

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

Studie zur Prädiktion von Liegedauer, Intensivaufenthalt, Organversagen und Tod durch ätiologische, klinische, biometrische, pathobiochemische und kombinierte Parameter bei Patienten mit akuter Pankreatitis

David Richard Schärkel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 26.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition, Klassifikationen und Verlaufsformen	1
1.2	Epidemiologie.....	5
1.3	Pathophysiologie	6
1.4	Ätiologien	9
1.5	Klinik und Diagnostik	12
1.6	Therapeutisches Management.....	15
1.7	Risikofaktoren und Prädiktoren	21
1.8	Zielsetzung.....	27
2	Methoden.....	29
2.1	Studiendesign.....	29
2.2	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Allgemeine und spezielle Patientencharakteristika.....	36
3.2	Häufigkeiten	38
3.3	Geschlecht	41
3.4	Ätiologie	44
3.5	Akuter Schub einer chronischen Pankreatitis	52
3.6	Schmerzen	53
3.7	Scoring-Systeme	56

3.8 Outcome und Prädiktoren	61
3.8.1 Liegedauer	61
3.8.2 Intensivstation	68
3.8.3 Organversagen mit Organersatz	78
3.8.4 Mortalität.....	85
3.8.5 Zusammenfassung der Prädiktorenanalyse	93
4 Diskussion	94
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	94
4.2 Diskussion der Methoden.....	95
4.3 Diskussion der Ergebnisse	96
4.3.1 Geschlecht	96
4.3.2 Ätiologie	98
4.3.3 Akuter Schub einer chronischen Pankreatitis.....	99
4.3.4 Schmerzen	101
4.3.5 Outcome.....	103
4.3.6 Prädiktoren.....	107
5 Zusammenfassung.....	118
6 Literaturverzeichnis	121
7 Danksagung	133

Abkürzungsverzeichnis

AaDO₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ANC	Acute necrotic collection
ANV	Akutes Nierenversagen
aP	Alkalische Phosphatase
AP	Akute Pankreatitis
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APFC	Acute peripancreatic fluid collection
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
BD	Blutdruck
BGA	Blutgasanalyse
BISAP	Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Blood urea nitrogen = Harnstoff
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CK	Creatinkinase
CO₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie/Computertomogramm
CTSI	Computed tomography severity index
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EAGLE	Early goal-directed volume resuscitation in severe acute pancreatitis
ERC(P)	Endoskopisch retrograde Cholangio(pankreatiko)grafie
EUS	Endoscopic ultrasound = Endosonografie
FiO₂	Sauerstofffraktion
FNA	Feinnadelaspiration
GCS	Glasgow coma scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAPS	Harmless acute pancreatitis score
IBM	International Business Machines Corporation

Abkürzungsverzeichnis

ICU	Intensive care unit = Intensivstation
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Männer/männlich
MOV	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie/Magnetresonanztomogramm
MWU	Mann-Whitney-U-Test
n	Anzahl
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NRS	Numerische Rating-Skala
NYHA	New York Heart Association
OE	Organersatz
OP	Operation
OV	Organversagen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PaCO₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RDI	Klinikum rechts der Isar
ROC	Receiver operating characteristic
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
SPINK1	Serine protease inhibitor Kazal type 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TPN	Totale parenterale Ernährung
W	Frauen/weiblich
WHO	World Health Organization
WON	Walled-off necrosis
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

1 Einleitung

1.1 Definition, Klassifikationen und Verlaufsformen

Bei der akuten Pankreatitis (AP) handelt es sich um eine plötzlich auftretende, primär nicht infektiöse Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Dabei kann der inflammatorische Prozess im Pankreas lokalisiert bleiben, sich aber auch in die umliegenden Gewebe oder sogar in weiter entfernte Organsysteme ausbreiten, sowie systemische Reaktionen des Körpers hervorrufen [BRADLEY 1993]. Daraus ergibt sich bei der AP klinisch ein Krankheitsbild mit enormer Bandbreite. Die Manifestationsmöglichkeiten reichen von leichten Beschwerden bis zum Auftreten von SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom), Multiorganversagen (MOVs) und dem Tod [BRADLEY 1993, STEINBERG 1994, SPANIER 2008]. Die AP ist somit eine schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung [HUBER 2011].

Morphologisch lassen sich ein ödematöser und ein nekrotisierender Typ voneinander abgrenzen. Die ödematöse AP wird durch ein interstitielles Pankreasödem und peripankreatische Fettgewebsnekrosen charakterisiert, wobei Parenchymnekrosen der Bauchspeicheldrüse selbst fehlen. Letztere kennzeichnen dagegen die nekrotisierende Pankreatitis, ebenso wie Hämorrhagien unterschiedlichen Ausmaßes sowie peri- und intrapancreatische Fettgewebsnekrosen. Die Läsionen können entweder lokalisiert oder diffus auftreten [LANKISCH 2000]. Die ödematöse AP, die mit 80 - 85 % die deutliche Mehrzahl der Fälle repräsentiert, nimmt meist einen milden, sich innerhalb einer Woche selbst limitierenden Verlauf und heilt in der Regel folgenlos aus. Die nekrotisierende Form wiederum, mit 15 - 20 % erheblich seltener, verläuft bedingt durch lokale und systemische Komplikationen häufig schwer [LANKISCH 2000, WHITCOMB 2006, FROSSARD 2008, SINGH 2011].

Die schwere AP zeigt regelmäßig einen biphasischen Verlauf (Abbildung 1). Es kann eine frühe von einer späten Phase unterschieden werden [BANKS 2013]. Die frühe Phase dauert in etwa eine Woche und ist durch systemische hyperinflammatorische Prozesse (SIRS) charakterisiert [PHILLIP 2014]. Als Gegenregulation zu der überschießenden Entzündungsreaktion drosselt der Körper das Immunsystem, was als compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) bezeichnet wird.

1 Einleitung

Dadurch wird jedoch die Einwanderung von Keimen und somit eine Superinfektion nekrotischer Gewebe begünstigt [ISENMANN 2001, COBB 2004, GUNJACA 2012, PHILLIP 2014]. Nachdem klinisch zunächst eine Besserung eintritt, ist die späte Phase zunehmend von septischen Komplikationen geprägt, sowohl lokal als auch systemisch [PHILLIP 2014].

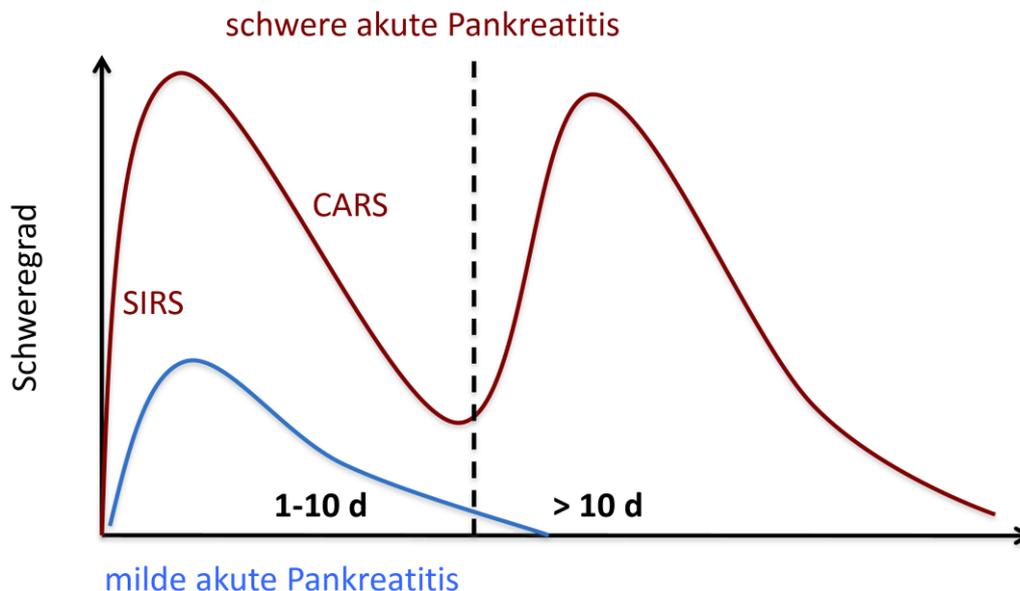


Abbildung 1: Verlaufsmöglichkeiten der akuten Pankreatitis [PHILLIP 2014]

2012 wurde von Banks et al. die neue revidierte Atlanta-Klassifikation zur Einteilung der Schweregrade der AP veröffentlicht [BANKS 2013]. Diese war nötig, da ältere Klassifikationen wie die aus Marseille 1984 [SINGER 1985] oder die originale Atlanta-Klassifikation von 1992 [BRADLEY 1993] nicht mehr zeitgemäß erschienen [VEGE 2005, BANKS 2006, BANKS 2013]. Sie enthält neben der Unterscheidung zwischen interstitiell-ödematös und nekrotisierend den Vorschlag der Einteilung in drei Schweregrade: mild, moderat und schwer (Tabelle 1) [BANKS 2013].

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade einer AP nach der revidierten Atlanta-Klassifikation [BANKS 2013]:

Milde AP	-kein Organversagen (OV) -keine lokalen oder systemischen Komplikationen
Moderate AP	-transientes OV (< 48 h) und/oder -lokale oder systemische Komplikationen ohne persistierendes OV
Schwere AP	-einfaches oder multiples persistierendes OV (> 48 h)

Lokale Komplikationen beinhalten (peri-)pankreatische Flüssigkeitsansammlungen (APFCs), akute nekrotische Ansammlungen (ANCs), pankreatische Pseudozysten, wandbegrenzte Nekrosen (WONs), Funktionsstörungen des Magenausgangs, Milz-

1 Einleitung

oder Portalvenenthrombosen und Kolonnekrosen [BOLLEN 2007, MORGAN 2008, BANKS 2013]. Durch die AP ausgelöste Exazerbationen schwerer vorbestehender Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), Diabetes, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder chronischer Lebererkrankungen können systemische Komplikationen darstellen [BANKS 2013, SARR 2013]. Ein OV wird bei einer Dauer von weniger als 48 Stunden (h) als transient, darüber als persistierend bezeichnet [MOUNZER 2012, BANKS 2013, NAWAZ 2013]. Beurteilt werden sollen die bei schwerer AP am häufigsten betroffenen Organsysteme Herz-Kreislauf, Lunge und Niere [HALONEN 2002, PETROV 2012a, BANKS 2013, SARR 2013]. Zur Anwendung kommt dafür das modifizierte Marshall-Scoring-System (Tabelle 2). Ein Score von ≥ 2 definiert ein OV im jeweiligen System. Die Organsysteme werden einzeln und unabhängig voneinander betrachtet.

Tabelle 2: Modifizierter Marshall Score [MARSHALL 1995, BANKS 2013]

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Lunge (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200	< 101
Niere ^a (Serumkreatinin; mg/dl)	< 1,4	1,4 - 1,8	1,9 - 3,6	3,6 - 4,9	< 4,9
Kreislauf ^b (systolischer BD; mmHg)	> 90	< 90, aber Ansprechen auf Volumen	< 90, kein Ansprechen auf Volumen	< 90 pH < 7,3	< 90 pH < 7,2

a: bei Patienten mit vorbestehendem chronischem Nierenversagen hängt der Score vom Ausmaß der Verschlechterung über der Baseline ab

b: ohne den Einsatz von Inotropika

Wird der Grenzwert in mehr als einem Organsystem überschritten, wird von MOV gesprochen. Das modifizierte Marshall-Scoring-System überzeugt durch seine Schlichtheit, ist international universell anwendbar und teilt die Schwere der Krankheit einfach und objektiv ein [UK WORKING PARTY ON ACUTE PANCREATITIS 2005, BANKS 2013].

Parallel entwickelten Dellinger et al. ein weiteres neues System zur Klassifikation der Schweregrade einer AP [DELLINGER 2012]. Es wurde dabei darauf Wert gelegt, dass die Einteilung auf Einflussgrößen – Determinanten genannt – basiert, die ursächlich mit der Schwere der AP assoziiert werden können (z. B. die Todesursache). Sie sollte jedoch nicht auf Faktoren beruhen, die zwar mit der Schwere korrelieren, aber nicht ursächlich, sondern empirisch und deskriptiv sind (z. B. eine verlängerte

1 Einleitung

Hospitalisationsdauer, die Exazerbation vorbestehender Erkrankungen oder der Notwendigkeit einer endoskopischen Therapie) [HENNEKENS 2011, DELLINGER 2012, PETROV 2012b]. Diese Determinanten werden als lokal oder systemisch beschrieben. Die lokale Determinante umfasst die An- oder Abwesenheit von (peri-)pankreatischen Nekrosen (PPNs) und ob diese steril oder infiziert sind (Tabelle 3).

Tabelle 3: Definition der sterilen und infizierten Pankreasnekrose [DELLINGER 2012]:

(Peri-)Pankreatische Nekrose	avitales Gewebe, welches sich im Pankreas und/oder im peripankreatischen Gewebe befindet
Sterile PPN	Fehlen einer nachgewiesenen Infektion der Nekrose
Infizierte PPN	<p>≥ 1 der folgenden Faktoren trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gasblasen innerhalb der PPN im CT - eine positive Kultur, die durch bildgesteuerte Feinnadelaspiration der PPN gewonnen wurde - eine positive Kultur, die während der ersten Drainage und/oder Nekrosektomie der PPN gewonnen wurde

Die systemische Determinante beinhaltet, ob ein OV vorhanden und ob dieses transient oder persistierend ist. Auf Empfehlung verschiedener klinischer Studien werden ebenfalls die drei bei der AP besonders wichtigen Organsysteme Kreislauf, Niere und Lunge untersucht [HALONEN 2002, DELLINGER 2012, PETROV 2012a]. Ausschlaggebend für die Definition des OV ist ein SOFA-Score [VINCENT 1996] von ≥ 2 oder das Zutreffen mindestens eines der Kriterien aus Tabelle 4.

Tabelle 4: Kriterien eines OV in der Dellinger-Klassifikation [DELLINGER 2012]

Kreislauf	Einsatz von Inotropika notwendig
Niere	Kreatinin ≥ 171 µmol/l (≥ 2,0 mg/dl)
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg (≤ 40 kPa)

Ein OV wird bei einer nachgewiesenen Dauer von > 48 h als persistierend bezeichnet, bei einer kürzeren Zeitspanne als transient.

Daraus resultierten die vier Kategorien mild, moderat, schwer und kritisch (Tabelle 5).

Tabelle 5: Determinanten-basierte Klassifikation der Schweregrade einer AP [DELLINGER 2012]

	Milde AP	Moderate AP	Schwere AP	Kritische AP
PPN	Nein	Steril	Infiziert	Infiziert
	UND	UND/ODER	ODER	UND
Organversagen	Nein	Transient	Persistierend	Persistierend

Sowohl die revidierte Atlanta-Klassifikation von 2012 als auch die Determinantenbasierte Klassifikation der AP wurden in neuen Studien bereits validiert und zeigten sich in der Anwendbarkeit für Klinik und Forschung der älteren Atlanta-Klassifikation von 1992 überlegen [TALUKDAR 2012, NAWAZ 2013, THANDASSERY 2013, TALUKDAR 2014].

1.2 Epidemiologie

Die AP ist eine häufige Erkrankung mit jährlich etwa 275 000 Krankenhausaufnahmen in den USA. Damit stellt die AP die häufigste gastrointestinale Diagnose bei Entlassung dar [PEERY 2012]. Die Inzidenz der AP unterscheidet sich abhängig von der geographischen Region und reicht von 14,7 jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern in den Niederlanden bis zu 45,1/100 000 Einwohner/Jahr in Japan [SATO 2011, SPANIER 2013, PHILLIP 2014]. Die meisten Studien zeigen Inzidenzen zwischen 30 und 45/100 000 Einwohner/Jahr [FREY 2006, SATO 2011, SHEN 2012, ROBERTS 2013]. Damit ist die Zahl vermutlich doppelt so hoch wie früher angenommen [LANKISCH 2002a, HUBER 2011].

Viele Studien berichten über einen Anstieg der AP-Fälle in den letzten Jahrzehnten [GIGGS 1988, YADAV 2006, SATO 2011, ROBERTS 2013]. Die Gründe hierfür werden weiterhin diskutiert. Ein wichtiger Aspekt ist die allgemeine Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung. Sie ist verantwortlich für das vermehrte Auftreten von Gallensteinen und damit einem Anstieg der biliären AP – einer der häufigsten Ätiologien der AP (1.4 Ätiologien) [LINDKVIST 2004, SADR-AZODI 2013]. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass der heutige Wissensstand, die verbesserten diagnostischen Mittel sowie das erhöhte Bewusstsein für die Erkrankung es ermöglichen, eine größere Anzahl milder Fälle aufzudecken. Überdiagnosen werden dabei allerdings ebenfalls begünstigt [BANKS 2002, YADAV 2011, SALIGRAM 2012, PHILLIP 2014].

Insgesamt sind Männer und Frauen etwa im Verhältnis 1:1 betroffen [YADAV 2013]. Es zeigen sich jedoch Unterschiede in der Inzidenz in Bezug auf die verschiedenen Ätiologien (1.4 Ätiologien).

Eine Studie aus Lüneburg beschrieb 2002 eine Inzidenz-Spitze in der Altersgruppe von 35 - 44 Jahren [LANKISCH 2002a]. Das Ergebnis einer japanischen Studie 2014

ergab ein Durchschnittsalter von 58,5 Jahren bei männlichen und 65,3 Jahren bei weiblichen AP-Patienten [HAMADA 2014]. Laut Yadav et al. steigt die Inzidenz mit dem Alter progredient an [YADAV 2013]. Obwohl die AP in der Personengruppe unter 20 Jahren ungewöhnlich ist, lässt sich auch dort eine Zunahme erkennen [MORINVILLE 2010]. Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen verschiedenen geographischen Regionen hängen wahrscheinlich von Unterschieden in der Ätiologie ab [GARG 2012, YADAV 2013].

Die AP hat eine beachtliche Mortalität zu verzeichnen. 2009 stand sie in den USA an 14. Stelle der häufigsten gastrointestinalen Todesursachen mit einer jährlichen Gesamtmortalität von etwa 1 auf 100 000 Einwohner [PEERY 2012]. Die krankheitsbezogene Sterblichkeit beträgt zwischen 1 - 5 % aller Fälle, bei schwerer AP bis zu 20 - 50 % [BANKS 2006, PEERY 2012, PAVLIDIS 2013]. Insgesamt ist in den letzten Jahrzehnten im Gegensatz zur Inzidenz bei der Mortalität ein Rückgang zu verzeichnen [BANK 2002, YADAV 2006]. Die Gründe dafür können vor allem in der verbesserten Prognoseeinschätzung und dem Fortschritt in der Intensivtherapie und im Timing von Interventionen bei Komplikationen gesehen werden. Auch die optimierten diagnostischen Möglichkeiten, die mehr Fälle milder AP detektieren und damit die schweren Fälle im Verhältnis zurückdrängen, spielen eine Rolle [BANK 2002, YADAV 2013].

Die AP kann bei schweren Verläufen durch lange stationäre Aufenthalte – vor allem auf Intensivstationen – aufwendige Interventionen, mehrfache moderne Bildgebung und mögliche Spätfolgen immense Kosten verursachen und so eine substantielle Belastung des Gesundheitswesens bedingen. Im Klinikum rechts der Isar (RDI) in München konnten durchschnittliche Kosten von 4100 Euro je AP-Fall ermittelt werden. Diese stiegen mit der Liegedauer und einem Intensivaufenthalt signifikant an [HUBER 2012]. In den USA beliefen sich die mittleren direkten Kosten auf 9870 US-Dollar je Fall. Dies führte zwischen 2007 und 2009 zu jährlichen Gesamtvolumina von 2,2 - 2,6 Milliarden US-Dollar [FAGENHOLZ 2007, PEERY 2012].

1.3 Pathophysiologie

Die Azinuszellen des Pankreas synthetisieren inaktive Verdauungsenzyme und speichern sie in apikalen Zymogengranula. Bei Bedarf werden diese ins Duodenum sezerniert. Dort katalysiert die Enterokinase physiologisch die Konversion des

Proenzym Trypsinogen zu aktivem Trypsin, was auch eine Aktivierung der weiteren Verdauungsenzyme triggert [PETERSEN 2006]. Die meisten Autoren gehen davon aus, dass es bei der AP zu einer vorzeitigen unkontrollierten Aktivierung von Trypsin innerhalb der Azinuszellen kommt, was zu einer Autodigestion des pankreatischen Drüsengewebes und zur Auslösung von Entzündungsreaktionen führt [BANKS 2006, FROSSARD 2008]. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, u.a. die Spaltung von Trypsinogen zu Trypsin durch die lysosomale Hydrolase Cathepsin-B, eine Störung der Signalwirkung von Kalzium in den Azinuszellen und eine verminderte Aktivität von protektiven Faktoren wie dem intrazellulären pankreatischen Trypsininhibitor SPINK1 (Abbildung 2) [WEBER 2001, SUTTON 2003, WHITCOMB 2003, HALANGK 2004, BHATIA 2005].

Es wird angenommen, dass Cathepsin-B durch die Fusion von Lysosomen und Zymogengranula mit Trypsinogen in Kontakt kommt und dieses aktivieren kann. Es scheinen jedoch weitere Bedingungen wie ein niedriger pH-Wert dafür nötig zu sein [HALANGK 2000, SAH 2012, HAMMER 2014].

Der Kalziumeinstrom ins Zytosol spielt sowohl bei der physiologischen als auch bei der pathologischen Erregungsantwort der Azinuszellen eine wichtige Rolle. Während es bei der physiologischen Reaktion zu Mustern mit lokalisierten vorübergehenden Kalziumspitzen kommt, findet bei der pathologischen Antwort eine generelle andauernde Erhöhung statt [CRIDDLE 2007, GORELICK 2009]. Dabei scheint ein Kalziumausstromkanal im endoplasmatischen Retikulum - der Ryanodin-Rezeptor - einen bedeutenden Beitrag zu leisten [HUSAIN 2005]. Den bekannten ätiologischen Mechanismen wie der Druckerhöhung im Ausführungsgang des Pankreas, Alkohol, Hyperkalzämie, Hyperlipidämie sowie verschiedenen Medikamenten könnte als gemeinsamer Trigger der AP eine zytosolische Kalziumelevation zu Grunde liegen [WARD 1995].

Bei der hereditären Form der AP konnten Mutationen in für Trypsinogen kodierenden Genen nachgewiesen werden. Das mutierte Trypsinogen kann leichter aktiviert bzw. das aktivierte Trypsin weniger einfach inaktiviert werden. Dies unterstreicht den Stellenwert der vorzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymen in der Pathogenese der AP [HOWES 2004, PETERSEN 2006].

Die vorzeitige Aktivierung von Trypsin initiiert durch proteolytische Selbstverdauung Schäden an den Azinuszellen, die im Zelltod enden können. Der Übergang in Apoptose wie Nekrose ist möglich. Die Art des Zelltodes könnte sich als wichtiger Einflussfaktor auf die Schwere der AP erweisen. Ein erhöhter Nekrosegrad ist dabei mit steigender Mortalität assoziiert [BHATIA 2004, GUKOVSKAYA 2004, PETERSEN 2006]. Es werden verschiedene weitere Enzyme wie Elastase und Phospholipase A₂, das Komplement- und das Kininsystem aktiviert [FROSSARD 2001]. Zusätzlich wird die Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und IL-8 durch Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten stimuliert. Makrophagen vor Ort setzen zudem den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) frei, der zusammen mit den Interleukinen die inflammatorische Kaskade weiter anstößt [FROSSARD 2008, HAMMER 2014]. Ebenso führt die Aktivierung von Endothelzellen zur transendothelialen Einwanderung von Leukozyten, die weitere schädigende Enzyme abgeben [FROSSARD 1999]. Antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 senken dagegen experimentell die Schwere der Entzündung [GLOOR 1998]. Eine abnehmende Sauerstoffversorgung des Pankreas und die Bildung von freien Sauerstoffradikalen beschleunigen und verschlechtern den Verlauf der AP [POCH 1999, TADAO 2004].

Neben der schon lange Jahre postulierten These der vorzeitigen Aktivierung von Trypsinogen wurde in den letzten Jahren zunehmend der Einfluss von aktiviertem NF κ B in der Pathogenese der AP bekannt. Ob beide Mechanismen zusammenhängen oder unabhängig parallel auftreten, wird derzeit noch kontrovers diskutiert [INCE 2014].

Die Mehrheit der Patienten erleidet einen milden AP-Schub mit lokaler Begrenzung der Entzündung auf das Pankreas. Die Inflammation kann sich jedoch durch die Aktivierung der zahlreichen Signalkaskaden rasch und unkontrolliert ausbreiten und zu einer generalisierten Entzündungsreaktion führen (SIRS). In diesem Rahmen sind Schäden entfernter Organe z. B. der Lunge mit konsekutivem OV und dem Tod des Patienten in der frühen Phase der schweren AP nicht selten [PASTOR 2003, BANKS 2006, PHILLIP 2014]. In der späten Phase ab etwa 14 Tagen nach Beginn der Erkrankung rücken ausgedehnte Nekrosen und septische Komplikationen in den Vordergrund, da dem SIRS mit dem CARS ein Zustand folgt, der durch herabregulierte

1 Einleitung

Abwehrmechanismen, die Einwanderung von infektiösen Keimen erleichtert [GUNJACA 2012, PHILLIP 2014].

