–67
- Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ et al. (2005) EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 61:467–472
- Mackay IR, Gershwin ME (1997) The nature of autoimmune disease. *Semin Liver Dis* 17:3–11
- Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL et al. (1984) Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: A syndrome complex. *Am J Surg* 147:822–826
- Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al. (2005) Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 30:20–25
- Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S (1989) Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 36:175–177
- Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S (2005) Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 54:274–281
- Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, Shiratori K (2005) Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 30:76–82
- Oi I (1998) ERCP imaging. *Pancreas* 16:402–407
- Okazaki K (2002) Ursodeoxycholic acid as an alternative therapy for autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 41:1082–1083
- Okazaki K (2003) Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 125:1557–1558
- Okazaki K, Chiba T (2002) Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 51:1–4
- Okazaki K, Uchida K, Chiba T (2001) Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 36:293–302
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. (2000) Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 118:573–581
- Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G (2003) Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27:1–13
- Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN et al. (1989) The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med* 320:1463–1469

57. Saito T, Tanaka S, Yoshida H et al. (2002) A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. *Pancreatology* 2:550–556
58. Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al. (1961) Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6:688–698
59. Shinji A, Sano K, Hamano H et al. (2004) Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. *Gastrointest Endosc* 59:506–511
60. Shirakata Y, Shiraishi S, Sayama K, Miki Y (1990) Subclass characteristics of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. *J Dermatol* 17:661–666
61. Song MH, Kim MH, Lee SK et al. (2005) Regression of pancreatic fibrosis after steroid therapy in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas* 30:83–86
62. Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE, Sherman S, Reber HA, Bradley EL 3rd, DiMagno E (2003) Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas* 27:103–117
63. Suda K, Takase M, Fukumura Y (2004) Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 4:269 [Abstr]
64. Tabata M, Kitayama J, Kanemoto H et al. (2003) Autoimmune pancreatitis presenting as a mass in the head of the pancreas: a diagnosis to differentiate from cancer. *Am Surg* 69:363–366
65. Takeda S, Haratake J, Kasai T et al. (2004) IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 19:474–476
66. Taniguchi T, Tanio H, Seko S et al. (2003) Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the head of the pancreas without hypergammaglobulinemia, which relapsed after surgery: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 48:1465–1471
67. Tsubakio K, Kiriyama K, Matsushima N et al. (2002) Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 41:1142–1146
68. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T (2003) Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 26:92–94
69. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, Chiba T (2000) Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 95:2788–2794
70. Uchida K, Okazaki K, Nishi T et al. (2002) Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 82:411–424
71. Varadarajulu S, Cotton PB (2003) Autoimmune pancreatitis: is it relevant in the west?. *Gastroenterology* 125:1557
72. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Motoo Y, Okai T, Sawabu N (2002) Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 25:283–239
73. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N (2005) Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 30:31–39
74. Wandschneider S, Fehring V, Jacobs-Emeis S, Thiesen HJ, Löhr M (2001) Autoimmune pancreatic disease: preparation of pancreatic juice for proteome analysis. *Electrophoresis* 22:4383–4390
75. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. (1995) Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561–1568
76. Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, Gabata T, Arai K, Takashima T (1992) Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 16:206–211
77. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P et al. (2004) Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *VirchowsArch* 445:552–563

DerChirurg.de

„Online First“

Der Chirurg informiert Sie regelmäßig über praxisrelevante Themen und die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse Ihres Fachgebiets. Um die Publikationszeiten zu verkürzen und Ihnen einen noch schnelleren Zugriff auf aktuelle Beiträge zu ermöglichen, heißt es ab sofort „Online First“.

Unter dem Begriff „Archiv“ finden Sie auf der Zeitschriftenhomepage den Zugang zum elektronischen Volltextarchiv Ihrer Zeitschrift. Hier stehen Ihnen unter „Online First“ aktuelle Beiträge bereits vor dem Erscheinen der gedruckten Ausgabe als HTML-Version zur Verfügung. Jeder „Online-First“-Beitrag ist durch eine elektronische Identifizierungsnummer, den Digital Object Identifier (DOI), eindeutig gekennzeichnet, sofort zitierfähig und suchbar. Als besonderen Zusatznutzen enthält die HTML-Version Referenz-Verlinkungen, die Sie direkt zu den Originalzitaten auf SpringerLink, ChemPort und Pubmed führen. Ein Service, der Ihnen ein Mehr an Informationen in Ihrem Fachgebiet sichert.

Haben Sie noch Fragen oder Anmerkungen?

**Wir freuen uns über Ihre E-Mail an springerlink@springer.com
Ihre Redaktion Fachzeitschriften
Medizin/Psychologie**