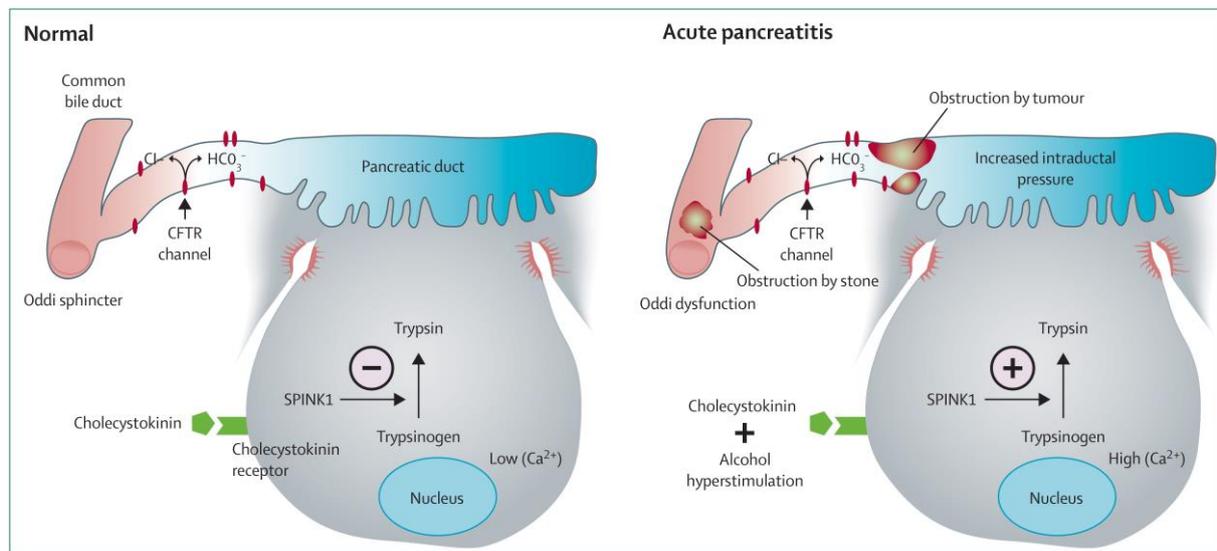


Abbildung 2: Pathophysiologische Mechanismen der akuten Pankreatitis [FROSSARD 2008]

1.4 Ätiologien

Bei der AP kommt es innerhalb kürzester Zeit durch enzymvermittelte Selbstverdauung der Bauchspeicheldrüse und die Aktivierung vielfältiger Mediator-Kaskaden zu einer primär abakteriellen Entzündungsreaktion. Es wurden inzwischen zahlreiche unterschiedliche Ursachen identifiziert, die diese Vorgänge auslösen können. Die beiden weltweit häufigsten Auslöser stellen Gallensteine (biliäre Genese) und Alkohol dar, die gemeinsam etwa 60 - 80 % aller Fälle ausmachen. Alle anderen Ätiologien sind erheblich seltener. Es ist essentiell in jedem einzelnen Fall die zu Grunde liegenden Faktoren der AP möglichst schnell zu ermitteln, um die Prognose besser abschätzen und eine individuelle Therapie einleiten zu können [STEINBERG 1994, FORSMARK 2007].

Die Verteilung zwischen biliärer und Alkohol-induzierter Ätiologie präsentiert sich in zahlreichen Ländern höchst verschieden (Abbildung 3). In einer Studie von 2011 lag in Deutschland die Alkohol-induzierte AP mit 36,7 % knapp vor der biliären mit 34,6 % [PHILLIP 2011]. Während in weiteren Studien die Alkohol-induzierte Form noch wesentlich deutlicher überlegen war (z. B. in Finnland mit 79,3 % vs. 6,3 %), dominierte beispielsweise in Griechenland die biliäre AP (71,4 % vs. 6 %) [HALONEN 2000, GULLO 2002, PHILLIP 2014].

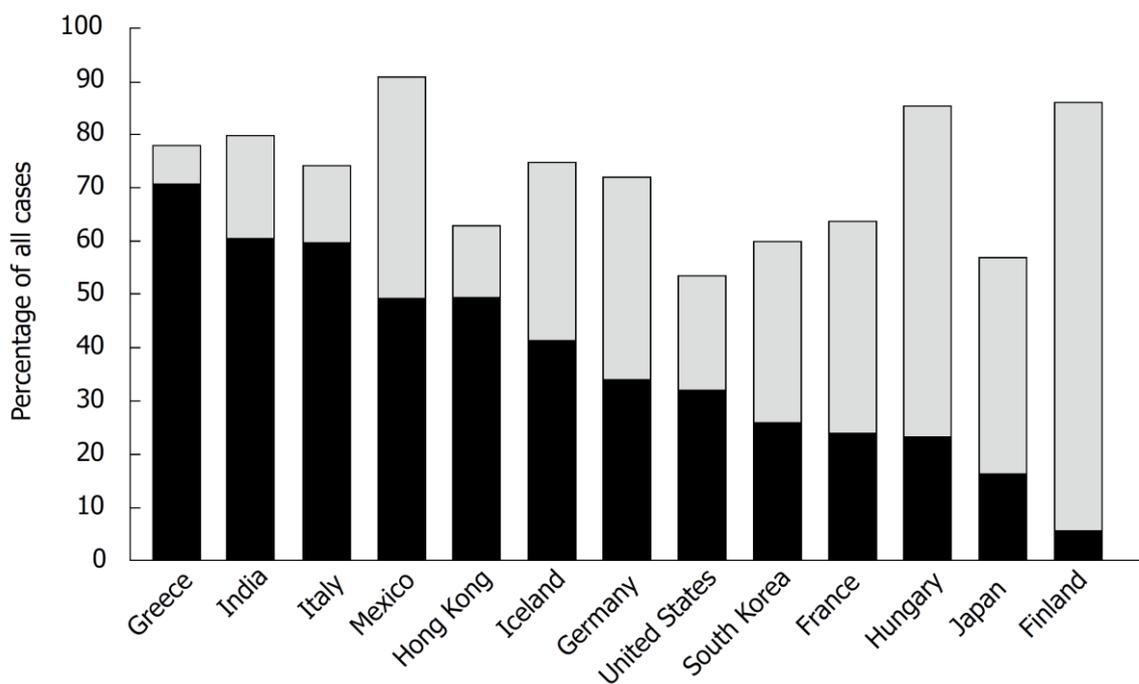


Abbildung 3: Länderabhängige Verteilung der Ätiologien biliär (schwarz) und Alkohol-induziert (grau) [PHILLIP 2014]

Die exakten Mechanismen, wie Alkohol mit der Auslösung einer AP in Zusammenhang steht, sind noch nicht vollständig bekannt. Gorelick et al. konnten in experimentellen Modellen zeigen, dass Ethanol die Azinuszellen für Cholezystokinin, dem physiologischen Stimulus zur Aktivierung und Ausschüttung von Zymogenen, sensibilisiert [GORELICK 2003]. In einer Studie von Criddle et al. hatten Ethanol und oxidative Metabolite wie Acetaldehyd keinen direkten Einfluss, wohingegen nicht-oxidative Metabolite wie Fettsäureethylester anhaltend erhöhte, toxische Konzentrationen von Kalzium im Zytosol der Azinuszellen hervorriefen [CRIDDLE 2004]. Andere Studien beschreiben weitere mögliche Mechanismen wie eine Alkohol-induzierte Dysfunktion des Sphincter Oddi, eine Pankreasgangobstruktion durch vermehrt präzipitierte Proteine im Pankreassekret und eine Reduktion der Pankreasperfusion nach Alkoholkonsum [KLAR 2000, WULLSTEIN 2004, CHOWDHURY 2006]. Alkohol kann sowohl der akuten als auch der chronischen Pankreatitis (CP) als Ursache zu Grunde liegen. Der Alkohol-induzierten AP liegt in der Regel ein ausgiebiger (> 80 mg Ethanol/d) und langjähriger ($\geq 6 - 12$ Jahre) Alkoholkonsum zugrunde. Sie kann jedoch auch infolge mäßigen Konsums auftreten [STRATE 2002, WULLSTEIN 2004]. Während bei 60 - 90 % der Fälle in den USA ein derartiger chronischer Alkoholkonsum in der Vorgeschichte zu finden ist, entwickeln

nur weniger als 10 % der starken Trinker eine alkoholische Pankreatitis [AMMANN 2001]. Bei der Suche nach Kofaktoren, die im Zusammenspiel mit Alkohol eine AP begünstigen könnten, wurden Hinweise auf Umweltfaktoren (z. B. Rauchen) und auch genetische Varianten in verschiedenen Genen (z. B. SPINK1, CFTR) gefunden [WHITCOMB 2005, CHOWDHURY 2006, MOUNZER 2013].

Die biliäre AP wird durch Gallensteine verursacht, die aus der Gallenblase abwandern. Diese können den Hauptgallengang (Ductus choledochus), den Ausführungsgang des Pankreas (Ductus Wirsungianus) oder beide obstruieren. Dadurch kommt es zum Sekretaufstau, einer intraduktalen Druckerhöhung und damit zu einer unregelmäßigen Aktivierung digestiver Enzyme [FROSSARD 2008]. Ein Gallereflux in den Pankreasgang kann beteiligt sein, ist jedoch nicht zwingend notwendig [KLAR 2000]. Die meisten Gallensteine sind zu groß, um die Gallenblase über ihren schmalen Hals verlassen zu können [FROSSARD 2000]. Nur für Steine < 5 mm im Durchmesser ist dies möglich [DIEHL 1997]. Teilweise handelt es sich um extrem kleine Steine, was als Mikrolithiasis bezeichnet wird. Diese sind schwieriger in der Bildgebung zu diagnostizieren als eine klassische Choledocholithiasis, was zur irrtümlichen Einordnung als idiopathische AP führen kann [WULLSTEIN 2004].

Andere Ursachen eines erhöhten intraduktalen Drucks bilden Erkrankungen, die das Lumen des Pankreasgangs verlegen z. B. Tumoren des Pankreas oder der peripapillären Region, ein Pancreas divisum oder peripapilläre Divertikel [WULLSTEIN 2004].

Seltenere bekannte Ätiologien sind Hyperkalzämie, Hyperlipidämie, verschiedene Medikamente wie Azathioprin oder Valproinsäure, die post-ERCP-Pankreatitis, ischämische Zustände wie bei ausgeprägter Hypotension oder embolischen Ereignissen, Infektionen sowie autoimmun und hereditär bedingte Pankreatitiden [FORSMARK 2007, HUBER 2011].

Durch Anamnese, Klinik, Labortests und Sonographie kann in 75 - 85 % der Fälle relativ einfach die Ursache der AP erhoben werden. In den verbleibenden 15 - 25 % erfolgt die Einstufung als idiopathisch. Mit Hilfe neuer Bildgebungstechniken und Gentests sollte die Anzahl der Fälle mit unklarer Ursache in Zukunft zurückgehen [GRENDALL 1990, DRAGANOV 2005, FROSSARD 2008].

1.5 Klinik und Diagnostik

Patienten mit AP verspüren meist einen plötzlich einsetzenden dumpfen abdominellen Schmerz. Dieser lässt sich überwiegend im Epigastrium oder dem rechten oberen Quadranten lokalisieren und strahlt typischerweise gürtelförmig in den Rücken aus. Die Schmerzintensität kann äußerst heftig ausfallen und erreicht in der Regel innerhalb von 20 min ihr Maximum. Diese Schmerzen können dann über Tage hinweg in kontinuierlichem Ausmaß persistieren. Patienten mit AP-Schüben in der Vorgeschichte können sich fast immer an den Schmerzcharakter erinnern und ihn bei erneuten Episoden eindeutig zuordnen. Häufig treten die Schmerzen gemeinsam mit Übelkeit und Erbrechen in Erscheinung. Fieber, Tachykardie oder Anzeichen eines paralytischen Ileus sind ebenfalls nicht selten (Tabelle 6). Nichtsdestoweniger müssen stets relevante Differentialdiagnosen bedacht werden, die sich ähnlich präsentieren wie z. B. ein myokardialer Hinterwandinfarkt, ein Aortenaneurysma, eine mesenteriale Ischämie, eine Ulkusperforation, eine intestinale Obstruktion, eine Cholezystitis, eine Choledocholithiasis oder eine ektope Schwangerschaft.

Bei der körperlichen Untersuchung ist der sogenannte „Gummibauch“ ein charakteristischer Befund. Er entspricht einer Abwehrspannung des Abdomens, ist jedoch aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas im Gegensatz zur brettharten Konsistenz bei einer Peritonitis eher gummiartig zu tasten. In seltenen Fällen lassen sich periumbilikal oder in der Flankenregion blau-violette bis grünlich-braune Hautveränderungen finden (Cullen- bzw. Grey-Turner-Zeichen). Sie sind als Ausdruck von Ekchymosen als prognostisch ungünstig zu werten [RUNZI 2000, HUBER 2011, WU 2013].

Tabelle 6: Typische Symptomatik der akuten Pankreatitis [HUBER 2011]

Symptom	Häufigkeit (%)
Gürtelförmiger Bauchschmerz	90
Erbrechen	80
Paralytischer (Sub-)Ileus	70
Fieber	60
Gummibauch	60
Tachykardie	50
Vigilanzstörung	10
Cullen-, Grey-Turner-Zeichen	1

In der Vergangenheit wurden viele Pankreasenzyme wie Isoamylase, Phospholipase A₂, Elastase 1 und Trypsinogen-2 hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit in Serum und Urin untersucht [YADAV 2002]. In der klinischen Praxis haben sich bisher Amylase und Lipase durchgesetzt. Beide Enzyme werden während einer AP von den Azinuszellen freigesetzt und führen im Serum zu erhöhten Messwerten [MATULL 2006]. In einer Studie von Gumaste et al. zeigte sich die Lipase bei einer ≥ 3 -fachen Erhöhung über der Norm mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % der Amylase (72 % und 99 %) überlegen [GUMASTE 1993]. Weitere Studien attestieren der Lipase ebenfalls explizite Vorteile in der Spezifität [STERNBY 1996]. Es finden sich jedoch auch Hinweise, dass ca. jeder dritte bis fünfte Patient bei Diagnosestellung keine Amylase- bzw. Lipaseerhöhung ≥ 3 -fach der Norm aufweist. Bedeutend hierbei ist, zu welchem Zeitpunkt nach Beginn der Symptome die Diagnose gestellt wird, da beide Enzyme eine transiente Erhöhung im initialen Verlauf aufweisen [RUNZI 2000]. Die Serumkonzentrationen der Lipase bleiben länger erhöht als die der Amylase, was gerade bei der Diagnose von Patienten mit verzögerter Vorstellung hilfreich ist [STERNBY 1996]. Vom Ausmaß der Enzymaktivität kann allerdings nicht auf die Schwere der AP rückgeschlossen werden [LANKISCH 1999b]. Ein weiterer Vorteil der Lipase liegt darin, dass sie fast ausschließlich im Pankreas produziert wird, während dies bei der Amylase nur zu 40 % der Fall ist. Der Rest stammt überwiegend aus den Speicheldrüsen [FROSSARD 2008]. So ist ein erhöhtes Level der Serumentzymaktivität auch aus anderen Gründen als einer AP möglich, z. B. einer Parotitis. Die zusätzliche Bestimmung der Amylase neben der Lipase bringt letztlich keinen diagnostischen Zugewinn [KEIM 1998].

Um schließlich die Diagnose der AP stellen zu können, ist es erforderlich, dass mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind [BANKS 2013]:

- Abdominelle Schmerzen passend zur Diagnose einer AP
- Lipase- (oder Amylase-) Aktivität im Serum ≥ 3 -fach über der Norm erhöht
- Charakteristische Befunde einer AP in einem kontrastmittelverstärkten CT oder (weniger gebräuchlich) einem MRT oder einer transabdominellen Sonografie

Eine CT sollte nur erwogen werden, um eine AP zu bestätigen bzw. um Differentialdiagnosen abzuklären, falls bei charakteristischen Bauchschmerzen keine Erhöhung der Enzymaktivität gemessen werden kann. Ansonsten wird eine CT-

Bildgebung in der frühen Phase der AP nicht empfohlen [FORSMARK 2007, WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

Der Abklärung der Ätiologie wird ebenfalls prognostische und therapeutische Bedeutung beigemessen. Insbesondere die biliäre Pankreatitis sollte frühzeitig ermittelt und von den übrigen Formen abgegrenzt werden, da in diesem Fall eine kausale Behandlung mittels endoskopischer Steinentfernung möglich ist [HUBER 2011]. Grundsätzlich sollten zunächst die sorgfältige Erhebung der Krankengeschichte und die körperliche Untersuchung im Vordergrund stehen. Häufig finden sich bereits in der Anamnese entscheidende Hinweise. Fragen nach vorausgegangenen AP-Episoden, bekanntem Gallensteinleiden, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, bekannter Hyperlipidämie, kürzlich stattgehabten invasiven Eingriffen wie OPs oder ERCPs und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen in der näheren Verwandtschaft sind essentiell [WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013]. Bei der biliären Genese lassen sich regelmäßig fetthaltige Mahlzeiten vor Symptombeginn eruieren.

Neben der Anamnese stützt sich der Nachweis auf die laborchemischen Cholestaseparameter aP und γ -GT, die Transaminasen GOT und GPT sowie Bilirubin. Eine Erhöhung der GPT $> 300\%$ der Norm liefert dabei einen positiven prädiktiven Wert von 95 % [TENNER 1994].

Den Goldstandard zur Bestimmung der biliären Genese stellt der Steinnachweis im Gallengangsystem dar. Ein negativer Befund schließt wiederum die biliäre AP nicht aus, da Steine in der Zwischenzeit bereits abgegangen sein können bzw. so klein sind, dass sie der Diagnostik gelegentlich entgehen [RUNZI 2000]. Die einfachste und am häufigsten angewandte Methode zur Detektion von Gallensteinen ist die transabdominelle Sonografie. Zur Diagnostik der AP an sich ist sie weniger geeignet, da Darmgasüberlagerungen eine sichere Beurteilung häufig verhindern [FORSMARK 2007]. Kommt aufgrund ausbleibender Steinnachweise eine idiopathische Genese in Betracht, kann die Endosonografie (EUS) weiterhelfen, die bisher verborgen gebliebene Mikrolithen sichtbar machen kann. Insbesondere zum Nachweis präpapillärer Konkremente bietet sie Vorteile gegenüber dem konventionellen Ultraschall. Einer neueren Studie zufolge zeigte sich die EUS auch der ERCP, welcher eher therapeutischer Nutzen zugeschrieben wird, mit einer Sensitivität von 97 % zu

67 % bei Steinen < 4 mm signifikant überlegen [NEY 2005]. Falls auch die EUS ohne Ergebnis bleibt, kann in einem weiteren Schritt die MRCP zum Einsatz kommen, um seltenere morphologische Pathologien aufzuspüren [WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

Für den Fall, dass klinische Anzeichen für einen erhöhten Schweregrad vorliegen, ist eine CT zur Unterscheidung zwischen interstitieller und nekrotisierender Pankreatitis sinnvoll. Bei der Durchführung der CT mit intravenösem Kontrastmittel (KM) demarkieren sich Nekrosen als nicht anreichernde Areale [BALTHAZAR 2002]. Die Minderung der Pankreasperfusion und die Nekrosezeichen entwickeln sich erst nach einigen Tagen vollständig, was erklärt, dass eine zu frühe CT-Bildgebung das Ausmaß der Erkrankung unterschätzen kann [BANKS 2013]. Der optimale Zeitpunkt einer initialen CT ist deshalb erst nach $\geq 72 - 96$ h zu sehen [WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013]. Als Verlaufsbeurteilung und zur Darstellung von Komplikationen können anschließend weitere CTs indiziert sein. Eine Alternative zur CT stellt inzwischen die Magnetresonanztomografie (MRT) dar. Das dabei verwendete Gadolinium ist gegenüber dem Röntgen-KM der CT weniger nephrotoxisch. Bei der Beurteilung der AP liefert die MRT zwar vergleichbare Daten, dennoch bietet die CT im Hinblick auf die Durchführung möglicher Interventionen Vorteile [ARVANITAKIS 2004, HUBER 2011].

Bei jungen Patienten unter 30 Jahren kann eine genetische Testung zur Abklärung der Genese erwogen werden, falls sich sonst keine Ursache finden lässt und eine positive Familienanamnese vorliegt [TENNER 2013].

1.6 Therapeutisches Management

Das Management sollte eine möglichst zügige Abklärung der Ursache der AP, die Abschätzung des Schweregrades, symptomatische Basismaßnahmen, die Ausräumung kausaler Faktoren, ein ausführliches Monitoring, die Begrenzung, Erkennung und adäquate Therapie von Komplikationen und die Prävention erneuter Episoden umfassen.

Da die AP potenziell fulminant und lebensbedrohlich verlaufen kann, die Vorhersage darüber jedoch schwierig und das diagnostische und therapeutische Zeitfenster dementsprechend kurz ist, ist eine stationäre Aufnahme in jedem Fall erforderlich.

Meistens ist ein kurzer Klinikaufenthalt von wenigen Tagen ausreichend. Gerade in den ersten Stunden sollten die Patienten jedoch gut überwacht und regelmäßig nachuntersucht werden, um auf Verschlechterungen zeitnah reagieren zu können. Liegen Anzeichen für ein OV, sonstige Hinweise für einen schweren Verlauf oder allgemeine Risikofaktoren wie hohes Alter, Adipositas oder Komorbiditäten vor, ist die primäre Aufnahme auf eine Intensivstation gerechtfertigt [BANKS 2006, FROSSARD 2008, HUBER 2011].

Zum Behandlungskonzept der schweren AP gehört das interdisziplinäre Zusammenspiel von Gastroenterologen, interventionellen Radiologen, Intensivmedizinern und Chirurgen [FROSSARD 2008]. Besteht der Verdacht auf einen schweren Verlauf, sollte eine Verlegung in eine spezialisierte Klinik in Betracht gezogen werden. In Studien konnte eine erhöhte Mortalität bei verzögertem Transfer dargelegt werden [DE BEAUX 1995].

Viele Patienten leiden initial unter stärksten Bauchschmerzen, weshalb eine analgetische Medikation unverzüglich sicherzustellen ist. In der Regel erfolgt die Darreichung intravenös. Häufig ist der Einsatz von Opioiden wie Pethidin, Buprenorphin oder Pentazocin notwendig, wobei als Nebenwirkung ein Papillenspasmus sowie die Verstärkung eines evtl. vorhandenen paralytischen Ileus beachtet werden muss. Mögliche schmerztherapeutische Alternativen stellen nicht-steroidale Antirheumatika und die Periduralanästhesie dar. Sie sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht [FROSSARD 2008, HUBER 2011]. Es gibt derzeit keine eindeutige Empfehlung bezüglich der besten Analgesie [BANKS 2006].

Einen ebenfalls elementaren Baustein der Basistherapie verkörpert die frühe intravenöse Flüssigkeitssubstitution [FISHER 2012]. Häufig kommt es bereits zu Beginn der AP zu einem ausgeprägten intravaskulären Volumenmangel. Dieser Zustand ergibt sich als Summe zahlreicher Komponenten wie Übelkeit und dadurch verminderter Flüssigkeitsaufnahme, Erbrechen, einem paralytischen Ileus, Aszites, Pleuraergüssen, entzündlichen Ödemen, Exsudationen und der erhöhten kapillären Permeabilität (Kapillarleck) bei SIRS [HUBER 2011]. Die Hypovolämie beeinträchtigt die Mikrozirkulation innerhalb des Pankreas und trägt so maßgeblich zur Ausbildung von Nekrosen bei [BANKS 2006]. In Studien mit rascher aggressiver Volumentherapie konnte die Mortalität der AP gesenkt werden [GARDNER 2009]. Der Rückgang der

Mortalität der AP im letzten Jahrzehnt könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch den aggressiveren Volumenersatz die Mikrozirkulation aufrecht erhalten und damit Nekrosenentstehung verhindert werden konnte [WALL 2011]. Auch bei der milden Form können die Flüssigkeitsverluste massiv ausfallen, sodass in jedem Fall so früh wie möglich, am besten noch in der Notaufnahme, mit der Substitution begonnen werden sollte [FORSMARK 2007, WARNDORF 2011]. Demgegenüber stehen die Gefahren einer überschießenden Rehydrierung, insbesondere der pulmonalen Überwässerung. Die Steuerung im Sinne eines adäquaten Flüssigkeitsmanagements ist noch immer Gegenstand vieler Diskussionen. Bisher wurde bei Fällen schwerer AP ein hämodynamisches Monitoring anhand druckbasierter Parameter wie dem zentralen Venendruck oder dem pulmonalkapillären Verschlussdruck zur Einschätzung der Vorlast empfohlen. Deren Eignung wurde jedoch bereits mehrfach widerlegt, da bei ihrer Messung intraabdominelle und intrathorakale Drücke nicht berücksichtigt werden, die bei AP oft erhöht sind. Eine Überschätzung der Vorlast und Unterschätzung des Volumenstatus sind die Folge [KUMAR 2004, HUBER 2013]. Laut neueren Studien zeigen volumenbasierte Vorlastparameter wie das globale enddiastolische Volumen und das intrathorakale Blutvolumen Vorteile. Sie können u. a. durch die Methode der transpulmonalen Thermodilution ermittelt werden. Gleichzeitig kann dabei das extrapulmonale Lungenwasser bestimmt werden, was neben der Einschätzung des Herzzeitvolumens und des Volumenmangels Aufschluss über eine pulmonale Überwässerung gibt [HUBER 2008, HUBER 2011].

Als weitere supportive Maßnahme ist die Gabe von Sauerstoff zu sehen. Viele AP-Patienten leiden unter hypoxischen Zuständen, bei bis zu 20 % der schweren APs kommt es sogar zu einem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) [FORSMARK 2007].

Um die exokrine Funktion des Pankreas nicht zu stimulieren, war lange Jahre Nahrungskarenz und totale parenterale Ernährung (TPN) Standard in der AP-Therapie [FORSMARK 2007]. Dieser Weg wurde nun verlassen. Laut einer Cochrane Metaanalyse zeichnet sich im Gegenteil eine Reduktion von Mortalität, systemischen Infektionen, Organdysfunktionen und chirurgischen Interventionen bei enteraler Ernährung ab [AL-OMRAN 2010]. Klinische und experimentelle Studien konnten zeigen, dass die fehlende Nahrungsaufnahme mit einer intestinalen Mukosaatrophie assoziiert ist. Die Barrierefunktion der Darmwand ist dadurch gestört und Bakterien

können sich einfacher ausbreiten, wodurch wiederum infizierte Nekrosen oder gar eine Sepsis ausgelöst werden können. Die enterale Ernährung ist frühzeitig anzustreben, da sie die Barrierefunktion des Darm stabilisiert [RAHMAN 2003, BANKS 2006]. Es wird empfohlen mit dem Kostaufbau zu beginnen, sobald die klinische Situation es zulässt, also Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf ein für den Patienten tolerables Maß gesunken sind und die Infektparameter rückläufig sind. Ist eine Aufnahme per os nicht möglich und Bedarf ein Patient Unterstützung bei der Ernährung, ist eine nasogastrale oder nasojejunale Sonde der TPN vorzuziehen [WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

Ein Aspekt, bei dem ebenfalls noch Uneinigkeit herrscht, betrifft die prophylaktische Gabe von Antibiotika. Früher wurde davon ausgegangen, dass diese Maßnahme das Auftreten infizierter Nekrosen eindämmt und damit das Outcome verbessert. Bei der milden AP ohne Cholangitis ist sie aus heutiger Sicht nicht erforderlich. Bei der Bewertung der schweren Form sind sich die Ergebnisse neuer Studien uneins. In Tierexperimenten konnten positive Ansätze bestätigt werden [FRITZ 2008]. Doch während manche Experten die frühzeitige Gabe befürworten [HEINRICH 2006], konnten andere keinen Benefit ausmachen [ISENMANN 2004]. Internationale Leitlinien sprechen aufgrund der kontroversen Diskussionslage derzeit keine Empfehlung für eine antibiotische Prophylaxe aus [BANKS 2006, WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

In der kausalen Therapie steht die Steinentfernung aus dem Gallengangsystem mittels ERC ggf. mit Papillotomie bei biliärer Genese im Mittelpunkt. Ob und wann sie indiziert ist, hängt von mehreren Faktoren ab. Liegt eine milde biliäre AP ohne Cholangitis vor, ist sie grundsätzlich nicht anzustreben. Im Falle einer akuten Cholangitis ist die ERC jedoch unabhängig vom Schweregrad unbedingt und so schnell wie möglich (< 24 h) durchzuführen. Bei Verdacht einer schweren biliären AP lassen sich unterschiedliche Aussagen finden, ob die frühzeitige ERC die Anzahl der Komplikationen vermindert. Leitlinien empfehlen sie bei persistierender Obstruktion des Ductus choledochus. Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um dafür den optimalen Zeitpunkt definieren zu können [FOLSCH 1997, TSE 2012, WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

Therapeutische Ansätze mit Antiproteasen, Antiphlogistika, Antisekretoren, Antioxidantien und Probiotika verliefen enttäuschend und können nicht empfohlen werden [FROSSARD 2008, HUBER 2011].

Besondere Aufmerksamkeit entfällt auf das Prozedere bei lokalen und systemischen Komplikationen. Derzeit tendieren die Meinungen zu einem eher konservativen schrittweisen Herangehen. In der neuen Atlanta-Klassifikation werden die (peri-)pankreatischen Komplikationen in APFCs, Pseudozysten, ANCs und WONs unterteilt [BANKS 2013]. Während akute Flüssigkeitskollektionen nicht ungewöhnlich sind, treten Pseudozysten mit 3 % seltener auf als zuvor vermutet [LENHART 2008]. APFCs lösen sich in gut der Hälfte der Fälle in ≤ 6 Wochen von selbst auf und erfordern keine spezifische Therapie [BAILLIE 2004a, BAILLIE 2004b]. Viele Pseudozysten können konservativ behandelt werden, insbesondere, wenn sie < 6 cm und asymptomatisch sind. Sollten sie Beschwerden wie Bauchschmerzen verursachen, umliegende Strukturen obstruieren, rupturieren, bluten oder sich infizieren, ist eine Intervention angemessen. Neben der Chirurgie gewinnt dabei die sonografisch unterstützte endoskopische Therapie an Bedeutung [FORSMARK 2007].

Nekrosen treten in der ersten Erkrankungswoche nur sehr selten auf. Nach 2 - 3 Wochen entwickeln aber 40-70 % aller Patienten mit schwerer AP ANCs [FROSSARD 2008]. Goldstandard zur Detektion von Nekrosezonen ist das KM-CT. Zu Beginn besteht die Nekrose aus festem Material, das sich im Verlauf von Wochen bis Monaten zunehmend verflüssigen kann und einen Saum aus Granulationsgewebe ausbildet (WON). Mittels MRT oder Ultraschall lässt sich der Zustand des Materials innerhalb der Nekrose am besten beurteilen [FORSMARK 2007, BANKS 2013]. Im Gegensatz zu früher, als der Nachweis von Nekrosen eine Indikation zur chirurgischen Intervention darstellte, kann die sterile Nekrose heute konservativ angegangen werden, solange sie asymptomatisch bleibt. Es konnte hierfür keine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden [FROSSARD 2008, HUBER 2011]. Wichtig ist es, eine Infektion der Nekrose zu erkennen, die mit einer erheblich schlechteren Prognose assoziiert ist. Der Nachweis erfolgt durch Gramfärbung und Kultur einer Probe, die durch eine CT- oder Ultraschall-gestützte Feinnadelaspiration (FNA) gewonnen wird. Es sollte nur bei klinischem Verdacht einer Infektion (zunehmende Bauchschmerzen, Fieber, Leukozytose) darauf zurückgegriffen werden. Als Routinemaßnahme ist die FNA nicht angezeigt, da sie die Gefahr der Keimverschleppung in sterile Bereiche in sich birgt

[FORSMARK 2007, WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013]. Anschließend an die FNA sollte eine intravenöse Antibiose mit einem gut pankreasgängigen Präparat wie Imipinem für 10 - 14 Tage gestartet werden. Bleibt die Bestätigung der Infektion aus, ist die Zufuhr unverzüglich abzubrechen [HEINRICH 2006, VILLATORO 2010]. Ein rein konservativer Ansatz erscheint prinzipiell auch bei infizierten Nekrosen möglich [RUNZI 2005]. Als interventionelle Therapie wird zunächst eine perkutane, transgastrale oder transduodenale Drainage empfohlen. Als weitere Schritte kommen -falls nötig- eine minimal-invasive oder zuletzt auch offene Nekrosektomie infrage [WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013]. Ein solches schrittweises Vorgehen führte in einer niederländischen Studie zu einem signifikant besseren Outcome gegenüber der primären operativen Nekrosektomie [VAN SANTVOORT 2010]. Unbedingt sollte mit einem Eingreifen solange wie möglich gewartet werden, am besten ≥ 4 Wochen, damit die Nekrose sich verflüssigen, einen Randsaum ausbilden und besser demarkieren kann. Dadurch lassen sich Interventionen einfacher durchführen und es genügen weniger invasive Maßnahmen [MIER 1997, FORSMARK 2007, WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES 2013].

Patienten mit systemischen Komplikationen im Sinne eines OV benötigen intensivtherapeutische Betreuung, in ausgeprägten Fällen auch den Einsatz maschineller Techniken. Am häufigsten tritt die respiratorische Insuffizienz auf, die durch Atelektasen, Hypoxie, Pleuraergüsse, reflektorischen Zwerchfellhochstand, Pneumonien oder ein ARDS verursacht sein kann. Um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff zu gewährleisten, ist eine rechtzeitige maschinelle Beatmung indiziert. Sollte die Volumentherapie bei einem Schockgeschehen nicht genügen, können Katecholamine zur Kreislaufunterstützung eingesetzt werden. Bei Oligurie und therapierefraktärem Anstieg der Nierenretentionsparameter oder einer Hyperkaliämie ist der frühzeitige Einsatz von Nierenersatzverfahren in Erwägung zu ziehen [RUNZI 2000].

16,5 - 25 % der Patienten erleiden innerhalb der ersten Jahre nach ihrem initialen AP-Schub eine weitere Episode [YADAV 2012]. Um erneuten Episoden vorzubeugen haben sich verschiedene Maßnahmen bewährt. Bei der Sekundärprävention der biliären AP nimmt die Entfernung der Gallenblase eine wichtige Stellung ein. Die Cholezystektomie ist ein sicheres Verfahren und sollte nicht länger als nötig

aufgeschoben werden. Bei schwerer AP sollte mindestens 3 Wochen nach der Erholung gewartet werden [HUBER 2011]. AP-induzierende Noxen wie Alkohol oder bestimmte Medikamente sollten in Zukunft gemieden werden. Bei zugrunde liegender Hyperlipidämie oder Hyperkalzämie gilt es die Werte zu senken und - wenn möglich - die Ursache zu beheben. Bei autoimmuner Genese stellt die Einnahme von Kortikosteroiden eine Option dar [FORSMARK 2007]. Die temporäre Einlage eines Stents in die Mündung des Ductus pancreaticus während einer ERCP scheint die Gefahr einer post-ERCP-Pankreatitis zu reduzieren [YADAV 2012].

1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren

Zur frühen Vorhersage einer AP wurden bereits viele Parameter auf Eignung als Prädiktor untersucht und mehrere Scoring-Systeme entwickelt.

Zu den einfach zu erhebenden klinischen Risikofaktoren einer schweren AP gehören neben einem fortgeschrittenen Alter, ein erhöhter BMI, Komorbiditäten (Malignome, Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenversagen) und chronischer Alkoholgenuss bzw. eine Alkohol-bedingte Genese der AP [WU 2013]. Daneben macht es Sinn den exakten Zeitpunkt des Schmerzbeginns wie auch die Schmerzintensität zu eruieren, da es scheint, dass sich Patienten, die eine schwere AP entwickeln, früher bei einem Arzt vorstellen und stärkere Schmerzen haben [BROWN 2002, ANDERSSON 2011].

Bei zahlreichen Prädiktoren handelt es sich um laborchemische Marker, deren Werte je nach Abweichung von den Referenzwerten weiteren Aufschluss über die Prognose geben können.

Da bei der schweren AP nicht nur exokrine, sondern auch endokrine Zellen geschädigt oder gar zerstört werden, tritt frühzeitig eine Hyperglykämie im Sinne einer „*functio laesa*“ auf [HUBER 2010].

Der für die AP typische intravaskuläre Volumenmangel spiegelt sich in erhöhten Hämatokritwerten wider. Besonders ein weiterer Anstieg in den ersten 24 h gilt als ungünstig [BROWN 2000]. Von den Mikrozirkulationsstörungen durch die Volumendepletion ist auch die Niere als stark perfundiertes Organ betroffen. Die vermehrte Retention von Kreatinin und BUN kann ebenfalls als schlechtes Zeichen gedeutet werden [MUDDANA 2009, WU 2009].

1 Einleitung

Neben den Parametern für den Flüssigkeitshaushalt wurden auch Marker untersucht, die das Ausmaß des Entzündungsprozesses der AP anzeigen und somit Rückschlüsse auf den zu erwartenden Verlauf und das Outcome erlauben. Darunter haben sich bisher einzig das Akute-Phase-Protein CRP und die Leukozytenzahl als unspezifischer inflammatorischer Marker klinisch etabliert [WERNER 2003]. Von metabolischer Seite tritt bei schweren AP-Episoden oftmals anfänglich eine Hypokalzämie in Erscheinung, was ebenfalls prognostisch genutzt werden kann [BLAMEY 1984]. Die absoluten Werte der Serumenzyme Lipase und Amylase, die zur Diagnose der AP herangezogen werden, lassen sich nicht zur Prognoseabschätzung verwenden [LANKISCH 1999b]. Es wurden noch reichlich weitere Laborparameter identifiziert, die trotz teils guter prognostischer Eigenschaften aufgrund mangelnder Praktikabilität im klinischen Alltag nicht etabliert sind (Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht über mögliche laborchemische Prädiktoren [FORSMARK 2007]

Parameter	Bestimmungsort
Trypsinogen activation peptide	Serum oder Urin
C-Reaktives Protein	Serum
Polymorphonuklear-Elastase	Serum
Interleukin-6	Serum
Interleukin-1 β	Serum
Tumornekrosefaktor (TNF) oder lösliche TNF-Rezeptoren	Serum
Chemokine (z. B. Interleukin-8)	Serum
Plättchenaktivierender Faktor	Serum
Procalcitonin	Serum
Antithrombin III	Serum
Substanz P	Serum

1 Einleitung

Im Versuch die Aussagekraft der einzelnen Biomarker zu verbessern wurden diverse Scoring-Systeme entwickelt. Einer der ältesten, bekanntesten und immer noch breit eingesetzten Scores wurde bereits 1974 von Ranson et al. publiziert [RANSON 1974]. Dabei fanden insgesamt 11 Kriterien Eingang, für die jeweils 1 Punkt vergeben wird. Fünf der Kriterien können bei Aufnahme bestimmt werden, sechs weitere erst nach 48 h (Tabelle 8). Ein Wert von ≥ 3 Punkten wurde als prognostisch ungünstiger Hinweis in die ursprüngliche Atlanta-Klassifikation aufgenommen [BRADLEY 1993].

Tabelle 8: Ranson-Score [RANSON 1974]

Bei Aufnahme	Nach 48 Stunden
Alter > 55 Jahre	Volumendefizit > 6 l
Leukozyten > 16 G/l	Anstieg des BUN um > 5 mg/dl
GOT > 250 U/l	Basendefizit > 4 mmol/l
LDH > 350 U/l	Abfall des paO ₂ auf < 60 mmHg
Serumglukose > 200 mg/dl	Abfall des Serumkalziums auf < 2 mmol/l
	Abfall des Hämatokrits um > 10 %

1978 stellten Imrie et al. den Imrie- bzw. Glasgow-Score als Modifikation des Ranson-Scores vor [IMRIE 1978]. Beurteilt werden acht Parameter innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme (Tabelle 9). Bei wiederum ≥ 3 Punkten ergibt sich der Verdacht einer schweren AP.

Tabelle 9: Imrie-/Glasgow-Score [IMRIE 1978]

paO ₂ < 60 mmHg	BUN > 16 mmol/l
Alter > 55 Jahre	LDH > 600 U/l
Leukozyten > 15 G/l	Serumalbumin < 32 g/l
Serumkalzium < 2 mmol/l	Serumglukose > 200 mg/dl

Ebenfalls anerkannt und weit verbreitet ist der APACHE II-Score [KNAUS 1985]. Er stammt ursprünglich aus der Intensivmedizin und gilt laut der Atlanta-Klassifikation von 1992 ab einem Punktwert ≥ 8 als prognostischer Hinweis auf eine schwere AP. Zur Erhebung sind 12 Akutparameter, das Alter und Informationen über chronische Vorerkrankungen notwendig (Tabelle 10).

1 Einleitung

Tabelle 10: APACHE II-Score [KNAUS 1985, HUBER 2011]

Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rektal (°C)	≥ 41 ≤ 29,9	39 – 40,9 30 – 31,9	32 – 33,9	38,5 – 38,9 34 – 35,9	36 – 38,4
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	≥ 160 ≤ 49	130 – 159	110 – 129 50 – 69		70 – 109
Herzfrequenz (/min)	≥ 180 ≤ 39	140 – 179 40 – 54	110 – 139 55 – 69		70 – 109
Atemfrequenz (/min)	≥ 50 ≤ 5	35 – 49	6 – 9	25 – 34 10 - 11	12 – 24
Oxygenierung -Wenn FiO ₂ ≥ 0,5: AaDO₂ (mmHg) -Wenn FiO ₂ < 0,5: paO₂ (mmHg)	≥ 500 < 55	350 – 499 55 – 60	200 – 349	 61 – 70	< 200 > 70
Arterieller pH oder HCO₃ (mmol/l) (nur wenn keine arterielle BGA verfügbar)	≥ 7,7 < 7,15 ≥ 52 < 15	7,6 – 7,69 7,15 – 7,24 41 – 51,9 15 – 17,9	7,25 – 7,32 18 – 21,9	7,5 – 7,59 32 – 40,9	7,33 – 7,49 22 – 31,9
Serumnatrium (mmol/l)	> 180 < 110	160 – 179 111 – 119	155 – 159 120 – 129	150 – 154	130 – 149
Serumkalium (mmol/l)	≥ 7 < 2,5	6 – 6,9	2,5 – 2,9	5,5 – 5,9 3 – 3,4	3,5 – 5,4
Serumkreatinin (mg/dl) Doppelter Punktwert bei ANV	≥ 3,5	2,0 – 3,4	1,5 – 1,9 < 0,6		0,6 – 1,4
Hämatokrit	≥ 60 < 20		50 – 59,9 20 – 29,9	46 – 49,9	30 – 45,9
Leukozyten (G/l)	≥ 40 < 1		20 – 39,9 1 – 2,9	15 – 19,9	3 – 14,9
GCS-Punkte:	15 – GCS				
Alterspunkte	< 44 45 – 54 55 – 64 } Jahre 65 – 74 > 75			0 Punkte 2 Punkte 3 Punkte 5 Punkte 6 Punkte	
Chronic Health Score:	Einmalig 5 Punkte bei chronischem Organversagen: - Leberzirrhose - NYHA IV - Schwere COPD - Chronische Dialyse - Immunsuppression				

1 Einleitung

Ein weiteres, jedoch neueres Punktesystem ist der BISAP-Score. Ziel war es dabei die Praktikabilität zu erhöhen. Er setzt sich aus lediglich fünf Faktoren zusammen, die jeweils mit einem Punkt bewertet werden (Tabelle 11). Ab 3 Punkten ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben wesentlich erhöht [WU 2008].

Tabelle 11: BISAP-Score [WU 2008, HUBER 2011]

BUN	> 25 mg/dl
„Impaired mental status“ (gestörter Bewusstseinszustand; Vorliegen bei ≥ 1 der nebenstehenden Kriterien)	-Desorientiertheit -Verwirrung -Somnolenz -Stupor -Koma -GCS < 15
SIRS (Vorliegen bei ≥ 2 der nebenstehenden Kriterien)	-Puls > 90/min -Atemfrequenz > 20/min oder pCO ₂ < 32 mmHg -Temperatur > 38 °C oder < 36 °C -Leukozyten > 12 G/l oder < 4 G/l
Alter	> 60 Jahre
Pleuraerguss	ja

Einen anderen Ansatz verfolgt der sogenannte „harmless acute pancreatitis score“ (HAPS), der nicht auf die Prädiktion eines schweren Verlaufes abzielt. Im Gegenteil soll er bei stationärer Aufnahme eines Patienten mit AP sofort anzeigen, ob der Krankheitsverlauf mild sein wird und es damit keiner intensivmedizinischen Versorgung oder womöglich gar keines stationären Aufenthaltes bedarf. Der Score ist definiert als das Fehlen eines Loslassschmerzes oder einer Abwehrspannung bei gleichzeitigem Nachweis normaler Hämatokrit- und Serumkreatininwerte [LANKISCH 2009b].

Zusätzlich entstanden mehrere Scores, die auf Bildgebungstechniken - insbesondere der CT - basieren. Der Balthazar-Score wurde 1985 veröffentlicht und teilt die Patienten basierend auf den (peri-)pankreatischen Veränderungen im KM-freien CT in die fünf Kategorien A-E ein (Tabelle 12) [BALTHAZAR 1985]. 1990 wurde er modifiziert, um die Ausdehnung von pankreatischen Nekrosen im KM-CT ergänzt und als „Computed Tomography Severity Index“ (CTSI) bezeichnet (Tabelle 13). Bei maximal 10 erreichbaren Punkten spricht ein Wert ≥ 4 für einen schweren Verlauf der AP [BALTHAZAR 1990].

1 Einleitung

Tabelle 12: Balthazar-Score [BALTHAZAR 1985, PHILLIP 2014]

Grad	CT-Befund
A	Normales Pankreas
B	Fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas
C	Wie B plus mit peripankreatischer Entzündung assoziierten Veränderungen
D	Wie C plus eine einzelne Flüssigkeitsansammlung
E	Wie C plus 2 oder mehr Flüssigkeitsansammlungen und/oder Anwesenheit von Gas innerhalb des Pankreas oder innerhalb der peripankreatischen Entzündung

Tabelle 13: Computed Tomography Severity Index (CTSI) [BALTHAZAR 1990, PHILLIP 2014]

Balthazar-Score	Punkte	Ausmaß der Nekrose (%)	Punkte
A	0	0	0
B	1	>30	2
C	2	30-50	4
D	3	< 50	6
E	4		

1.8 Zielsetzung

Bei der AP handelt es sich um eine gefährliche Erkrankung mit beachtlicher Mortalität. Zwar verlaufen ca. 85 % aller Krankheitsfälle mild und selbstlimitierend, die restlichen 15 % nehmen jedoch einen schweren, potenziell fatalen Verlauf. Die AP stellt ebenfalls ein äußerst dynamisches Krankheitsbild dar, bei dem die Schwere der Erkrankung sehr schnell fortschreiten und sich der Zustand des anfangs wenig beeinträchtigten Patienten rasch verschlechtern kann. Aufgrund des möglichen fulminanten Verlaufes der schweren AP ist das Zeitfenster für Diagnostik und Therapie kurz, sodass diagnostische und therapeutische Entscheidungen zügig getroffen werden müssen. Hilfreich und sinnvoll ist dabei die frühzeitige Abschätzung der Schwere des Verlaufes und damit der Gefahren für ein negatives Outcome. Seit vielen Jahren werden bereits zahlreiche Einzelparameter und Scoring-Systeme bezüglich ihrer Vorhersagekraft untersucht und verglichen. Ziel ist es nach wie vor, Prädiktoren zu identifizieren, die einerseits klinisch einfach zu erheben sind, also ohne größeren technischen, zeitlichen, personellen oder materiellen Aufwand, andererseits möglichst früh anwendbar sind und verlässliche Vorhersagen liefern.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Wert bisheriger Prädiktoren zu evaluieren. Bisher stellt es einen Nachteil dar, dass die meisten Prädiktoren ausschließlich auf den Endpunkt Mortalität ausgerichtet sind. Es erscheint sinnvoll, bereits Komplikationen wie OVs und ICU-Aufenthalte, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, früh vorherzusagen, um so gezielt therapieren und damit die Prognose verbessern zu können. Daneben sind auch bei Überlebenden langwierige, komplikationsreiche Verläufe beschrieben. Es resultieren teils lange Liege- und Rehabilitationszeiten sowie die Notwendigkeit zu häufigen und aufwendigen Interventionen, was die Lebensqualität der Patienten einschränkt. Die dadurch entstehenden hohen Kosten belasten zusätzlich das Gesundheitssystem. Hauptaspekt dieser Arbeit ist es daher, die bisherigen Prädiktoren neben ihrer Vorhersagekraft hinsichtlich der Mortalität auch bezüglich der Endpunkte Organversagen, ICU-Aufenthalt und Liegedauer zu testen und zu vergleichen. Bei der Analyse der Organversagen liegt der Fokus auf den schweren, organersatzpflichtigen Formen (Dialyse, Intubation und maschinelle Beatmung, Katecholamingabe). Als neue, in der Wissenschaft bisher wenig erforschte potenzielle Prädiktoren, werden die initiale Schmerzintensität sowie die Zeitspanne vom initialen Schmerzbeginn bis zur Krankenhausaufnahme untersucht. Durch die zügige

1 Einleitung

Vorhersage der genannten Endpunkte könnte die Behandlung schneller adäquat angepasst, weiter optimiert und damit das Outcome verbessert werden.

Als weitere Aspekte werden der Einfluss des Geschlechts, der verschiedenen ätiologischen Gruppen und einer ggf. zugrunde liegenden chronischen Pankreatitis auf eine AP analysiert.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch epidemiologische Studie. Sie ist als Teil der EAGLE-Studie (Early Goal-directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis) zu sehen, einer multizentrischen DFG-geförderten Studie zur frühen zielgerichteten Volumentherapie bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00894907 [CLINICALTRIALS 2015]). Der Teil der Studie, der EAGLE-Patienten einschließt, ist als interventionell zu bezeichnen. Die Analyse der nicht in EAGLE eingeschlossenen Patienten wurde prospektiv beobachtend angelegt. Die Auswertung erfolgte teilweise retrospektiv. Als Beobachtungszeitraum der Studie wurde August 2009 bis einschließlich Mai 2012 festgelegt. Die Erhebung erfolgte an einem an der übergeordneten EAGLE-Studie beteiligten Zentren, dem Klinikum rechts der Isar (RDI) der Technischen Universität München. Das Studienteam der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 führte 1 - 2 x täglich ein Screening durch, wobei die internistische Notaufnahme und alle internistischen Stationen des Klinikums auf neue Verdachtsfälle einer AP untersucht wurden. Zusätzlich wurde das Personal der gescreenten Abteilungen aufgefordert das Studienteam bei Neuaufnahme eines Patienten mit entsprechender Verdachtsdiagnose selbstständige und schnellstmöglich zu informieren. Alle so ermittelten Patienten wurden zeitnah aufgesucht und zunächst über die Ziele des Screenings und der EAGLE-Studie informiert. Im Falle des Einverständnisses an einer Befragung wurde anhand eines strukturierten Screening-Bogens bestimmt, ob eine Aufnahme in die vorliegende Studie und/oder die EAGLE-Studie möglich war. Der Bogen enthielt zunächst Angaben über folgende persönliche Merkmale:

- Aufnahmedatum
- Geburtsdatum
- Größe
- Gewicht
- Geschlecht

Im übrigen Teil wurden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Zum Einschluss in die EAGLE-Studie führte eine vollständige Bejahung folgender Fragen:

- Typischer Schmerzcharakter?
- Schmerzbeginn \leq 48 h vor Aufnahme?
- Erhöhung der Serumlipase oder -amylase (\geq 3 - fach der Norm)?
- APACHE II-Score \geq 8?
- Mindestens ein Prognoseparameter für einen schweren Verlauf?
 - Alter > 55 Jahre
 - Hämatokrit > 44 % (männlich)
 - Hämatokrit > 40 % (weiblich)
 - Blutzucker > 125 mg/dl
 - CRP \geq 10 mg/dl
 - Leukozyten \geq 16 G/l
 - GOT > 250 U/l
 - LDH > 350 U/l
 - Kalzium < 2,0 mmol/l
 - CK > Norm
 - Balthazar Kategorie C - E
 - Akutes Organversagen

Gleichzeitig mussten für einen Einschluss folgende Ausschlusskriterien verneint werden:

- Schwangerschaft?
- Vorbestehende Erkrankung, die ein Überleben von 3 Monaten unwahrscheinlich macht?
- Fehlendes Einverständnis des Patienten oder seiner Verwandten/Betreuer?
- Herzinsuffizienz \geq NYHA II?

Seit August 2011 wurden noch zwei weitere Angaben fest in den bestehenden Screeningbogen integriert:

- Zeitspanne zwischen Schmerzbeginn und Krankenhausaufnahme
- Schmerzintensität, die zur Krankenhausaufnahme führte, anhand der numerischen Rating-Skala (NRS; 0 - 10, wobei 0 keinen und 10 den stärksten vorstellbaren Schmerzen entspricht)

In der vorliegenden Arbeit wurden alle gescreenten Patienten eingeschlossen, bei denen sich die Verdachtsdiagnose einer AP bestätigen ließ – im Gegensatz zur übergeordneten EAGLE-Studie unabhängig vom Schweregrad. Als Diagnosekriterium galt eine Erhöhung der Serumlipaseaktivität um das ≥ 3 -fache im Vergleich zum physiologischen Grenzwert von 60 U/l. Bei einem akuten Schub einer CP wurde auf eine entsprechende Erhöhung verzichtet, da durch eine chronische Entzündung bereits viel Drüsengewebe geschädigt sein kann, was die Produktion und den Serumanstieg der Lipase deutlich vermindert. Zur Diagnosestellung war in diesen Fällen eine passende Klinik ausreichend.

Im Studienzeitraum gab es 232 Screening-Fälle. Bei 202 konnte die Diagnose der AP bzw. des akuten Schubs einer CP bestätigt werden. Bei den übrigen 30 Fällen ließen sich andere Ursachen der Beschwerden ausfindig machen wie z. B. eine Cholangitis oder eine Gastroenteritis, die daher von den Analysen ausgeschlossen wurden. In die EAGLE-Studie konnten aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien bis Mai 2012 insgesamt nur 13 Patienten (6,4 %) eingeschlossen werden (Abbildung 4).

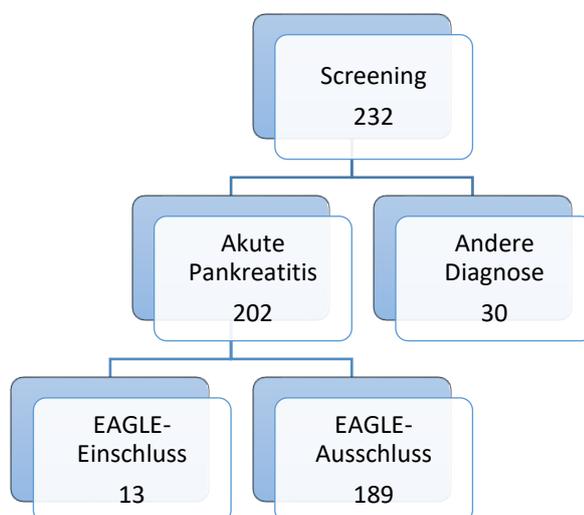


Abbildung 4: EAGLE-Screening

Die erhobenen Daten aus den Screeningbögen wurden in anonymisierter Form in einer Excel-Tabelle erfasst. Später wurde diese dann durch intensives und systematisches Studium der Krankenakten der entsprechenden Patienten um die unten aufgeführten Angaben erweitert. Dafür standen sowohl die elektronischen Krankenakten über die Computersoftware SAP als auch das tatsächliche Krankenblattarchiv des RDI zur Verfügung, wobei sämtliche ärztliche und pflegerische Dokumentationen sowie laborchemische und radiologische Berichte eingesehen werden konnten.

Die Angaben über Körpergröße und Gewicht ermöglichte die Berechnung des Body Mass Index (BMI) über die Formel

$$\text{BMI} = \text{Körpermasse (in kg)} / \text{Körpergröße (in m)}^2$$

Ebenso wurde die Ätiologie der AP festgehalten. Dabei ergaben sich die Kategorien „biliär“, „Alkohol-induziert“, „post-ERCP“, „Medikamenten-induziert“, „idiopathisch“ und „sonstige“. In letzterer Kategorie wurden Krankheitsfälle zusammengefasst, deren Ursachen während der Studie nur sehr selten beobachtet werden konnten wie ein Pancreas divisum oder eine Autoimmunpankreatitis. Ebenso Eingang fanden Informationen über eine zusätzlich vorliegende CP, die Gesamtlänge des Klinikaufenthaltes, einen Aufenthalt auf der Intensivstation und dessen Dauer, ein mögliches OV und ggf. den Eintritt des Todes sowie dessen Datum. Dabei lag der Fokus auf OVs mit notwendigem Organersatz (OE) bezogen auf die Organsysteme Herz-Kreislauf, Niere und Lunge. Als organersatzpflichtig wurden diejenigen Fälle bezeichnet, bei denen aufgrund einer Herz-Kreislaufinsuffizienz eine Katecholaminpflichtigkeit und/oder aufgrund einer Niereninsuffizienz eine Dialysepflichtigkeit vorlag und/oder sich bei einer Ateminsuffizienz die Notwendigkeit zur Intubation und künstlichen Beatmung ergab.

Zur Ermittlung sinnvoller Prognoseparameter wurden folgende laborchemische bei Aufnahme (innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme) erhobenen Blutwerte in die Tabelle aufgenommen: Leukozyten, Hämatokrit, CRP, Lipase, Glukose, Kalzium, Gesamteiweiß, Harnstoff/BUN, Kreatinin, LDH, CK, GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase (aP) und γ -GT.

Ebenso waren Parameter von Interesse, die zur Berechnung der Scores APACHE II, BISAP und Ranson nötig sind, die wiederum zur Abschätzung des Schweregrades und der Prognose verwendet wurden.

Der APACHE II-Score erfordert die Körpertemperatur, den arteriellen Mitteldruck, die Herz- und Atemfrequenz, das Alter, die Glasgow-Coma-Scale (GCS), den Chronic Health Score sowie die Laborparameter pO₂, arterieller pH-Wert, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und Bikarbonat (siehe Kapitel 1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren).

Zur Berechnung des BISAP-Scores gehörte der BUN-Wert, der mentale Status, die SIRS-Kriterien, das Alter und ggf. das Vorhandensein von Pleuraergüssen (siehe Kapitel 1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren).

Um den Ranson-Score zu ermitteln, waren die klinischen Parameter Alter, Leukozyten, LDH, GOT und Glukose bei Aufnahme sowie innerhalb von 48 h Angaben über einen Hämatokritabfall, einen Harnstoffanstieg, das Serumkalzium, einen Basenverlust und die Flüssigkeitsbilanz nötig (siehe Kapitel 1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren).

Bei fehlenden Werten wurde davon ausgegangen, dass der entsprechende Parameter als in der Norm zu bewerten war. Insbesondere bei der Beurteilung von Pleuraergüssen wurde von einem unauffälligen Befund ausgegangen, falls keine Bildgebung in Form einer Röntgen-, Sonografie- oder CT-Aufnahme des Thorax angefertigt wurde.

2.2 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in eine explizit dafür erarbeitete Excel-Tabelle systematisch eingetragen und in anonymisierter Form gespeichert. Zur Verwendung kamen die Microsoft Excel Versionen 2007 und später 2013. Die Auswertung selbst und die Erstellung von Diagrammen erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 22 für Windows der Firma IBM. Dafür wurde nach dem Ende der Datenerhebung die bestehende Excel-Datei in eine SPSS-Datei als Grundlage der Berechnungen konvertiert.

Bei der deskriptiven Analyse kamen für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten (in %) einzelner Merkmalsausprägungen zur Darstellung. Für quantitative

Merkmale wurden Minimal-, Maximal-, Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen quantitativen Merkmalen beurteilen zu können, wurde die Korrelation nach Spearman herangezogen.

Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test wurden angewandt, um Häufigkeiten verschiedener Gruppen bezüglich kategorialer Zielgrößen zu vergleichen.

Der Vergleich von Mittelwerten metrischer Parameter erfolgte bei Normalverteilung der Variablen mit Hilfe des T-Tests bei unabhängigen Stichproben.

Bei nicht normal verteilten Variablen wurde zur Überprüfung der Signifikanz von Unterschieden bzw. der Gleichheit zwischen Gruppen auf den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (MWU) zurückgegriffen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen.

Ein statistisches Verfahren, mit dem die Aussagekraft von Labor- und anderen klinischen Parametern als Diagnose- und Prognosekriterien optimiert und verglichen werden kann, stellt die ROC-Kurve dar (Receiver Operating Characteristic). Diese wurde zur Beurteilung der Testparameter herangezogen, indem Cut-Off-Werte mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität ermittelt wurden.

Sensitivität = richtig als krank Erkannte / alle Kranke

Spezifität = richtig als gesund Erkannte / alle Gesunde

Alle Wertepaare aus Sensitivität auf der y-Achse und $1 - \text{Spezifität}$ auf der x-Achse werden dabei in einem Koordinatensystem aufgetragen und bilden die ROC-Kurve. Der Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen (links unten nach rechts oben) unterscheidet. Der Punkt, der den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke aufweist, stellt die optimale Kombination dar. Rechnerisch wurde als Cut-Off-Wert derjenige Wert ermittelt, dem der höchste Youden-Index entsprach. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass bei dem gewählten Wert die Sensitivität möglichst nicht unter 80 % sank, um die Zahl der falsch als gesund Bezeichneten gering zu halten.

Youden-Index = Sensitivität + Spezifität – 1

Als Qualitätskriterium der ROC-Kurve wurde zudem die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Dieser Wert kann zwischen 0 - 1 liegen, wobei 0,5 dem schlechtesten Wert entspricht, da es sich hierbei um einem Zufallsprozess handelt. Ein Wert nahe an 1 bzw. 0 zeigt dagegen eine hohe Güte an.

Für sämtliche Berechnungen gilt, dass die jeweils gültigen Daten verwendet wurden, falls Werte nicht vorhanden waren.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine und spezielle Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Eintritt ins Krankenhaus betrug 51 (± 17) Jahre, wobei der jüngste 17 und der älteste Patient 91 Jahre alt waren. Weitere allgemeine persönliche Eigenschaften des Kollektivs zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Allgemeine Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	Median
Alter (Jahre)	17	91	51,1 \pm 16,6	50
Größe (cm)	148	199	172 \pm 10	173
Gewicht (kg)	45	120	75,8 \pm 14,8	75
BMI (kg/m ²)	17,3	47,3	25,4 \pm 4,6	25,1

Abbildungen 5 und 6 stellen die Alters- und BMI-Verteilungen des Kollektivs grafisch dar.

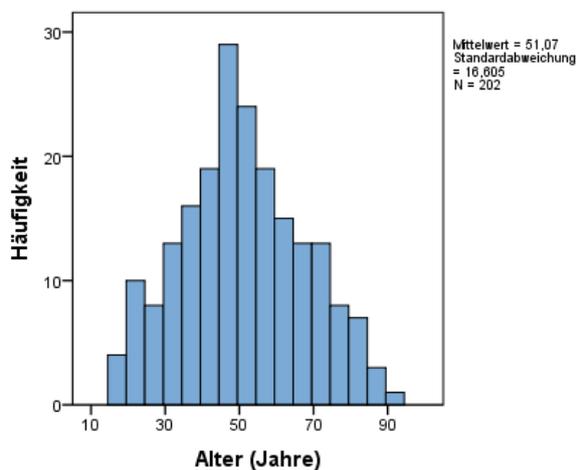


Abbildung 5: Altersverteilung

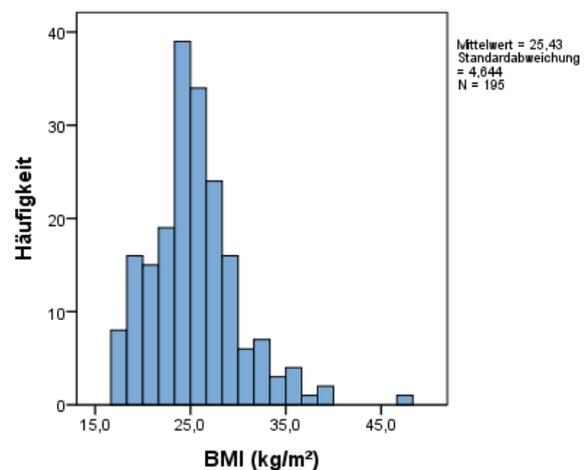


Abbildung 6: Verteilung der BMI-Werte

Bei Aufnahme (innerhalb der ersten 24 h) und im Verlauf wurden zahlreiche Laborparameter aus Blutproben erhoben, um deren Wert später als Prädiktoren zu evaluieren. Tabelle 15 gibt einen Überblick. Insbesondere die AP-spezifische Serumlipase zeigte sich deutlich erhöht (Norm < 60 U/l). Auch die Entzündungs-

Ergebnisse

parameter CRP und Leukozyten waren über der Norm, wobei sich der Maximalwert des CRPs erst im späteren Verlauf ausbildete.

Tabelle 15: Laborwerte des Gesamtkollektivs

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	Median
Hämatokrit (%)	22,7	55,9	39,9 ± 5,6	40,1
Hämatokrit (Männer; %)	23,6	55,9	40,6 ± 6,1	41,3
Hämatokrit (Frauen; %)	22,7	47,7	38,5 ± 4,5	38,6
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	0	40,9	5,4 ± 8,6	1,0
CRP max. (mg/dl)	0	50,5	9,0 ± 11,2	2,7
Leukozyten (G/l)	1,89	25,70	11,72 ± 4,94	10,90
Glukose venös (mg/dl)	57	421	137 ± 50	125
Kalzium (mmol/l)	0,99	4,20	2,18 ± 0,30	2,21
Eiweiß gesamt (g/dl)	0,2	8,9	6,5 ± 1,4	6,8
Harnstoff/BUN (mg/dl)	3	173	19,1 ± 18,5	15
Kreatinin (mg/dl)	0,3	8,9	1,0 ± 1,0	0,8
CK (U/l)	17	31415	504 ± 2863	98
LDH (U/l)	126	16050	506 ± 1435	273
Lipase bei Aufnahme (U/l)	6	26666	2415 ± 3753	942
Lipase max. (U/l)	6	26666	2456 ± 3745	1030
GOT (U/l)	13	21543	232 ± 1555	45
GPT (U/l)	4	2573	122 ± 246	38
Bilirubin (mg/dl)	0,2	49,3	1,7 ± 3,9	0,8
γ-GT (U/l)	7	2105	253 ± 333	122
aP (U/l)	33	862	142 ± 140	91

In 76 Fällen war es möglich die empfundene Schmerzintensität, die zur Krankenhausaufnahme führte, anamnestisch zu ermitteln. Anhand der NRS konnten Werte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) vergeben werden.

77 Patienten konnten genaue Angaben zum Zeitpunkt des Schmerzbeginns machen, wodurch die Dauer bis zur Aufnahme berechnet werden konnte.

Die am Ende des Krankenhausaufenthaltes erreichte mittlere Verweildauer aller Patienten betrug 8 ± 6 Tage bei einem Median von 6 und einer Range von 2 - 33 Tagen (Tabelle 16).

Ergebnisse

Tabelle 16: Schmerzen und Liegedauer des Gesamtkollektivs

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	Median
Schmerzintensität (0 - 10)	3	10	8,1 ± 1,7	8
Dauer seit Schmerzbeginn (h)	1	96	11,6 ± 17,2	5
Liegedauer (Tage)	2	33	8,2 ± 5,9	6

An prognostischen Scoring-Systemen wurden APACHE II-, BISAP-, und Ranson-Scores ermittelt. Tabelle 17 stellt eine Zusammenfassung dar.

Tabelle 17: Score-Werte des Gesamtkollektivs

Score	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	Median
APACHE II	0	31	5,89 ± 4,61	5
BISAP	0	4	0,79 ± 1,00	0
Ranson 1	0	4	0,99 ± 1,02	1
Ranson 2	0	6	1,15 ± 1,19	1
Ranson gesamt	0	9	2,14 ± 1,81	2

3.2 Häufigkeiten

Screening, Symptomatik, Diagnose

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die im Screeningbogen festgestellten Häufigkeiten.

Tabelle 18: Im Screeningbogen erfasste Häufigkeiten

Typischer Schmerzcharakter	78,9 % (157/199)
Schmerzbeginn ≤ 48 h vor Aufnahme	61,7 % (124/201)
Erhöhung der Serumlipase ≥ 3 - fach der Norm	86,6 % (174/201)
APACHE II-Score ≥ 8	27,9 % (56/201)
≥ 1 Prognoseparameter für einen schweren Verlauf	81,2 % (164/202)

Geschlechterverteilung

Die Auswertung der Geschlechterverteilung ergab einen Anteil von 62,9 % (127/202) männlicher Patienten. Die restlichen Erkrankten von 37,1 % (75/202) waren dementsprechend Frauen (Abbildung 7). Somit waren deutlich mehr Männer von einer AP betroffen.

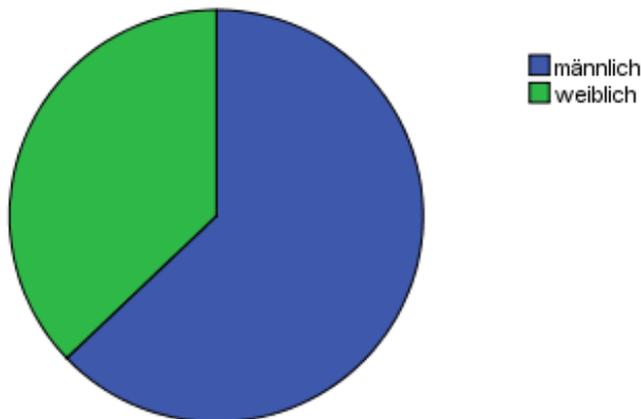


Abbildung 7: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

Ätiologie

Als die beiden mit Abstand häufigsten Ursachen konnten mit jeweils etwa 30 % Alkohol (68/202) und Gallensteine (= biliäre Genese) (60/202) identifiziert werden. Die vorherige Durchführung einer ERCP mit knapp 7 % (14/202) und die Einnahme von Medikamenten mit 3,5 % (7/202) wurden ebenfalls als regelmäßige Auslöser einer AP erkannt. Gemeinsam können die beiden letzteren als iatrogene Ursachen bezeichnet werden, da hier die AP erst durch ärztliche Einflussnahme ausgelöst wurde (10,5 %; 21/202). Einige seltene Ursachen wie z. B. die Autoimmunpankreatitis, das Pancreas divisum und obstruierende Tumoren traten ebenfalls als Auslöser in dieser Studie auf. Sie wurden der Übersichtlichkeit halber in einer Gruppe „sonstige“ zusammengefasst und lagen gemeinsam bei knapp 12 % (24/202). Es konnte nicht immer ein auslösender Faktor bestimmt werden. Diese Fälle wurden als idiopathisch bezeichnet und umfassten insgesamt ca. 14 % (29/202) (Abbildung 8).

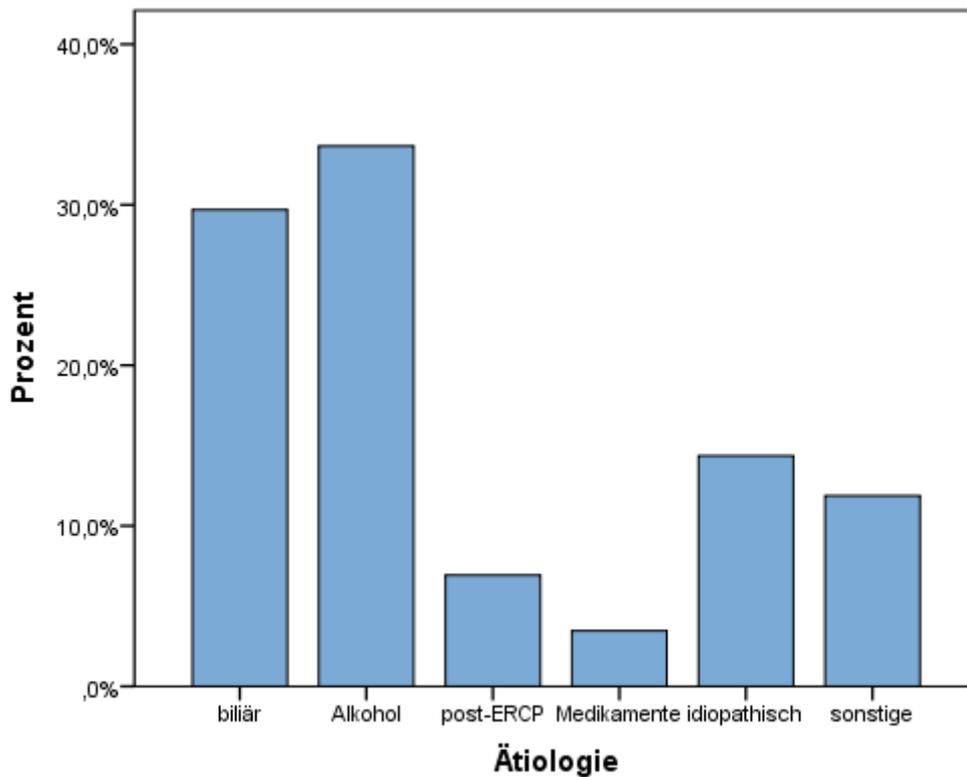


Abbildung 8: Verteilung der Ätiologien im Gesamtkollektiv

Organversagen

In dieser Arbeit konnten 13 Fälle von organersatzpflichtigem OV registriert werden, was einem Anteil von 6,4 % entspricht (Tabelle 19 und Abbildung 9). Überwiegend mussten dabei gleich MOVs behandelt werden (Tabelle 20). Aufgrund der MOVs sind in Tabelle 19 Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 19: Behandlungsmethoden der Organversagen mit Organersatz

Dialyse	11/13 (85%)
Katecholamingabe	11/13 (85%)
Intubation und künstliche Beatmung	11/13 (85%)

Tabelle 20: Anzahl der vom Organversagen betroffenen Organsysteme

1	2/13 (15%)
2	2/13 (15%)
3	9/13 (70%)

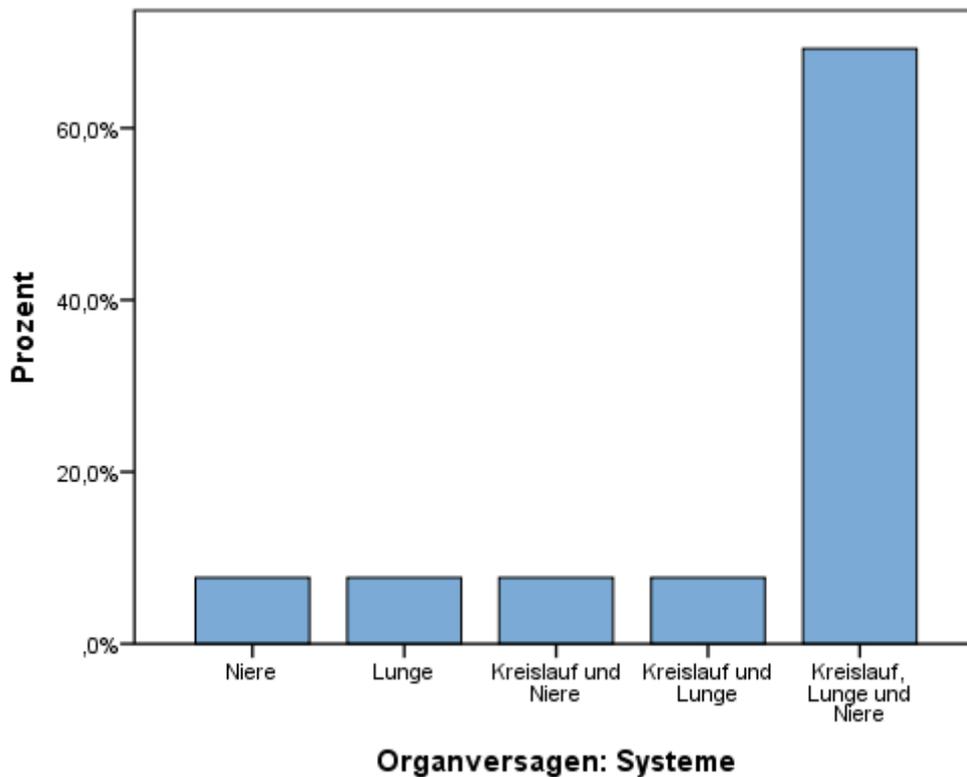


Abbildung 9: Verteilung der aufgetretenen Organversagen auf die Organsysteme Niere, Lunge und Kreislauf

ICU

Im Verlauf der Erkrankung war bei 32 von 202 Betroffenen (15,8 %) mindestens vorübergehend die Aufnahme auf eine ICU notwendig.

Mortalität

Insgesamt verstarben neun der 202 Patienten unmittelbar oder an den späteren Folgen der AP. Dies entspricht einer Mortalität von 4,5 %. Die restlichen 193 Patienten (95,5 %) überlebten das Ereignis.

3.3 Geschlecht

Im T-Test zeigte sich die Gruppe der Männer durchschnittlich signifikant größer und schwerer, jedoch mit geringeren BMI-Werten. Sie erschien etwas jünger, was sich aber nicht signifikant belegen ließ (Tabelle 21).

Ergebnisse

Tabelle 21: Geschlechtsabhängiger Mittelwertvergleich und T-Test allgemeiner Patientencharakteristika

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert
	M	W	
Alter (Jahre)	50,4 \pm 15,2	52,2 \pm 18,9	0,475
Größe (cm)	177,8 \pm 7,6	164,3 \pm 7,4	< 0,001
Gewicht (kg)	78,7 \pm 13,6	71,0 \pm 15,4	< 0,001
BMI (kg/m ²)	24,9 \pm 3,9	26,4 \pm 5,6	0,043

Geschlechtsabhängige Alters- und BMI-Verteilungen sind in Abbildung 10 und Abbildung 11 aufgeführt.

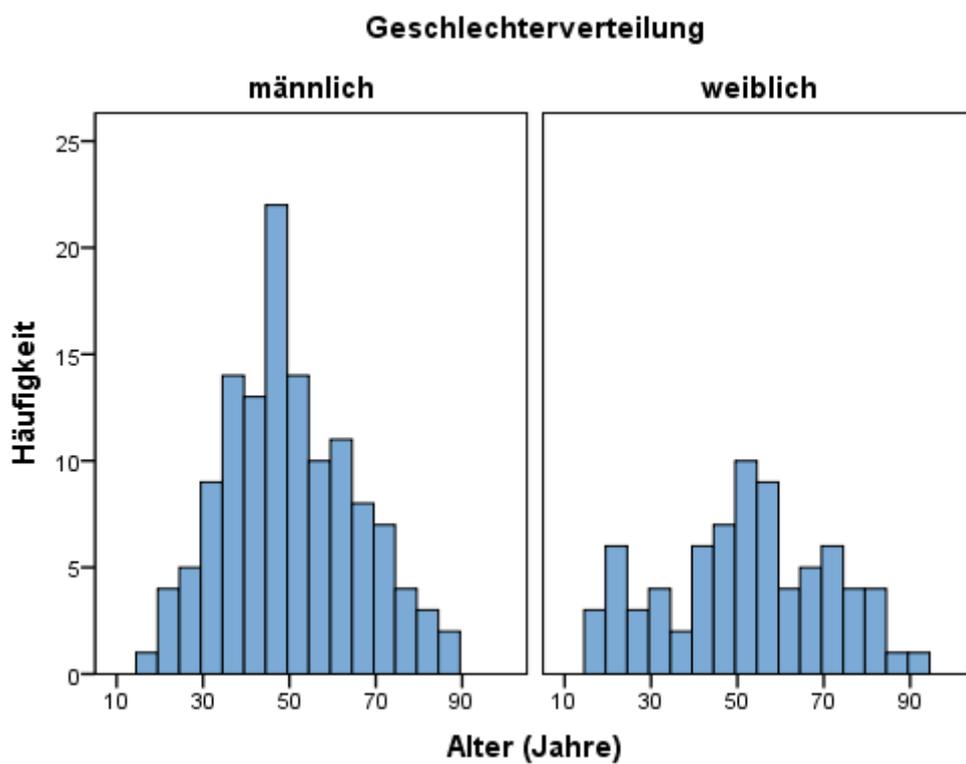


Abbildung 10: Altersverteilung im geschlechtsabhängigen Vergleich

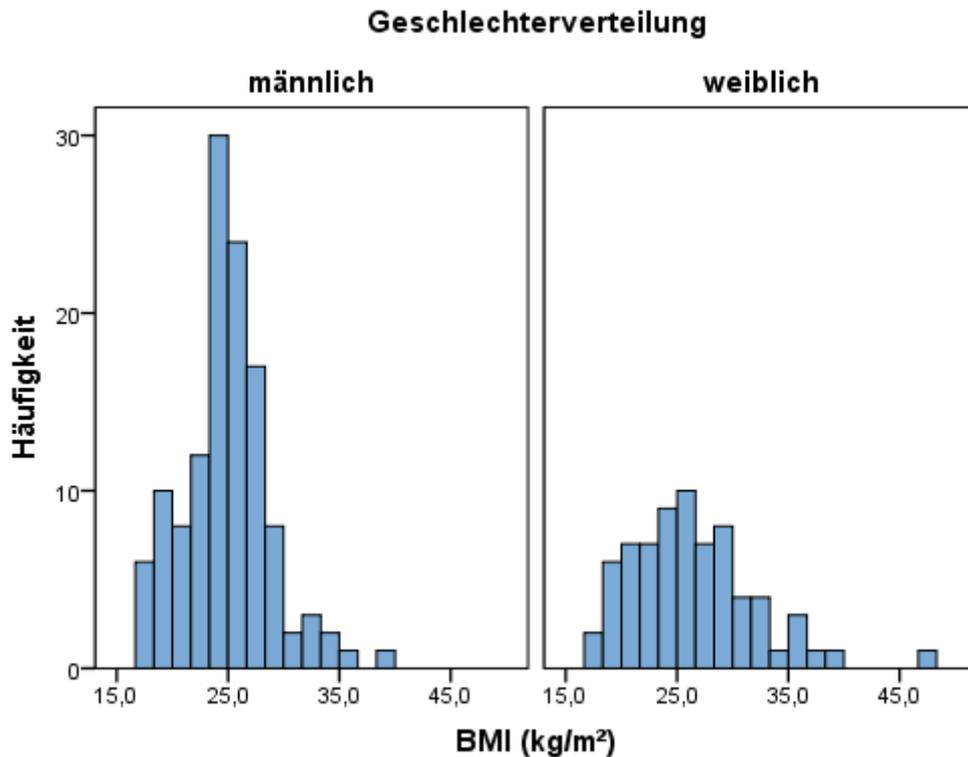


Abbildung 11: Verteilung der BMI-Werte im geschlechtsabhängigen Vergleich

In der Analyse der Laborwerte konnten bei folgenden Parametern signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten/-innen beobachtet werden: Hämatokrit, CRP bei Aufnahme, Kreatinin, LDH, Lipase, GOT und GPT. Meistens wiesen die Männer höhere Werte auf, nur bei der Lipase waren diese im Mittel deutlich niedriger (Tabelle 22).

Tabelle 22: Geschlechtsabhängiger Mittelwertvergleich und MWU-Test verschiedener Laborparameter

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	M	W	
Hämatokrit (%)	40,7 \pm 6,1	38,5 \pm 4,5	0,001
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	6,2 \pm 8,9	3,9 \pm 7,9	0,018
CRP max. (mg/dl)	9,5 \pm 11,3	8,1 \pm 11,0	0,154
Leukozyten (G/l)	11,8 \pm 4,6	11,7 \pm 5,5	0,765
Glukose venös (mg/dl)	139 \pm 54	134 \pm 41	0,993
Kalzium (mmol/l)	2,15 \pm 0,26	2,23 \pm 0,36	0,237
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,5 \pm 1,5	6,5 \pm 1,2	0,778
Harnstoff/BUN (mg/dl)	20,4 \pm 22,0	16,6 \pm 8,4	0,908
Kreatinin (mg/dl)	1,16 \pm 1,20	0,74 \pm 0,33	< 0,001
CK (U/l)	632 \pm 3428	239 \pm 923	0,615
LDH (U/l)	570 \pm 1804	397 \pm 194	0,005
Lipase bei Aufnahme (U/l)	2000 \pm 3378	3107 \pm 4241	0,005

Ergebnisse

Lipase max. (U/l)	2042 ± 3376	3142 ± 4221	0,004
GOT (U/l)	268 ± 1938	168 ± 219	0,016
GPT (U/l)	102 ± 256	160 ± 217	0,026
Bilirubin (mg/dl)	1,9 ± 4,7	1,3 ± 1,4	0,638
γ-GT (U/l)	274 ± 380	218 ± 229	0,377
aP (U/l)	146 ± 156	135 ± 109	0,594

Die empfundene Schmerzintensität erschien bei den Männern etwas höher, während die Frauen im Mittel erst später nach Schmerzbeginn im Krankenhaus vorstellig wurden. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

In der Liegedauer unterschieden sich Männer und Frauen nicht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Geschlechtsabhängiger Vergleich von Schmerzintensität, Schmerzdauer und Liegedauer

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (MWU-Test)
	M	W	
Schmerzintensität (0 - 10)	8,3 ± 1,4	7,8 ± 2,1	0,581
Dauer seit Schmerzbeginn (h)	9,8 ± 14,5	15,0 ± 21,3	0,116
Liegedauer (Tage)	8,2 ± 6,0	8,2 ± 5,6	0,666

Das männliche Geschlecht war jeweils häufiger von ICU-Aufenthalten, OV mit OE und dem Tod betroffen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Geschlechtsabhängiger Vergleich des Outcomes anhand seltener Endpunkte

Outcome-Parameter	M	W
ICU (n = 32)	22/127 (17,3 %)	10/75 (13,3 %)
OV mit OE (n = 13)	11/127 (8,7 %)	2/75 (2,7 %)
Tod (n = 9)	7/127 (5,5 %)	2/75 (2,7 %)

3.4 Ätiologie

Geschlechtsspezifisch zeigten sich deutliche Differenzen in der Verteilung der Ätiologien. Während bei den Männern klar die Alkohol-induzierte Genese dominierte, überwogen bei den Frauen relativ betrachtet biliäre, ERCP-bedingte, idiopathische und sonstige Ursachen (Tabelle 25, Abbildungen 12 - 13).

Ergebnisse

Tabelle 25: Geschlechtsabhängiger Vergleich zur Verteilung der Ätiologien

	Biliär	Alkohol	post-ERCP	Medikamente	idiopathisch	sonstige
Männer (n = 127)	29 (22,8 %)	59 (46,5 %)	6 (4,7 %)	6 (4,7 %)	14 (11,0 %)	13 (10,2 %)
Frauen (n = 75)	31 (41,3 %)	9 (12,0 %)	8 (10,7 %)	1 (1,3 %)	15 (20,0 %)	11 (14,7 %)

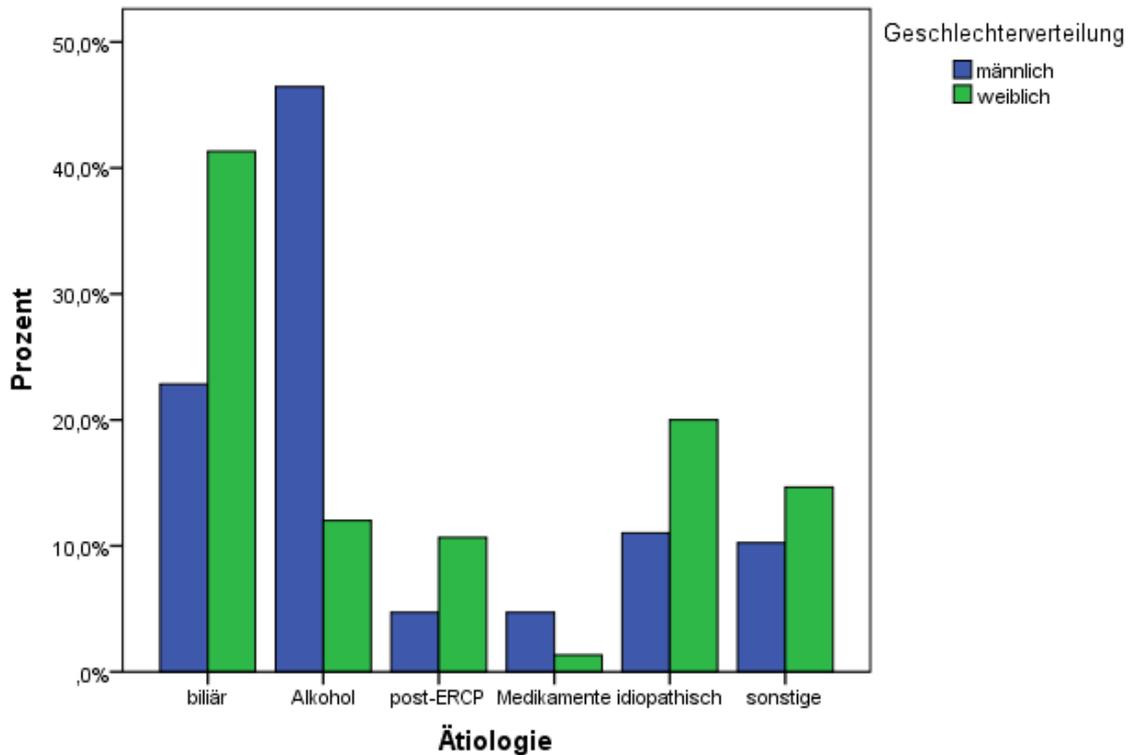


Abbildung 12: Geschlechtsabhängige Verteilung der Ätiologien

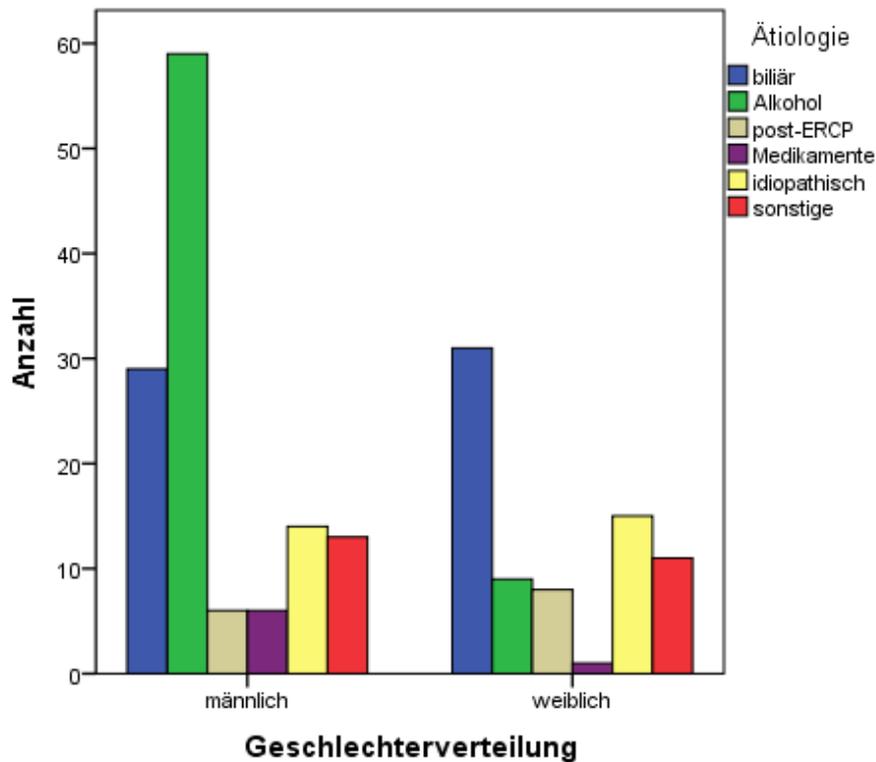


Abbildung 13: Ätiologieabhängiger Vergleich der Geschlechter

Tatsächlich war das männliche Geschlecht auch statistisch signifikant häufiger mit der Alkohol-induzierten AP assoziiert (Chi-Quadrat-Test: p -Wert $< 0,001$). Die Alkohol-induzierte AP außer Acht gelassen konnten keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in der Verteilung zwischen Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden ($p = 0,393$).

Es wurden auch Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen dem akuten Pankreatitisschub bereits eine CP zugrunde lag. Unter diesen war die Alkohol-induzierte AP deutlich häufiger anzutreffen als andere Genesen. Bei den akuten Fällen ohne chronische Komponente stand vor allem die biliäre AP im Vordergrund (Abbildung 14 und Abbildung 15).

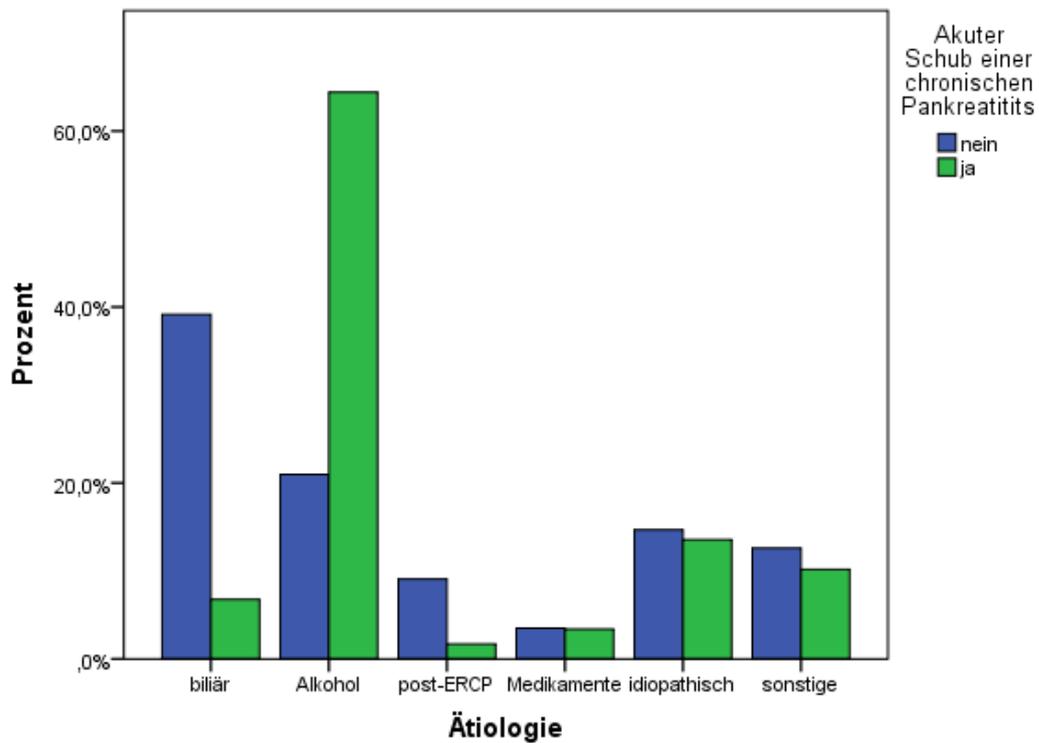


Abbildung 14: Verteilung der Ätiologien in Abhängigkeit einer zugrunde liegenden CP

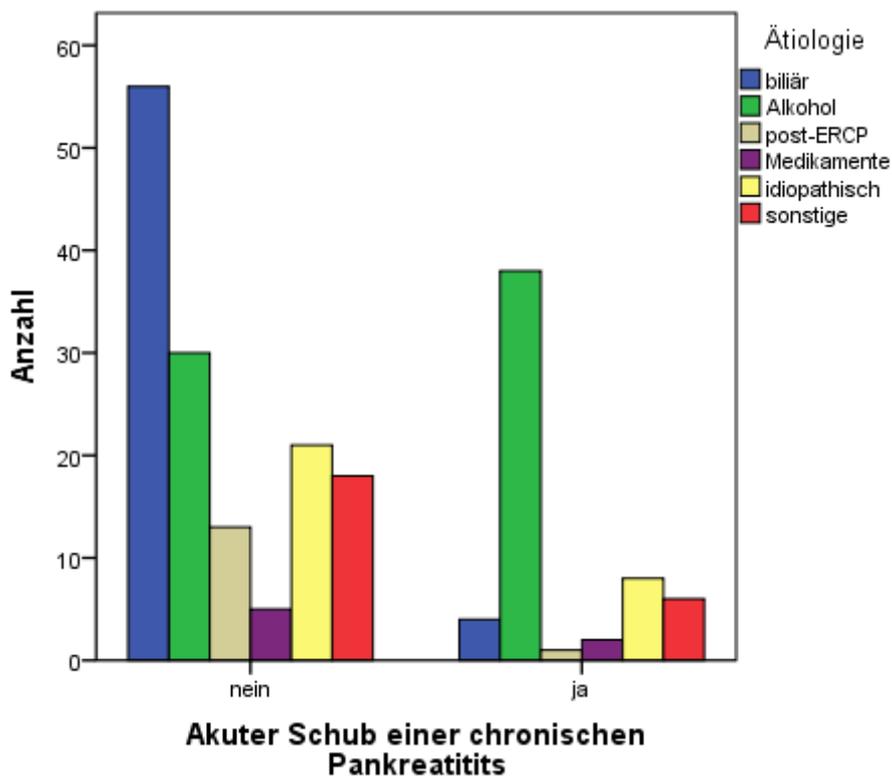


Abbildung 15: Ätiologieabhängige Verteilung von Patienten mit und ohne zugrunde liegender CP

Ergebnisse

In der Betrachtung der Verteilung der Ätiologien bezogen auf das Outcome fiel auf, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich in den Gruppen der biliären, alkohol-induzierten und idiopathischen APs Todesfälle zu verzeichnen waren. Bezogen auf das Auftreten von OVs mit OE und der Notwendigkeit einer ICU-Aufnahme kam es abgesehen von der Medikamenten-induzierten Gruppe, welche mit sieben Patienten die kleinste Gruppe darstellte, eher zu kleineren Abweichungen in der Verteilung (Tabelle 26, Abbildungen 16 - 18).

Tabelle 26: Verteilung der Outcome-Möglichkeiten ICU, OV mit OE und Tod auf die Ätiologie

Outcome-Parameter	Biliär	Alkohol	Post-ERCP	Medikamente	Idiopathisch	Sonstige
ICU	11/60 (18,3 %)	10/68 (14,7 %)	1/14 (7,1 %)	2/7 (28,6 %)	5/29 (17,2 %)	3/24 (12,5 %)
OV mit OE	5/60 (8,3 %)	4/68 (5,9 %)	1/14 (7,1 %)	0/7 (0 %)	2/29 (6,9 %)	1/24 (4,2 %)
Tod	4/60 (6,7 %)	4/68 (5,9 %)	0/14 (0 %)	0/7 (0 %)	1/29 (12 %)	0/24 (0 %)

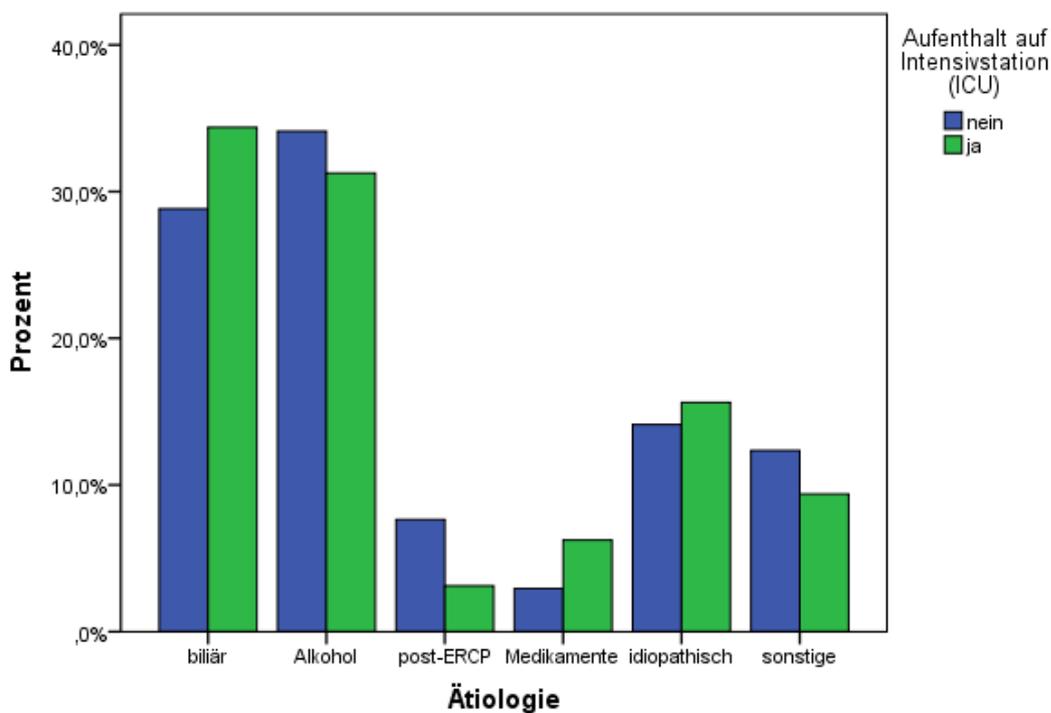


Abbildung 16: Verteilung der Ätiologien in Abhängigkeit von der Aufnahme auf eine Intensivstation

Ergebnisse

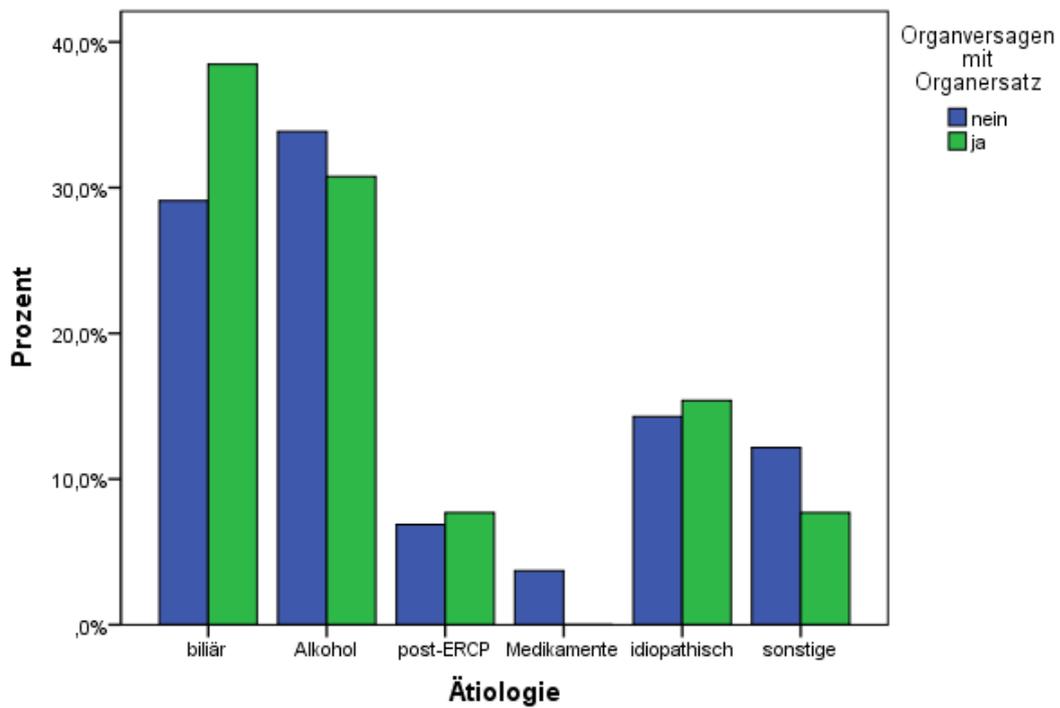


Abbildung 17: Verteilung der Ätiologien in Abhängigkeit vom Auftreten von OV's mit OE

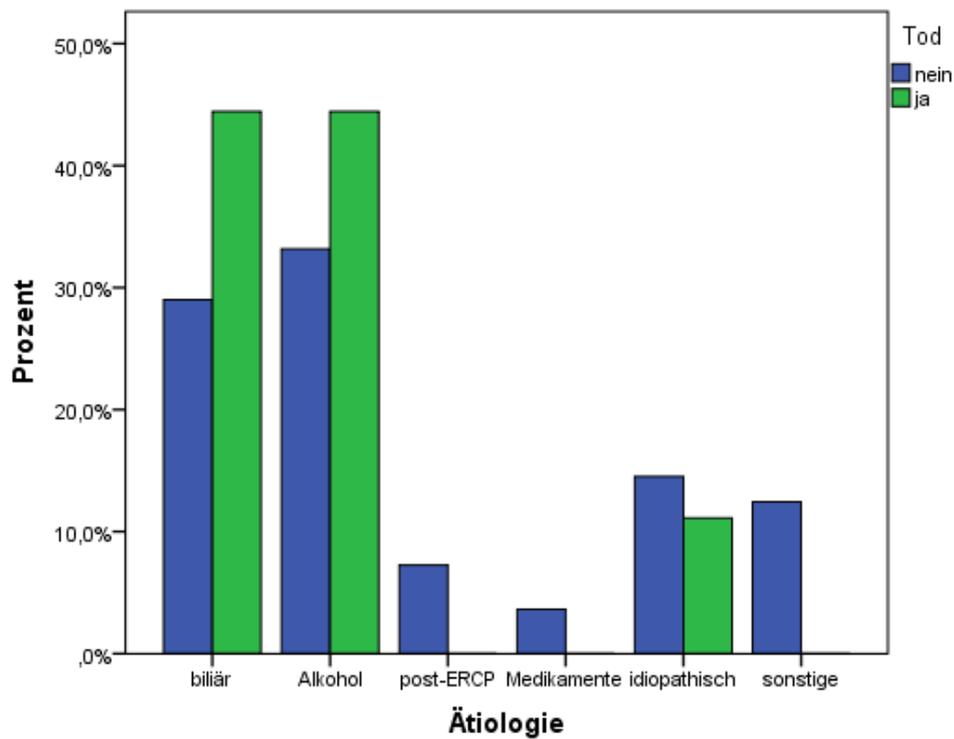


Abbildung 18: Verteilung der Ätiologien in Abhängigkeit vom Eintritt des Todes

Ergebnisse

Tabellen 27 - 29 stellen die verschiedenen Mittelwerte im ätiologischen Vergleich dar.

Tabelle 27: Allgemeine Patientencharakteristika im ätiologischen Mittelwertvergleich

Parameter	Biliär	Alkohol	Post-ERCP	Medikamente	Idiopathisch	Sonstige
Alter (Jahre)	57 ± 18	48 ± 13	50 ± 17	42 ± 15	50 ± 17	49 ± 18
Größe (cm)	170 ± 10	177 ± 8	174 ± 10	174 ± 1	171 ± 11	170 ± 13
Gewicht (kg)	77,2 ± 15,7	75,2 ± 13,3	73,7 ± 9,4	69,0 ± 8,5	78,3 ± 18,7	74,4 ± 14,7
BMI (kg/m ²)	26,6 ± 4,4	24,1 ± 4,2	24,5 ± 3,4	22,7 ± 2,6	27,0 ± 5,9	25,8 ± 4,8

Tabelle 28: Laborparameter im ätiologischen Mittelwertvergleich

Parameter	Biliär	Alkohol	Post-ERCP	Medikamente	Idiopathisch	Sonstige
Hämatokrit (%)	40,2 ± 5,9	40,6 ± 5,8	39,6 ± 5,0	40,5 ± 5,1	38,2 ± 5,6	38,6 ± 4,8
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	3,8 ± 7,7	6,8 ± 9,7	5,5 ± 6,0	3,9 ± 6,5	6,1 ± 9,6	4,7 ± 7,3
CRP max. (mg/dl)	8,2 ± 11,3	10,5 ± 11,9	14,4 ± 13,7	7,1 ± 14,4	7,0 ± 9,4	7,2 ± 8,9
Leukozyten (G/l)	11,52 ± 5,14	11,86 ± 4,37	11,22 ± 5,75	10,82 ± 6,26	11,66 ± 5,55	12,41 ± 4,70
Glukose venös (mg/dl)	136 ± 46	142 ± 59	118 ± 17	118 ± 14	139 ± 57	134 ± 31
Kalzium (mmol/l)	2,24 ± 0,35	2,11 ± 0,28	2,13 ± 0,24	2,21 ± 0,22	2,18 ± 0,25	2,23 ± 0,29
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,8 ± 1,3	6,5 ± 1,7	6,1 ± 1,2	6,9 ± 0,2	6,2 ± 1,6	6,3 ± 0,7
Harnstoff/BUN (mg/dl)	25,0 ± 27,6	15,7 ± 14,2	14,9 ± 5,7	23,7 ± 17,3	19,5 ± 15,0	15,7 ± 4,9
Kreatinin (mg/dl)	1,08 ± 0,92	1,01 ± 1,17	0,78 ± 0,22	0,87 ± 0,28	1,03 ± 1,04	0,92 ± 0,97
CK (U/l)	140 ± 169	546 ± 1953	148 ± 87	99 ± 73	1712 ± 6995	93 ± 35
LDH (U/l)	406 ± 256	382 ± 452	580 ± 505	480 ± 683	1091 ± 3524	306 ± 121
Lipase bei Aufnahme (U/l)	3317 ± 3583	1335 ± 3067	3321 ± 3572	2834 ± 1434	3455 ± 5930	1303 ± 1752
Lipase max. (U/l)	3316 ± 3545	1374 ± 3105	3320 ± 3573	2862 ± 1416	3494 ± 5911	1363 ± 1750
GOT (U/l)	220 ± 208	93 ± 150	120 ± 203	74 ± 107	808 ± 4064	35 ± 26
GPT (U/l)	232 ± 233	50 ± 51	167 ± 210	27 ± 13	141 ± 508	27 ± 26
Bilirubin (mg/dl)	3,2 ± 6,6	1,2 ± 1,6	1,4 ± 1,5	0,6 ± 0,5	0,9 ± 0,7	0,6 ± 0,3

Ergebnisse

γ-GT (U/l)	390 ± 363	265 ± 386	313 ± 264	126 ± 108	104 ± 146	40 ± 27
aP (U/l)	194 ± 179	110 ± 47	238 ± 236	199 ± 298	86 ± 36	85 ± 24

Tabelle 29: Schmerzintensität, Schmerzdauer und Liegedauer im ätiologischen Mittelwertvergleich

Parameter	Biliär	Alkohol	Post-ERCP	Medikamente	Idiopathisch	Sonstige
Schmerzintensität (1 - 10)	7,70 ± 2,0	8,4 ± 1,3	6,0	9,3 ± 0,6	8,4 ± 1,4	7,8 ± 2,3
Dauer seit Schmerzbeginn (h)	9 ± 9,7	14,3 ± 22,3	-	7,0 ± 7,7	13 ± 20	9,4 ± 11,5
Liegedauer (Tage)	8,4 ± 5,7	7,8 ± 5,8	9,4 ± 5,6	8,1 ± 7,8	9 ± 6,9	7,0 ± 5,9

Richtet man das besondere Augenmerk auf die beiden häufigsten Ätiologien biliär und Alkohol-induziert, zeigt sich, dass die biliäre Gruppe im Durchschnitt signifikant älter, kleiner und adipöser (vgl. BMI) war. Das CRP bei Aufnahme fiel geringer aus, nicht jedoch das maximale CRP im Verlauf, wo keine Unterschiede signifikant waren. Dagegen bot sowohl die Lipase bei Aufnahme als auch die maximale Lipase im Verlauf biliär signifikant höhere Werte als Alkohol-induziert. Die biliäre Genese führte erwartungsgemäß zu höheren Leber- und Cholestasewerten (Tabelle 30).

Tabelle 30: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Ätiologien biliär und Alkohol-induziert

Parameter	Mittelwert ± SD biliär	Mittelwert ± SD Alkohol-induziert	p-Wert (MWU-Test)
Alter (Jahre)	57 ± 18	48 ± 13	0,001
Größe (cm)	170 ± 10	177 ± 8	< 0,001
Gewicht (kg)	77,2 ± 15,7	75,2 ± 13,3	0,523
BMI (kg/m²)	26,6 ± 4,4	24,1 ± 4,2	0,003
Schmerzintensität (1 - 10)	7,70 ± 2,0	8,4 ± 1,3	0,280
Dauer seit Schmerzbeginn (h)	9 ± 9,7	14,3 ± 22,3	0,775
Liegedauer (Tage)	8,4 ± 5,7	7,8 ± 5,8	0,382
Hämatokrit (%)	40,2 ± 5,9	40,6 ± 5,8	0,975
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	3,8 ± 7,7	6,8 ± 9,7	0,025
CRP max. (mg/dl)	8,2 ± 11,3	10,5 ± 11,9	0,125
Leukozyten (G/l)	11,52 ± 5,14	11,86 ± 4,37	0,815
Glukose venös (mg/dl)	136 ± 46	142 ± 59	0,876
Kalzium (mmol/l)	2,24 ± 0,35	2,11 ± 0,28	0,167
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,8 ± 1,3	6,5 ± 1,7	0,857
Harnstoff/BUN (mg/dl)	25,0 ± 27,6	15,7 ± 14,2	0,002
Kreatinin (mg/dl)	1,08 ± 0,92	1,01 ± 1,17	0,066

Ergebnisse

CK (U/l)	140 ± 169	546 ± 1953	0,641
LDH (U/l)	406 ± 256	382 ± 452	0,082
Lipase bei Aufnahme (U/l)	3317 ± 3583	1335 ± 3067	0,001
Lipase max. (U/l)	3316 ± 3545	1374 ± 3105	< 0,001
GOT (U/l)	220 ± 208	93 ± 150	< 0,001
GPT (U/l)	232 ± 233	50 ± 51	< 0,001
Bilirubin (mg/dl)	3,2 ± 6,6	1,2 ± 1,6	< 0,001
γ-GT (U/l)	390 ± 363	265 ± 386	0,007
aP (U/l)	194 ± 179	110 ± 47	0,014

3.5 Akuter Schub einer chronischen Pankreatitis

In 59 von 202 Erkrankungsfällen (29,2 %) lag zum Zeitpunkt der AP bereits eine chronische Entzündung des Pankreas vor. In der Subgruppenanalyse wurden diese Fälle zu einem Kollektiv zusammengeführt. 84,7 % (50/59) davon entfielen auf Männer, mehr als fünfmal so viel wie auf Frauen (15,3 %; 9/59). Ätiologisch war die AP bei CP mit Abstand am häufigsten auf Alkohol zurückzuführen (64,4 %; 38/59), verglichen mit dem Gesamtkollektiv fast doppelt so oft (33,7 %; 68/202). Bezogen auf das Outcome lässt sich festhalten, dass es weder zu Todesfällen noch OV's mit OE kam. Nur fünf von 58 Patienten (8,5 %) mussten vorübergehend auf der Intensivstation betreut werden. In der Gruppe der Patienten ohne CP betrug der Anteil 18,9 %.

Die verbleibenden Fälle, bei denen keine chronische Komponente festgestellt wurde, bildeten ebenfalls ein Kollektiv. Der angestellte Mittelwertvergleich beider Gruppen ist in den Tabellen 31 - 33 abgebildet.

Die CP-Gruppe war signifikant jünger, größer, leichter und hatte folgerichtig geringere BMI-Werte vorzuweisen.

Tabelle 31: Vergleich von allgemeinen Patientencharakteristika mit und ohne zugrunde liegender CP

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (t-Test)
	Nur AP	Mit CP	
Alter (Jahre)	52 ± 18	48 ± 13	0,047
Größe (cm)	172 ± 10	176 ± 9	0,005
Gewicht (kg)	77,2 ± 15,9	72,4 ± 10,7	0,016
BMI (kg/m²)	26,1 ± 4,8	23,6 ± 3,7	< 0,001

Ergebnisse

In der CP-Gruppe traten signifikant niedrigere Nierenretentionswerte wie auch geringere Leberwerte auf. Ebenso die Lipase zeigte sich weniger erhöht.

Tabelle 32: Vergleich von Laborwerten mit und ohne zugrunde liegender CP

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Nur AP	Mit CP	
Hämatokrit (%)	39,9 \pm 5,8	39,8 \pm 5,2	0,694
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	4,8 \pm 8,4	6,9 \pm 9,1	0,054
CRP max. (mg/dl)	9,2 \pm 11,3	8,6 \pm 11,0	0,920
Leukozyten (G/l)	11,9 \pm 5,2	11,2 \pm 4,3	0,265
Glukose venös (mg/dl)	132 \pm 43	148 \pm 63	0,344
Kalzium (mmol/l)	2,17 \pm 0,33	2,19 \pm 0,20	0,760
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,2 \pm 1,5	7,1 \pm 1,0	0,026
Harnstoff/BUN (mg/dl)	19,8 \pm 13,7	17,4 \pm 26,9	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,0 \pm 0,9	0,9 \pm 1,2	0,010
CK (U/l)	664 \pm 3409	128 \pm 176	0,127
LDH (U/l)	608 \pm 1706	267 \pm 94	0,006
Lipase bei Aufnahme (U/l)	2893 \pm 4085	1246 \pm 2437	< 0,001
Lipase max. (U/l)	2919 \pm 4070	1305 \pm 2447	< 0,001
GOT (U/l)	307 \pm 1844	50 \pm 64	< 0,001
GPT (U/l)	155 \pm 282	42 \pm 75	< 0,001
Bilirubin (mg/dl)	2,0 \pm 4,5	0,8 \pm 0,8	< 0,001
γ -GT (U/l)	293 \pm 366	142 \pm 177	0,003
aP (U/l)	155 \pm 160	109 \pm 58	0,333

Bezüglich der Schmerzen und der Liegedauer ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Tabelle 33: Vergleich von Schmerzintensität, Schmerzdauer und Liegedauer

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Nur AP	Mit CP	
Schmerzintensität (1 - 10)	8,0 \pm 1,8	8,5 \pm 1,4	0,321
Dauer von Schmerzbeginn (h)	11,0 \pm 17,1	13,3 \pm 17,7	0,324
Liegedauer (Tage)	8,5 \pm 6,4	7,4 \pm 4,3	0,568

3.6 Schmerzen

Intensität

Die meisten Befragten schilderten mit 8 bis 10 (Median 8) hohe Werte auf der NRS, was sehr starken Schmerzen entspricht (Abbildung 19).

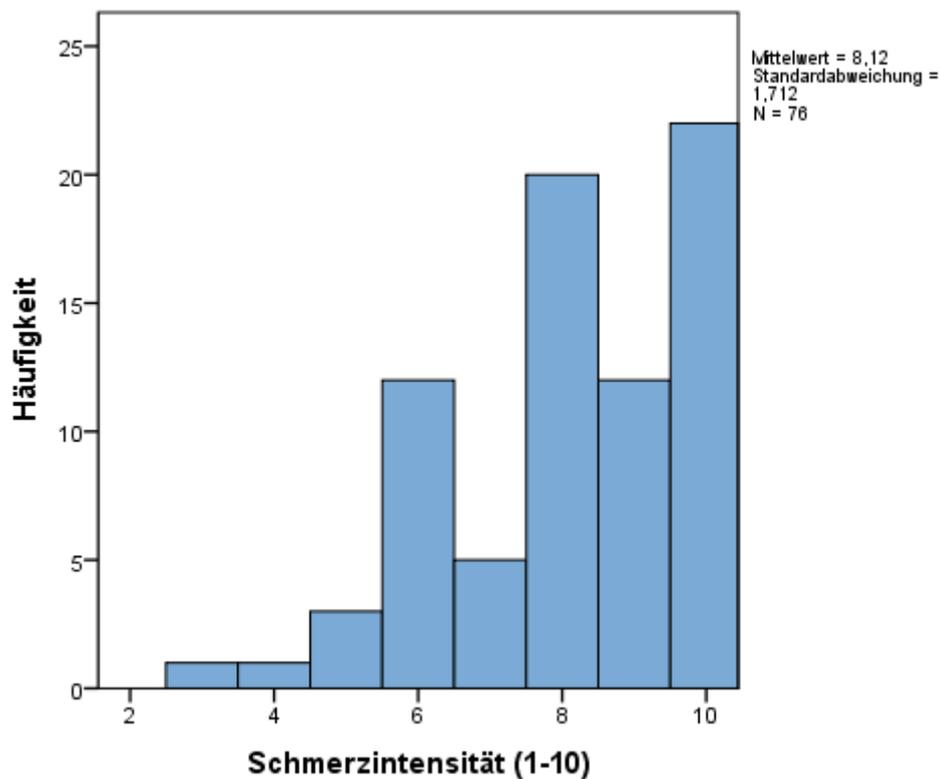


Abbildung 19: Verteilung der Schmerzintensitäten

Die Intensität der Schmerzen konnte mit mehreren Faktoren statistisch signifikant assoziiert werden. Den höchsten R-Wert lieferten dabei die Leukozyten. Auch konnten starke Schmerzen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Aufnahme auf die Intensivstation in Verbindung gebracht werden und korrelierten mit höheren Werten der Scores BISAP und Ranson 1 (Tabelle 34).

Tabelle 34: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich der Schmerzintensität

Parameter	p-Wert	R-Wert
Gewicht	0,022	0,263
Schmerzdauer	0,672	0,062
Leukozyten	< 0,001	0,442
Glukose	0,024	0,281
LDH	0,035	0,323
ICU	0,001	0,368
BISAP	0,009	0,299
Ranson 1	0,028	0,253

Dauer

Bei der Dauer zwischen Schmerzbeginn und Krankenhausaufnahme wurden divergierende Angaben verzeichnet. Bei der Mehrheit der Patienten kam es innerhalb der ersten Stunden nach Schmerzbeginn (Median 5 h) zur Klinikaufnahme. Eher in Einzelfällen kam es zu Verzögerungen von bis zu mehreren Tagen (Abbildung 20).

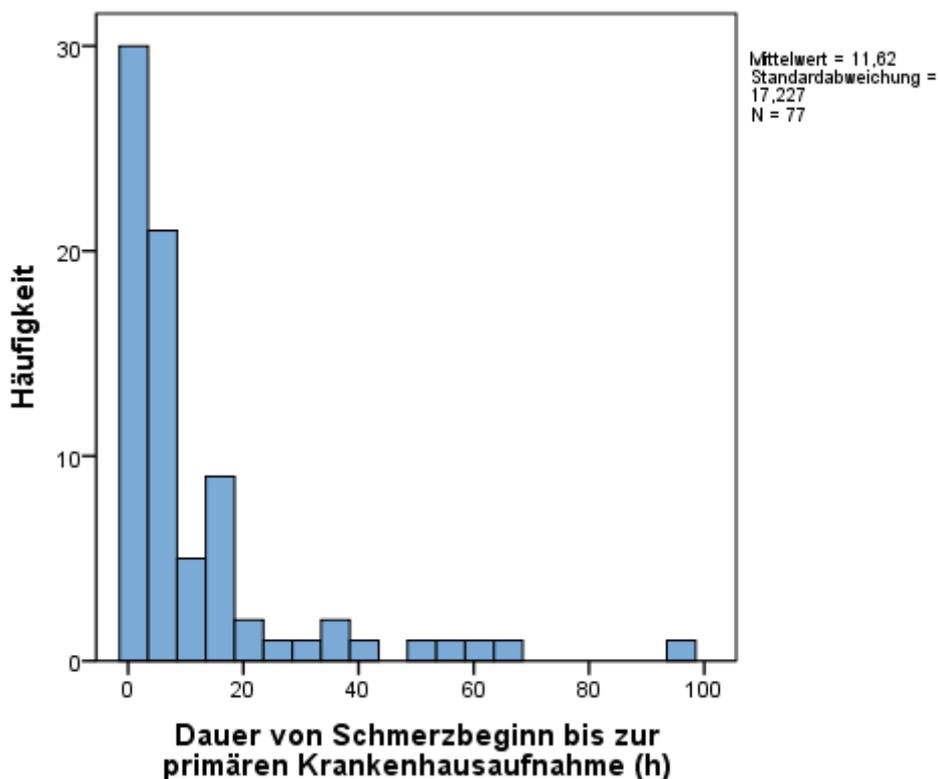


Abbildung 20: Verteilung der Zeitspannen seit Schmerzbeginn

In der univariaten Korrelationsanalyse konnte demonstriert werden, dass höhere CRP-Werte gemessen wurden, wenn mehr Zeit bis zur Aufnahme verstrich (Tabelle 35).

Tabelle 35: Univariante Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich der Dauer von Schmerzbeginn bis zur Krankenhausaufnahme

Parameter	p-Wert	R-Wert
CRP bei Aufnahme	< 0,001	0,500
CRP max.	< 0,001	0,503
Ranson 1	0,021	0,263
Ranson gesamt	0,038	0,237

3.7 Scoring-Systeme

In den folgenden Abbildungen 21 - 26 sind die Verteilungsmuster der prädiktiven Scoring-Systeme APACHE II, BISAP und Ranson (1, 2 und gesamt) abgebildet.

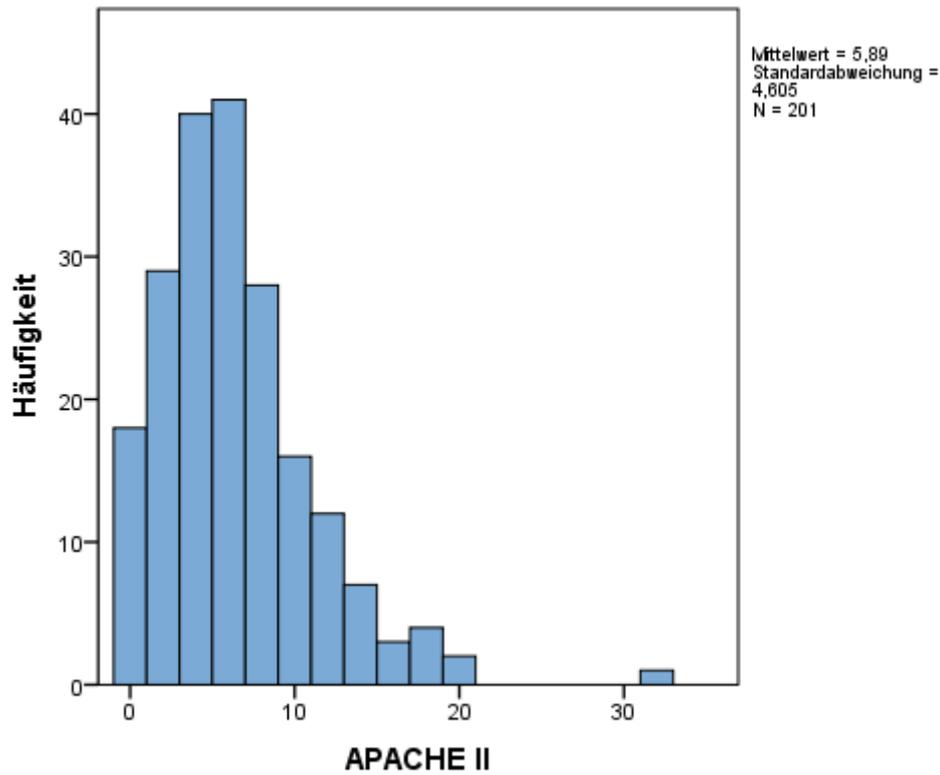


Abbildung 21: Verteilung der APACHE II-Score-Werte

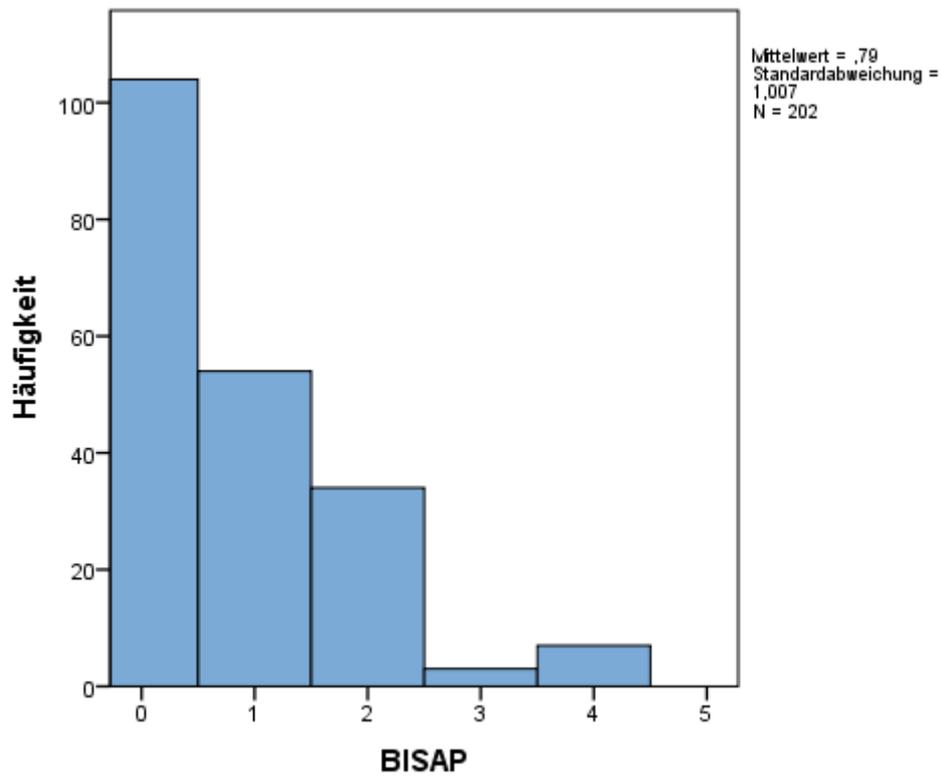


Abbildung 22: Verteilung der BISAP-Score-Werte

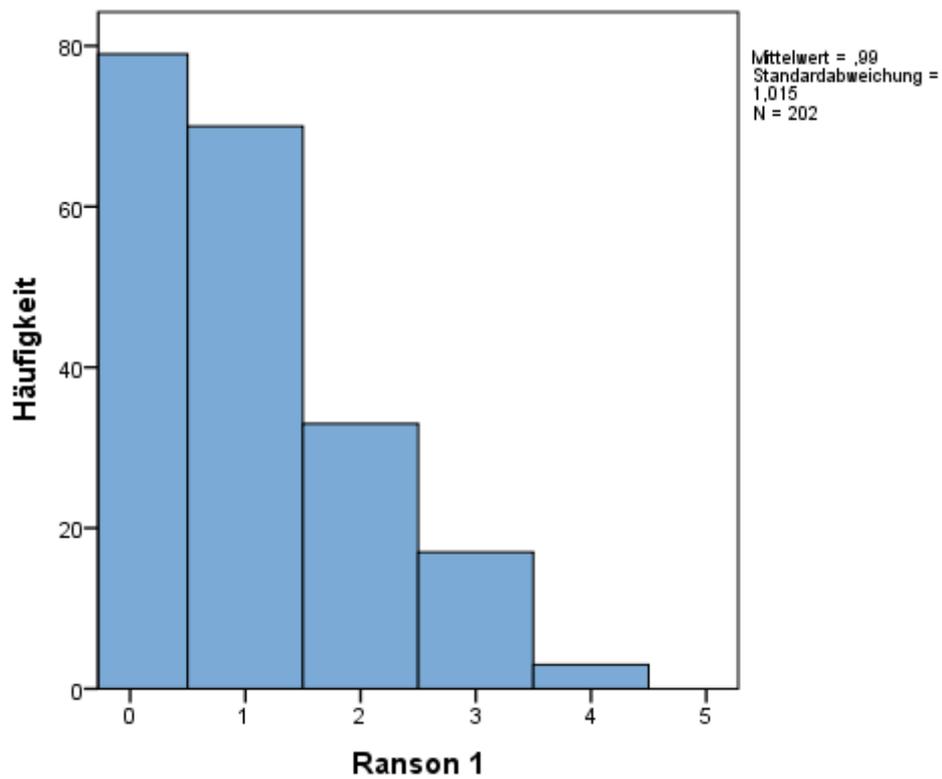


Abbildung 23: Verteilung der Ranson 1-Score-Werte

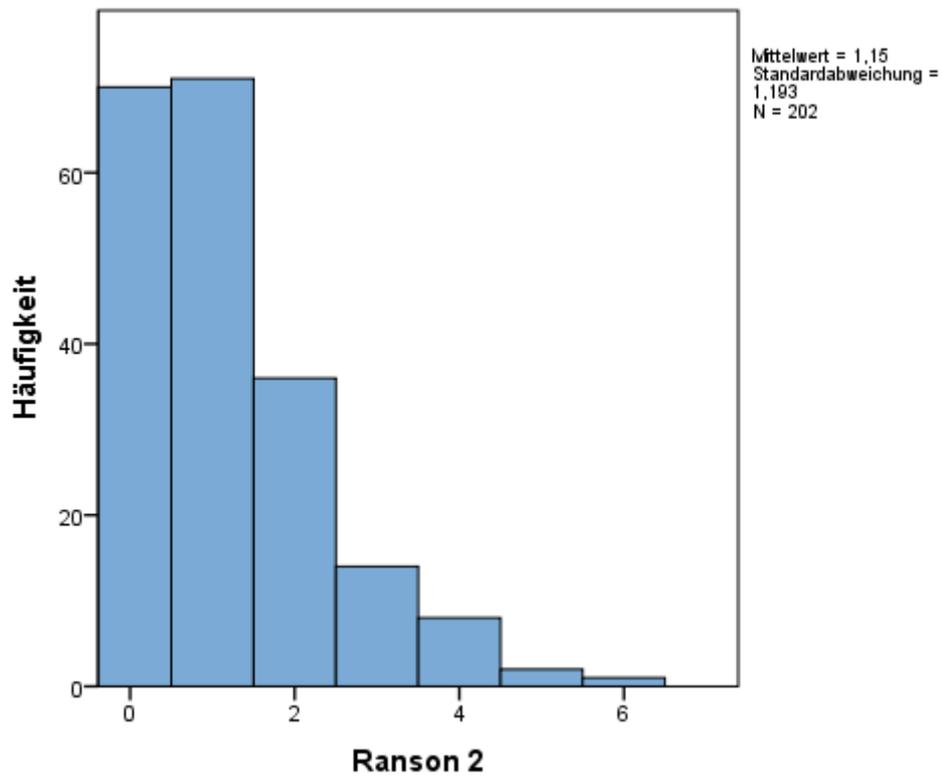


Abbildung 24: Verteilung der Ranson 2-Score-Werte

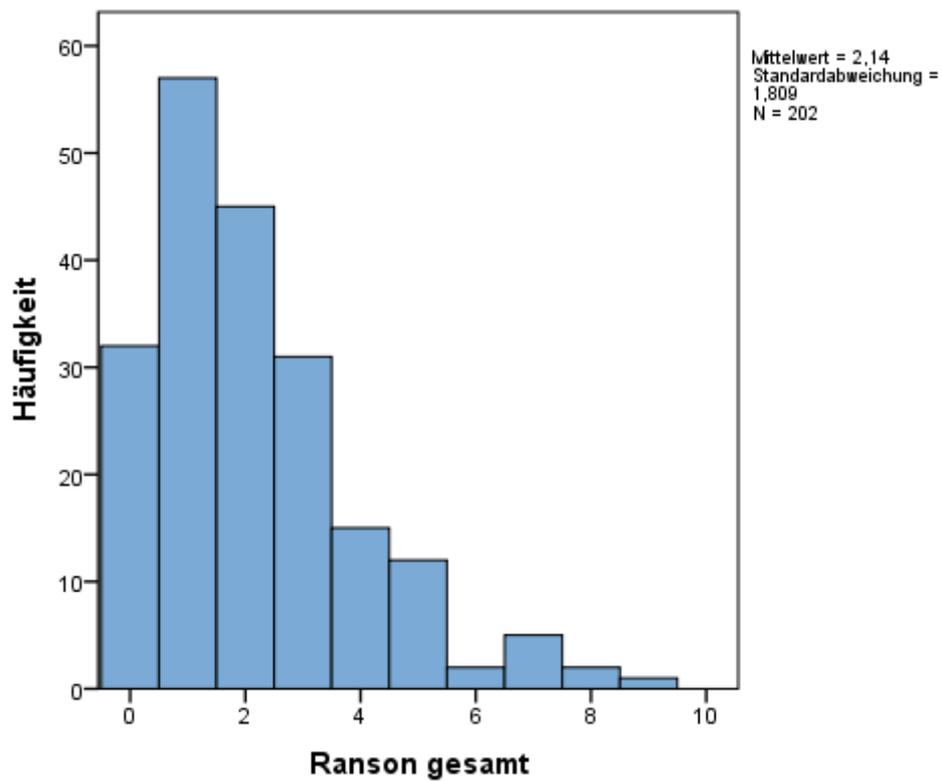


Abbildung 25: Verteilung der Ranson gesamt-Score-Werte

Ergebnisse

In der Vergangenheit wurden in der Literatur sowohl ein APACHE II-Wert ab 8 als auch ein Ranson-Score ab 3 als Indikator für eine schwere AP gesehen [BANKS 2006]. In der vorliegenden Arbeit wiesen 27,9 % der Patienten einen APACHE II-Wert ≥ 8 auf. 33,7 % hatten einen Ranson gesamt-Score ≥ 3 . Ein BISAP-Score von ebenfalls ≥ 3 Punkten ist mit einer erheblich gesteigerten Mortalität assoziiert [WU 2008]. In dieser Studie lag bei 5,0 % der Patienten ein solcher Wert vor (Tabelle 36).

Tabelle 36: Grenzwertverteilungen der Scoring-Systeme

	Ja	Nein
APACHE II ≥ 8	56/201 (27,9 %)	145/201 (71,8 %)
Ranson gesamt ≥ 3	68/202 (33,7 %)	134/202 (66,3 %)
BISAP ≥ 3	10/202 (5,0 %)	192/202 (95,0 %)

Bei den Männern konnten im Durchschnitt leicht höhere Werte des APACHE II und des BISAP verzeichnet werden. Die Frauen wiesen bei den Ranson-Scores etwas höhere Werte auf. Keinem der Ergebnisse konnte Signifikanz nachgewiesen werden (Tabelle 37).

Tabelle 37: Vergleich der Geschlechter bezüglich der Scoring-Systeme

Parameter	Mittelwert \pm SD M	Mittelwert \pm SD W	p-Wert (MWU-Test)
APACHE II	6,37 \pm 4,91	5,07 \pm 3,95	0,053
BISAP	0,81 \pm 1,05	0,75 \pm 0,95	0,802
Ranson 1	0,87 \pm 0,93	1,17 \pm 1,12	0,082
Ranson 2	1,15 \pm 1,20	1,16 \pm 1,19	0,894
Ranson gesamt	2,02 \pm 1,76	2,33 \pm 1,89	0,240

Verteilt auf die Ätiologien traten bei den prognostischen Scores die Werte für Ranson und BISAP in der biliären Gruppe im Vergleich als erhöht hervor, nicht jedoch der APACHE II (Tabelle 38 - 39).

Ergebnisse

Tabelle 38: Score-Werte im ätiologischen Mittelwertvergleich

Parameter	Biliär	Alkohol	Post-ERCP	Medikamente	Idiopathisch	Sonstige
APACHE II	6,12 ± 4,61	6,12 ± 4,74	4,86 ± 3,16	6,57 ± 5,03	5,28 ± 4,47	5,79 ± 5,23
BISAP	1,02 ± 1,20	0,54 ± 0,78	0,71 ± 0,91	0,86 ± 1,46	1,00 ± 1,04	0,67 ± 0,82
Ranson 1	1,42 ± 1,06	0,78 ± 0,90	0,71 ± 0,83	0,57 ± 1,13	0,86 ± 1,06	0,92 ± 0,97
Ranson 2	1,30 ± 1,15	1,01 ± 1,23	1,43 ± 1,16	1,43 ± 1,51	1,00 ± 1,23	1,13 ± 1,12
Ranson gesamt	2,72 ± 1,84	1,79 ± 1,73	2,14 ± 1,41	2,0 ± 2,58	1,86 ± 2,05	2,04 ± 1,37

Tabelle 39: Vergleich der biliären und der Alkohol-assoziierten Gruppe bezüglich der Scoring-Systeme

Parameter	Mittelwert ± SD biliär	Mittelwert ± SD Alkohol-induziert	p-Wert (MWU-Test)
BISAP	1,02 ± 1,20	0,54 ± 0,78	0,024
Ranson 1	1,42 ± 1,06	0,78 ± 0,90	< 0,001
Ranson 2	1,30 ± 1,15	1,01 ± 1,23	0,071
Ranson gesamt	2,72 ± 1,84	1,79 ± 1,73	0,001

Die Gruppe mit CP lieferte durchwegs niedrigere Score-Werte. Bis auf beim APACHE II konnte jeweils Signifikanz nachgewiesen werden (Tabelle 40).

Tabelle 40: Vergleich der Gruppen mit und ohne CP bezüglich der Scoring-Systeme

Parameter	Mittelwert ± SD nur AP	Mittelwert ± SD mit CP	p-Wert (MWU-Test)
APACHE II	6,08 ± 4,89	5,41 ± 3,81	0,634
BISAP	0,91 ± 1,08	0,49 ± 0,73	0,038
Ranson 1	1,12 ± 1,05	0,66 ± 0,84	0,003
Ranson 2	1,30 ± 1,24	0,80 ± 1,00	0,004
Ranson gesamt	2,42 ± 1,87	1,46 ± 1,47	< 0,001

3.8 Outcome und Prädiktoren

3.8.1 Liegedauer

Abbildung 26 stellt die verschiedenen Gesamtverweildauern im Krankenhaus grafisch dar. Der Großteil der Patienten konnte in weniger als 10 Tagen wieder entlassen werden, während Einzelfälle über 30 Tage stationär bleiben mussten.

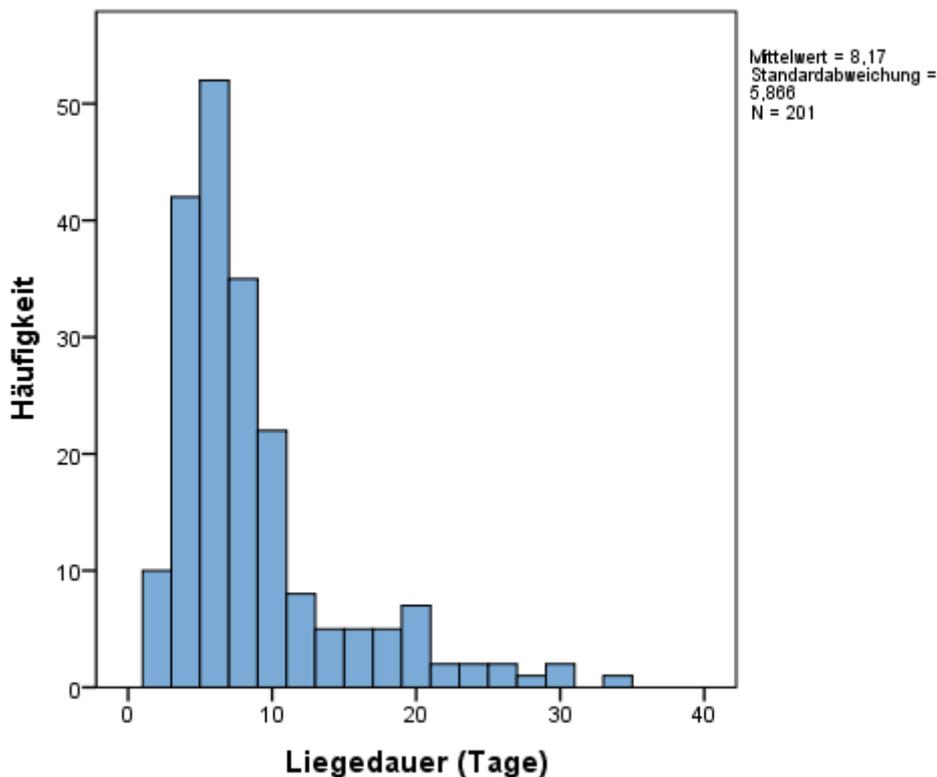


Abbildung 26: Verteilung der Gesamtliegezeiten

Mithilfe der Spearman-Korrelation konnten eine Reihe Assoziationen detektiert werden. Am deutlichsten waren hohe CRP- und BISAP-Score-Werte sowie ein Intensivaufenthalt mit längeren Liegezeiten assoziiert. Fortgeschrittenes Alter, hohe LDH- und APACHE II-Score-Werte, das Vorliegen von zwei oder mehr SIRS-Kriterien wie auch ein niedriges Kalzium verlängerten ebenfalls signifikant die Gesamtliegedauer (Tabelle 41).

Tabelle 41: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich der Gesamtliegedauer

Parameter	p-Wert	R-Wert
Alter	< 0,001	0,261
Größe	0,005	-0,199
Leukozyten	0,040	0,145

Ergebnisse

SIRS	< 0,001	0,307
ICU	< 0,001	0,351
CRP bei Aufnahme	0,001	0,248
CRP max.	< 0,001	0,450
Kalzium	0,010	-0,212
LDH	0,003	0,267
APACHE II	< 0,001	0,303
BISAP	< 0,001	0,380
Ranson 1	0,002	0,216
Ranson 2	< 0,001	0,408
Ranson gesamt	< 0,001	0,403

Abbildung 27 zeigt isoliert die Zeiten, die die ICU-Patienten auf der Intensivstation verweilen mussten.

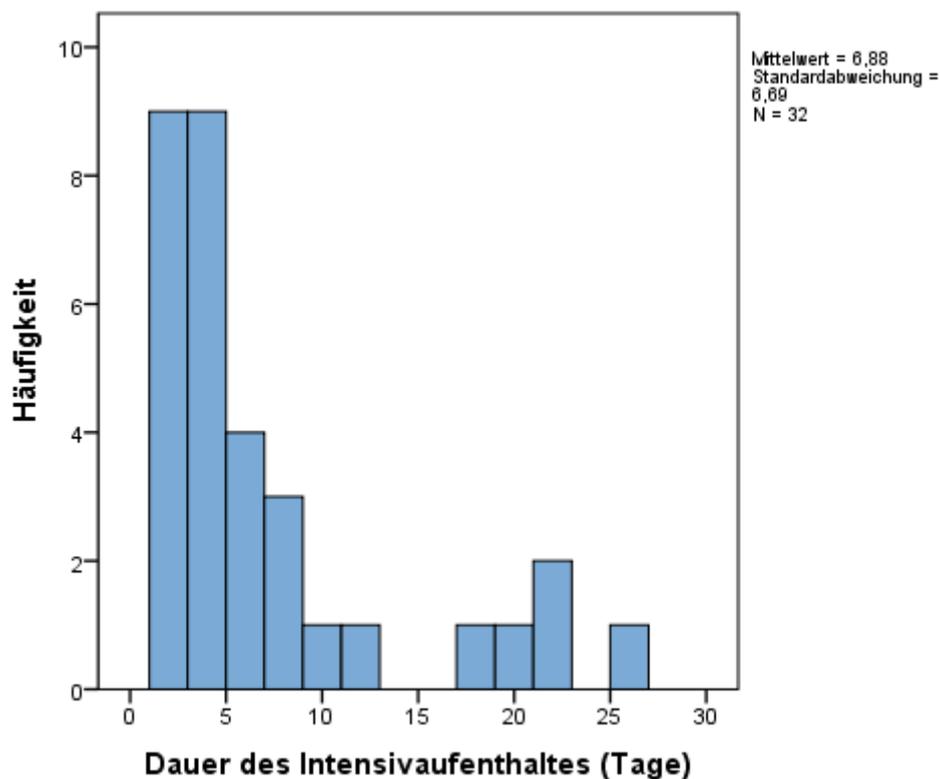


Abbildung 27: Verteilung der Liegezeiten auf ICU

Ergebnisse

Die univariate Analyse brachte zahlreiche signifikante Korrelationen zum Vorschein. Am stärksten assoziiert waren verlängerte Liegezeiten mit Ereignissen wie OV's, SIRS, dem Tod, hohen Scores bei APACHE II, BISAP und Ranson wie auch laborchemischen Parametern wie CRP, Gesamteiweiß oder Kalzium (Tabelle 42).

Tabelle 42: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich der Liegedauer auf einer Intensivstation

Parameter	p-Wert	R-Wert
Alter	0,010	0,181
Gewicht	0,007	0,190
BMI	0,005	0,199
Schmerzintensität	0,001	0,368
AP bei CP	0,055	-0,135
Liegedauer	< 0,001	0,374
SIRS	< 0,001	0,300
OV mit OE	< 0,001	0,577
Anzahl der OV's mit OE	< 0,001	0,579
Tod	< 0,001	0,513
Leukozyten	0,006	0,193
Hämatokrit	0,020	-0,163
CRP bei Aufnahme	< 0,001	0,318
CRP max.	< 0,001	0,425
Dauer bis CRP max.	< 0,001	0,386
Glukose	0,039	0,159
Kalzium	< 0,001	-0,422
Eiweiß gesamt	< 0,001	-0,557
Kreatinin	0,011	0,179
Harnstoff/BUN	0,002	0,242
LDH	< 0,001	0,323
GOT	< 0,001	0,276
GPT	0,045	0,147
Bilirubin	0,002	0,222
γ-GT	0,005	0,209
aP	0,038	0,152
APACHE II	< 0,001	0,502
BISAP	< 0,001	0,433
Ranson 1	< 0,001	0,346
Ranson 2	< 0,001	0,513
Ranson gesamt	< 0,001	0,533

ROC-AUC-Analysen bezüglich der Gesamtliegedauer

Zur Analyse möglicher Prädiktoren wurden ROC-AUC-Kurven erstellt. Es wurde dabei ein Cut-Off von 21 Tagen verwendet, was bedeutet, dass die Berechnungen darauf ausgelegt wurden eine Liegezeit > 3 Wochen vorherzusagen.

Überzeugen konnten die Scoring-Systeme mit Ausnahme des Ranson 1. APACHE II, BISAP, Ranson 2 und Ranson gesamt wiesen mit 0,804, 0,812, 0,838 und 0,817 hohe AUC-Werte auf. Bei einem Cut-Off von 2 Punkten ergaben sich für den Ranson 2-Score eine Sensitivität von 77,8 % und eine Spezifität von 71,9 %, für den Ranson gesamt-Score ab 3 Punkten Werte von 88,9 % und 68,7 %. Bei den Einzelparametern war lediglich Harnstoff/BUN signifikant (AUC: 0,783). Bei einem Cut-Off von 22 mg/dl ergaben sich eine Sensitivität von 77,8 % und eine Spezifität von 80,4 %. Die weiteren Parameter scheiterten als Prädiktor am Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

Abbildungen 28 - 33 zeigen ROC-Kurven der untersuchten Parameter zur Prädiktion einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen. Tabelle 43 bildet die dazugehörigen Größen AUC, p-Wert, Cut-Off, Sensitivität, Spezifität und Youden-Index ab.

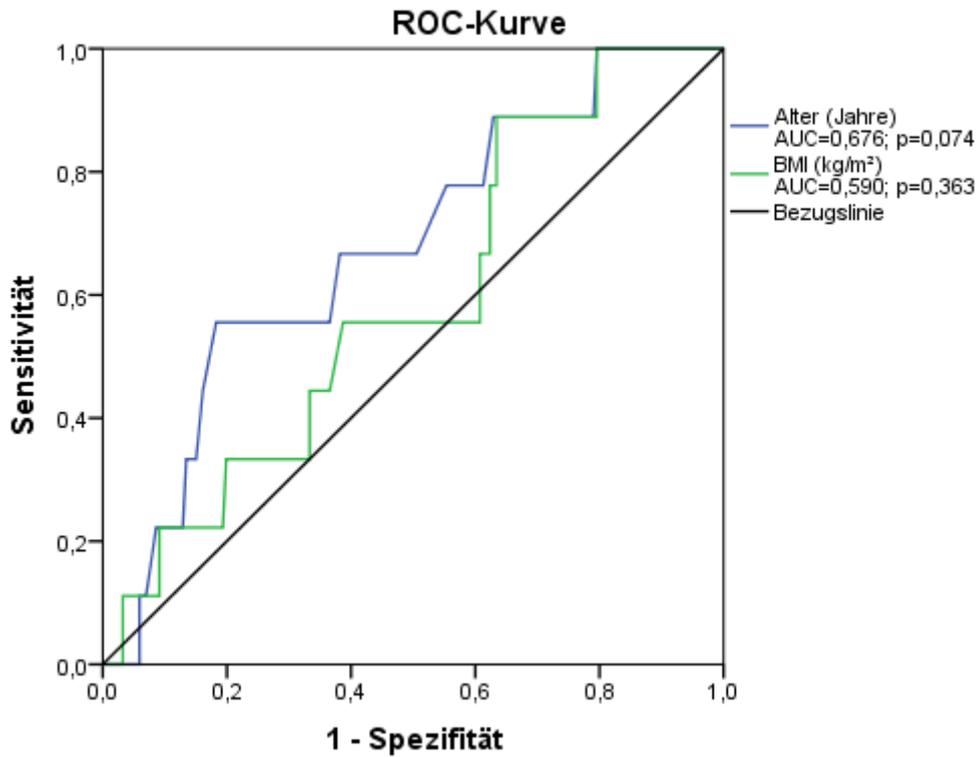


Abbildung 28: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer >3 Wochen durch Alter und BMI

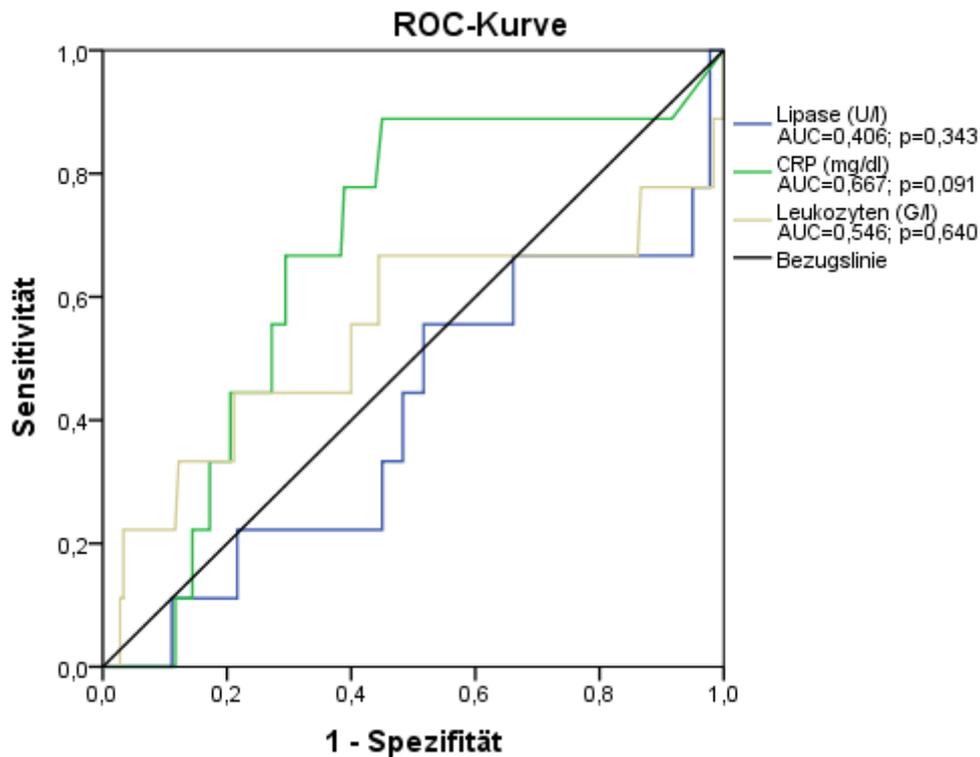


Abbildung 29: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch Lipase, CRP und Leukozyten

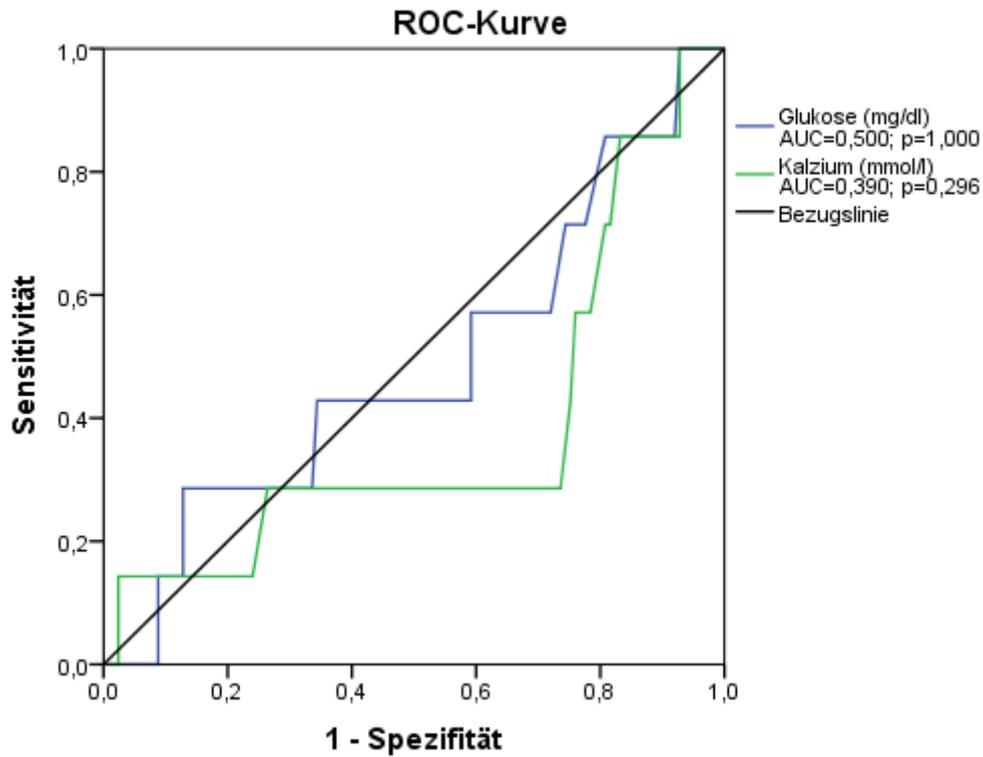


Abbildung 30: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch Glukose und Kalzium

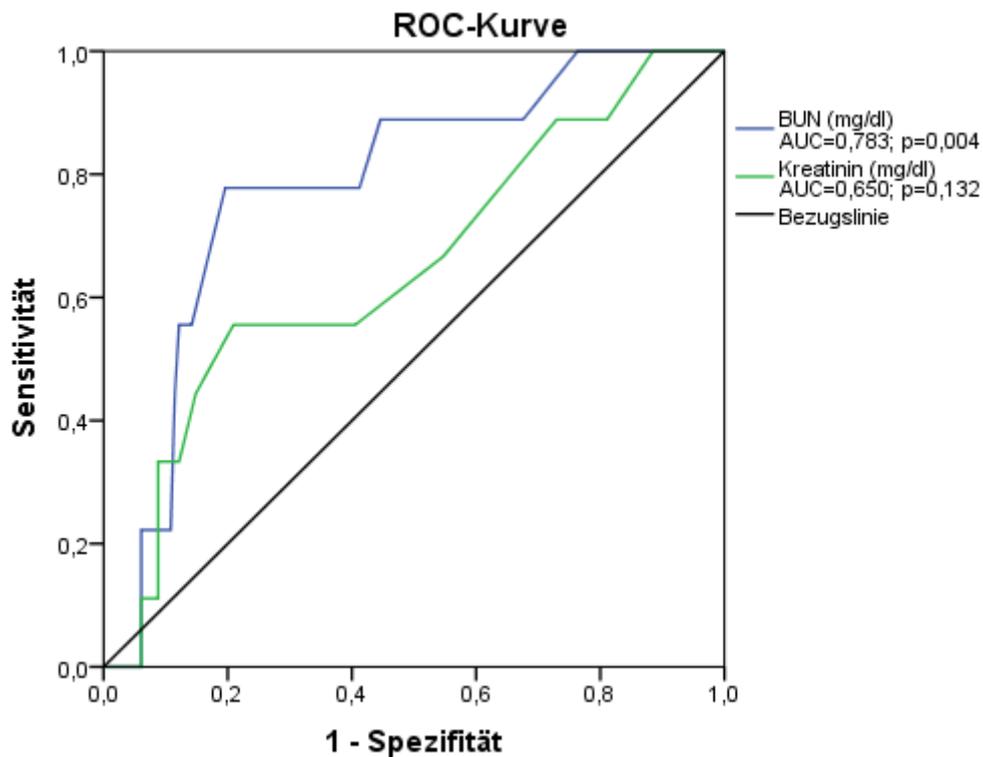


Abbildung 31: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch Harnstoff/BUN und Kreatinin

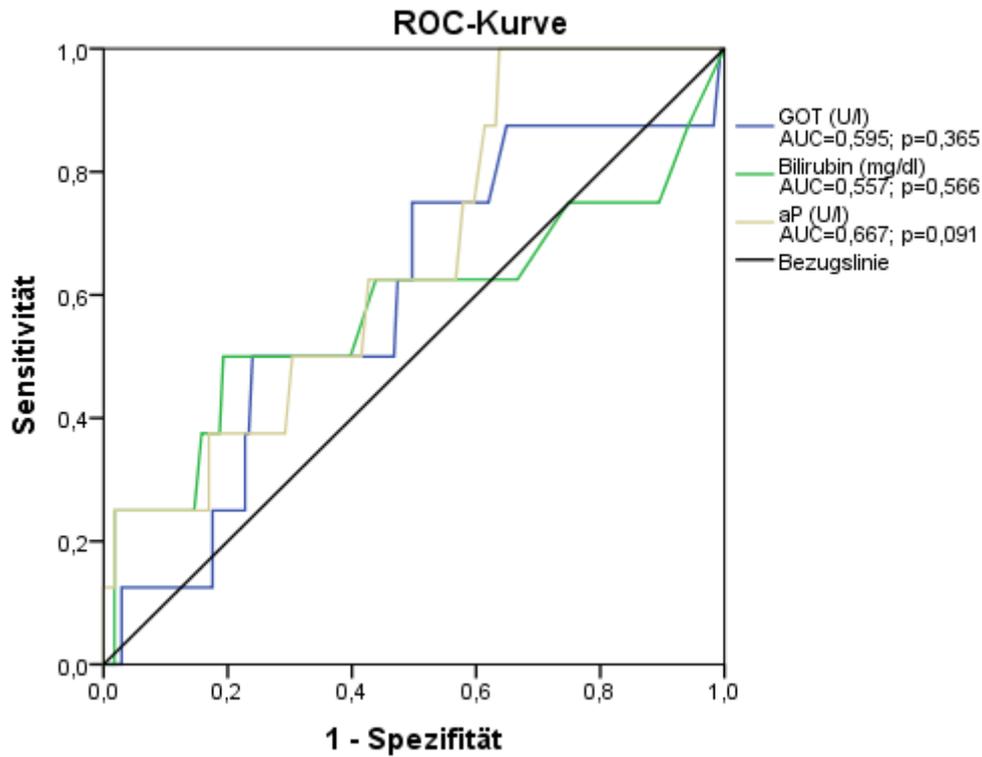


Abbildung 32: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch GOT, Bilirubin und aP

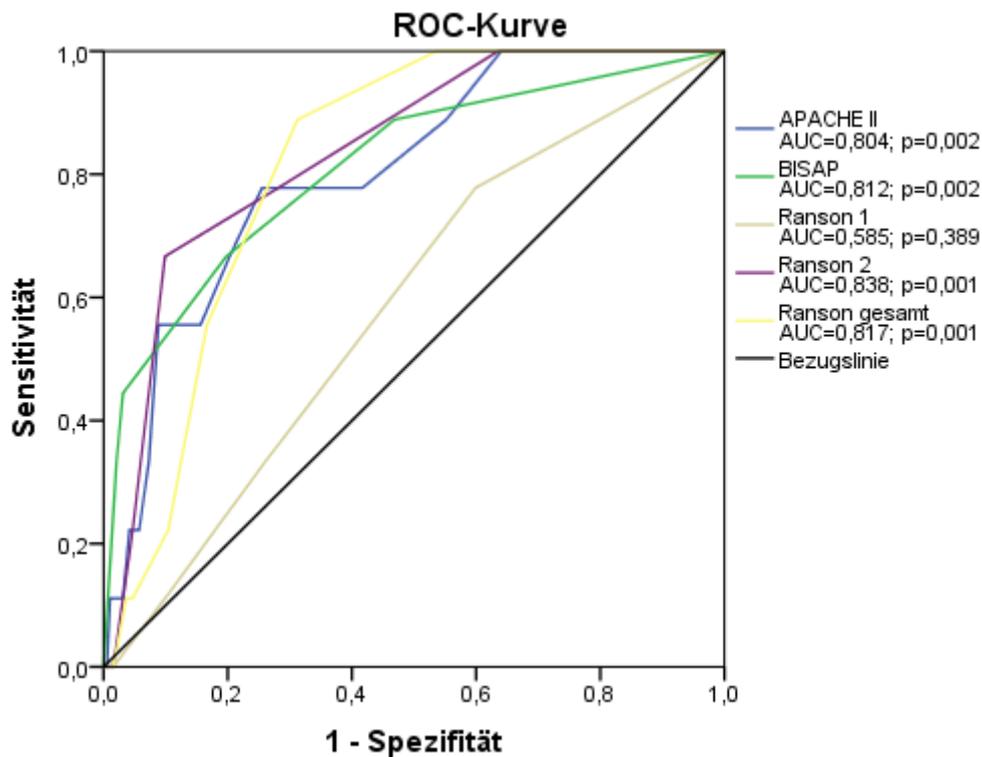


Abbildung 33: ROC-Kurven für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch APACHE II-, BISAP- und Ranson-Scores

Tabelle 43: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage einer Gesamtliegedauer > 3 Wochen durch Alter und BMI

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Alter	0,676	0,074	46 Jahre	0,889	0,371	0,260
			68 Jahre	0,556	0,817	0,373
BMI	0,590	0,363	-	-	-	-
Lipase	0,406	0,343	-	-	-	-
CRP	0,667	0,091	1,2 mg/dl	0,889	0,550	0,439
Leukozyten	0,546	0,640	-	-	-	-
Glukose	0,500	1,000	-	-	-	-
Kalzium	0,390	0,296	2,02 mmol/l	0,625	0,754	0,379
Harnstoff/BUN	0,783	0,004	22 mg/dl	0,778	0,804	0,582
Kreatinin	0,650	0,132	1,1 mg/dl	0,556	0,791	0,347
GOT	0,595	0,365	-	-	-	-
Bilirubin	0,557	0,566	-	-	-	-
aP	0,667	0,091	81 U/l	1,000	0,382	0,382
Apache II	0,804	0,002	8	0,778	0,745	0,523
BISAP	0,812	0,002	1	0,889	0,531	0,420
			2	0,667	0,802	0,469
Ranson 1	0,585	0,389	1	0,778	0,401	0,179
Ranson 2	0,838	0,001	2	0,778	0,719	0,497
			3	0,667	0,901	0,568
			3	0,889	0,687	0,576

3.8.2 Intensivstation

32 Patienten wurden im Verlauf der Erkrankung intensivmedizinisch betreut. Alle Patienten, die ein OV mit OE erlitten (n = 13) oder letztendlich verstarben (n = 9), befanden sich auf der Intensivstation. Andersherum überlebten 23 Patienten den ICU-Aufenthalt und 19 Patienten mussten währenddessen weder künstlich beatmet noch dialysiert noch mit Katecholaminen kreislaufunterstützend behandelt werden. Der männliche Anteil bestand aus 22 Patienten, bei den Frauen waren es 10 Patientinnen. Die Aufenthaltsdauer bis zur Rückverlegung auf die Normalstation oder dem Eintritt des Todes betrug $6,9 \pm 6,7$ Tage (Median: 4 Tage; Range: 2 - 26 Tage).

In den Tabellen 44 - 46 sind die Mittelwerte der verschiedenen Parameter aufgeführt. Verglichen wurden die ICU-Patienten mit denjenigen, die durchgehend auf Normalstation verbleiben konnten.

Ergebnisse

Patienten, die auf die ICU verlegt wurden, waren signifikant älter, schwerer und adipöser.

Tabelle 44: Vergleich von allgemeinen Charakteristika und MWU-Test bei Patienten mit und ohne ICU-Aufenthalt

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Normalstation	ICU	
Alter (Jahre)	50 \pm 16	58 \pm 16	0,009
Größe (cm)	173 \pm 10	173 \pm 9	0,852
Gewicht (kg)	74,6 \pm 14,5	82,3 \pm 14,7	0,010
BMI (kg/m ²)	25,0 \pm 4,6	27,5 \pm 4,6	0,007

Patienten, die während ihres Klinikaufenthaltes auf die ICU verlegt wurden, wiesen bereits zu Beginn signifikante laborchemische Unterschiede auf. So waren die Werte für CRP, Leukozyten, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, LDH, GOT, GPT, Bilirubin, γ -GT und aP im Vergleich zum Patientengut der Normalstation erhöht bzw. für Kalzium und Gesamteiweiß erniedrigt.

Tabelle 45: Vergleich von Laborwerten und MWU-Test bei Patienten mit und ohne ICU-Aufenthalt

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Normalstation	ICU	
Hämatokrit (%)	40,4 \pm 4,7	36,8 \pm 8,5	0,016
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	4,2 \pm 7,3	11,1 \pm 11,8	< 0,001
CRP max. (mg/dl)	6,7 \pm 9,5	21,8 \pm 11,8	< 0,001
Leukozyten (G/l)	11,2 \pm 4,4	14,7 \pm 6,4	0,003
Glukose venös (mg/dl)	134 \pm 50	150 \pm 47	0,035
Kalzium (mmol/l)	2,24 \pm 0,25	1,92 \pm 0,33	< 0,001
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,8 \pm 1,3	5,4 \pm 0,9	< 0,001
Harnstoff/BUN (mg/dl)	17,0 \pm 17,3	27,5 \pm 21,0	0,003
Kreatinin (mg/dl)	0,9 \pm 0,8	1,5 \pm 1,6	0,012
CK (U/l)	122 \pm 117	2321 \pm 6680	0,609
LDH (U/l)	317 \pm 195	1207 \pm 3032	< 0,001
Lipase bei Aufnahme (U/l)	2457 \pm 3832	2197 \pm 3354	0,635
Lipase max. (U/l)	2486 \pm 3820	2296 \pm 3362	0,969
GOT (U/l)	100 \pm 147	920 \pm 3835	< 0,001
GPT (U/l)	104 \pm 170	221 \pm 478	0,038
Bilirubin (mg/dl)	1,2 \pm 1,5	4,1 \pm 8,7	0,002
γ -GT (U/l)	214 \pm 270	447 \pm 509	0,006
AP (U/l)	128 \pm 112	211 \pm 228	0,039

Ergebnisse

Patienten, die im Verlauf auf die Intensivstation verlegt wurden, hatten signifikant stärkere Schmerzen und längere Liegezeiten.

Tabelle 46: Vergleich von Schmerzen und Liegedauer sowie MWU-Test bei Patienten mit und ohne ICU-Aufenthalt

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Normalstation	ICU	
Schmerzintensität (1 - 10)	7,9 \pm 1,7	9,6 \pm 0,5	0,001
Dauer von Schmerzbeginn (h)	12,0 \pm 18,2	9,5 \pm 9,4	0,843
Liegedauer (Tage)	6,9 \pm 3,9	15,0 \pm 9,0	< 0,001

Die Korrelationsanalyse nach Spearman förderte vielfache statistische Assoziationen zutage. Unter den prognostischen Scores ergab der Ranson gesamt-Score den größten R-Wert mit 0,533 vor Ranson 2 mit 0,508 und APACHE II mit 0,504. Laborchemisch erhöhte sich mit steigenden CRP- bzw. fallenden Kalzium- und Gesamteiweißwerten die Wahrscheinlichkeit für einen ICU-Aufenthalt. Für OV's mit OE und den Tod wurde ebenfalls ein stärkerer Zusammenhang mit einer ICU-Verlegung ermittelt.

Tabelle 47: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich des Endpunktes ICU

Parameter	p-Wert	R-Wert
Alter	0,009	0,184
Gewicht	0,009	0,185
BMI	0,007	0,192
Schmerzintensität	0,001	0,368
Liegedauer	< 0,001	0,351
SIRS	< 0,001	0,306
OV mit OE	< 0,001	0,549
Anzahl der OV's mit OE	< 0,001	0,551
Tod	< 0,001	0,498
Leukozyten	0,002	0,213
CRP bei Aufnahme	< 0,001	0,324
CRP max.	< 0,001	0,422
Glukose	0,035	0,162
Kalzium	< 0,001	-0,432
Kreatinin	0,012	0,177
Harnstoff/BUN	0,003	0,236
Eiweiß gesamt	< 0,001	-0,572
LDH	< 0,001	0,322
GOT	< 0,001	0,273
GPT	0,038	0,152

Ergebnisse

Bilirubin	0,002	0,215
γ-GT	0,006	0,204
aP	0,039	0,151
APACHE II	< 0,001	0,504
BISAP	< 0,001	0,438
Ranson 1	< 0,001	0,348
Ranson 2	< 0,001	0,508
Ranson gesamt	< 0,001	0,533

ROC-AUC-Analysen bezüglich eines ICU-Aufenthaltes

Zur Analyse der Prädiktoren bezüglich einer Aufnahme auf die ICU wurden ROC-AUC-Kurven erstellt (Abbildungen 34 - 43). Die dazugehörigen Größen AUC, p-Wert, Cut-Off, Sensitivität, Spezifität und Youden-Index sind in Tabelle 48 aufgeführt.

Alter, BMI, Schmerzintensität, CRP, Leukozyten, Harnstoff/BUN, Kreatinin, Glukose, Kalzium, GOT, GPT, Bilirubin, γ-GT, aP, LDH, Eiweiß gesamt und die Scores APACHE II, BISAP und Ranson erwiesen sich alle als signifikante Prädiktoren eines ICU-Aufenthaltes.

Die besten Werte der Einzelparameter erreichte Kalzium (AUC: 0,191). Serumwerte von < 2,02 mmol/l konnten einen ICU-Aufenthalt mit einer Sensitivität von 70,0 % und einer Spezifität von 84,5 % vorhersagen.

Die Scoring-Systeme APACHE II, BISAP, Ranson 2 und gesamt erzielten ebenfalls hohe AUC-Werte von 0,896, 0,816, 0,883 und 0,912. Der APACHE II ergab bei einem Cut-Off von 8 Punkten eine Sensitivität von 84,4% und eine Spezifität von 82,8% für die Vorhersage eines ICU-Aufenthaltes. Der Ranson gesamt ergab hierfür Werte von 90,6% Sensitivität und Spezifität 79,3% bei einem Cut-Off von 3 Punkten.

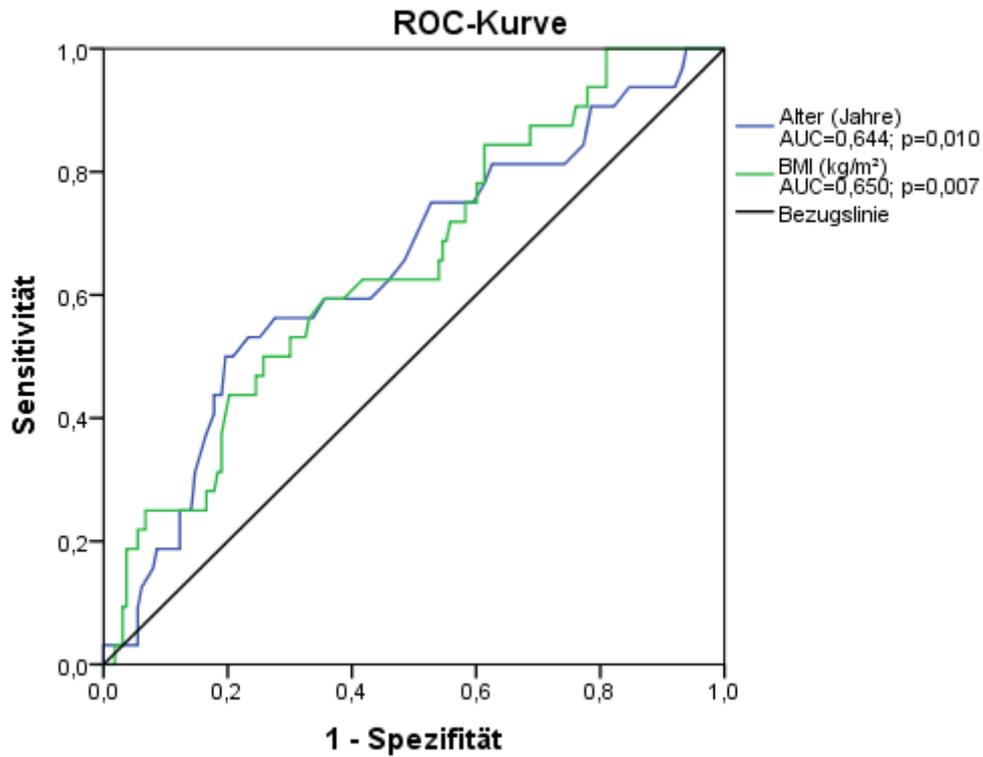


Abbildung 34: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch Alter und BMI

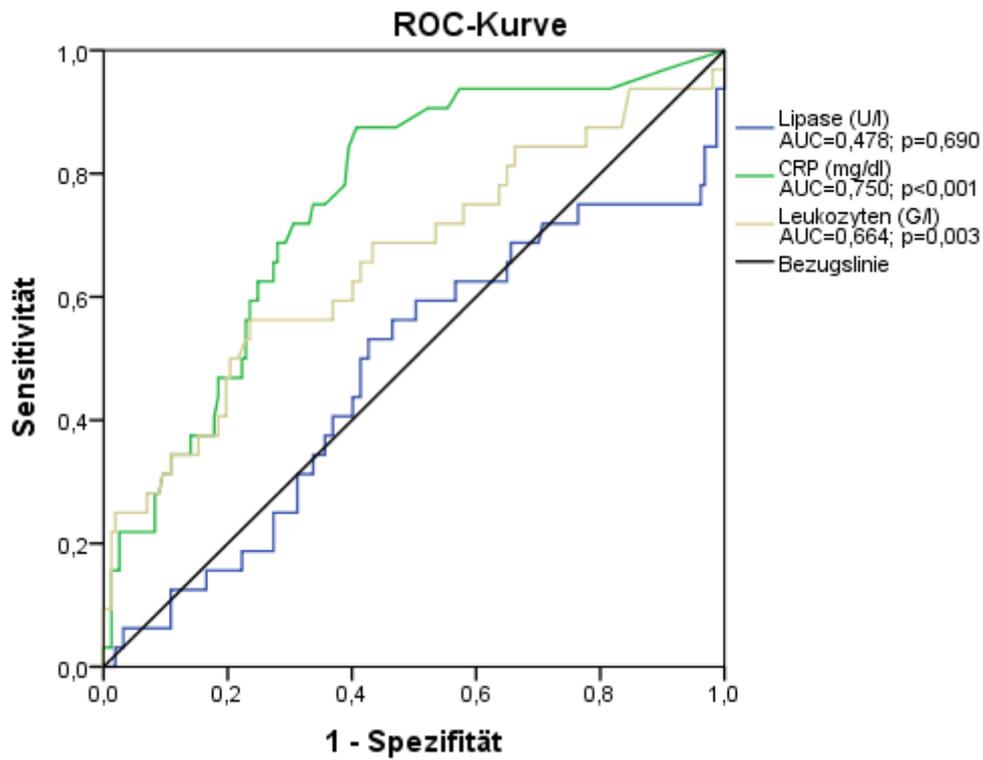


Abbildung 35: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch Lipase, CRP und Leukozyten

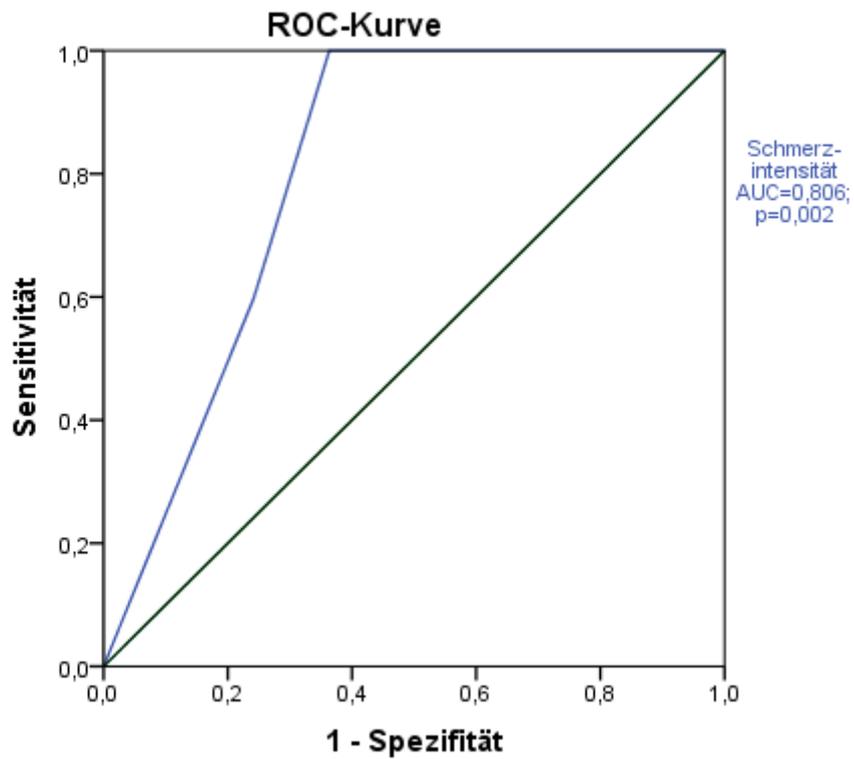


Abbildung 36: ROC-Kurve für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch die initiale Schmerzintensität

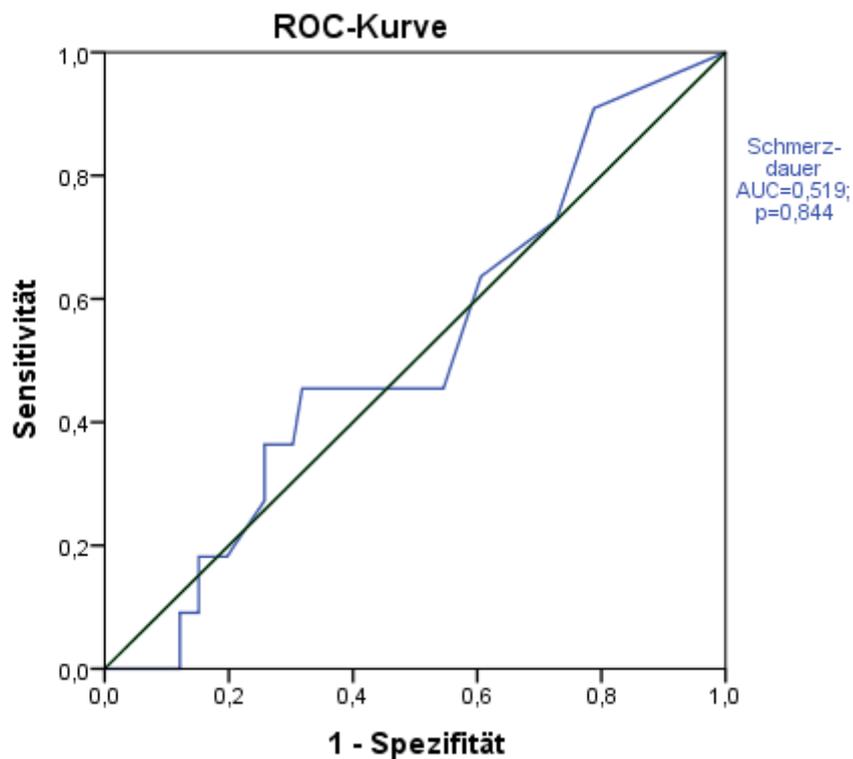


Abbildung 37: ROC-Kurve für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch die Dauer von Schmerzbeginn bis Krankenhausaufnahme

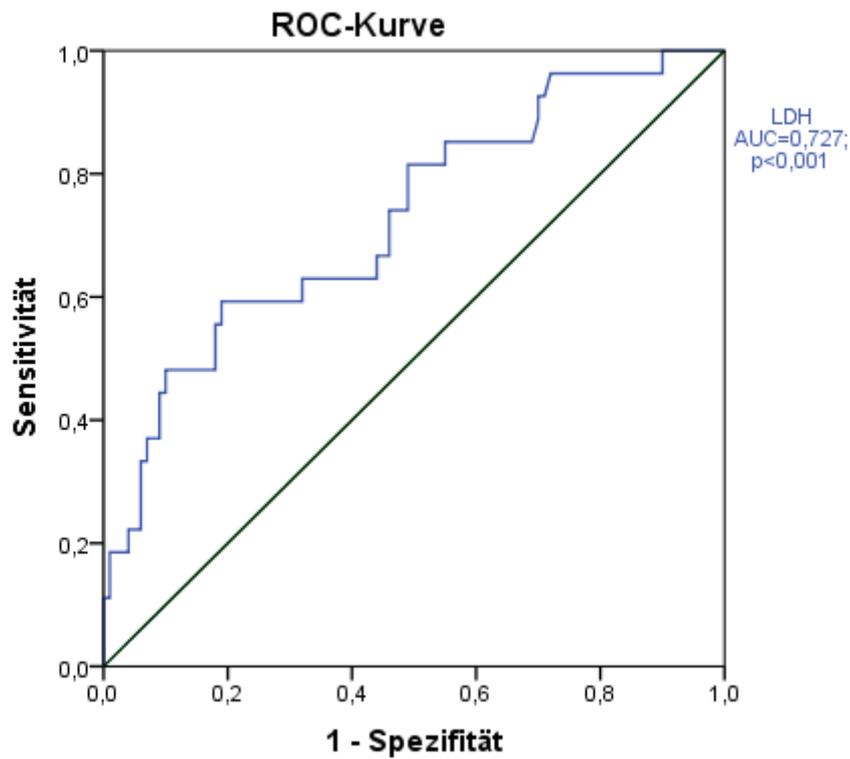


Abbildung 38: ROC-Kurve für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch LDH

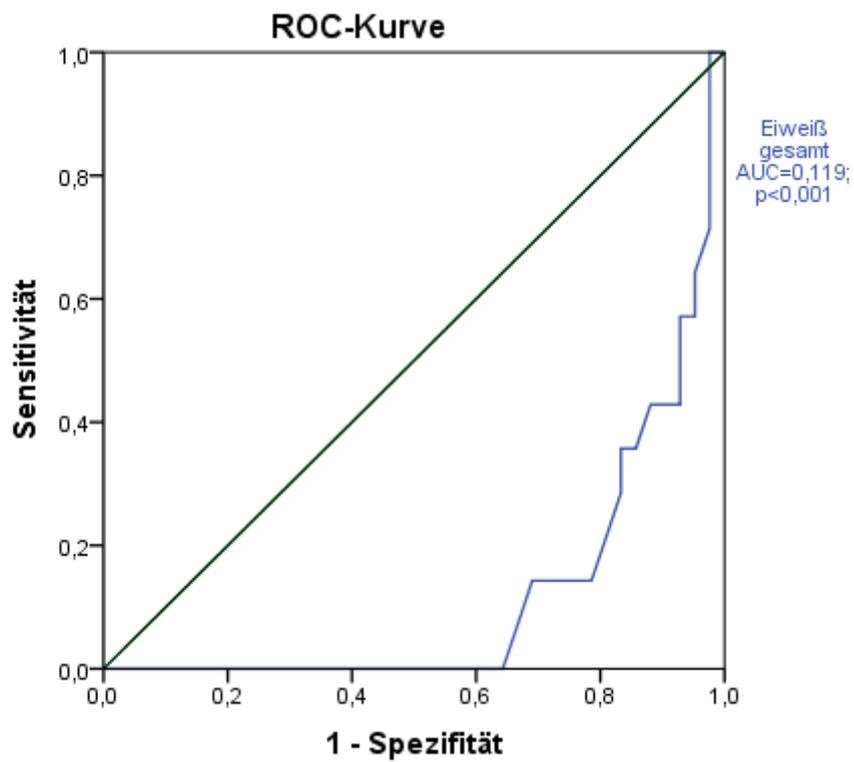


Abbildung 39: ROC-Kurve für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch Eiweiß gesamt

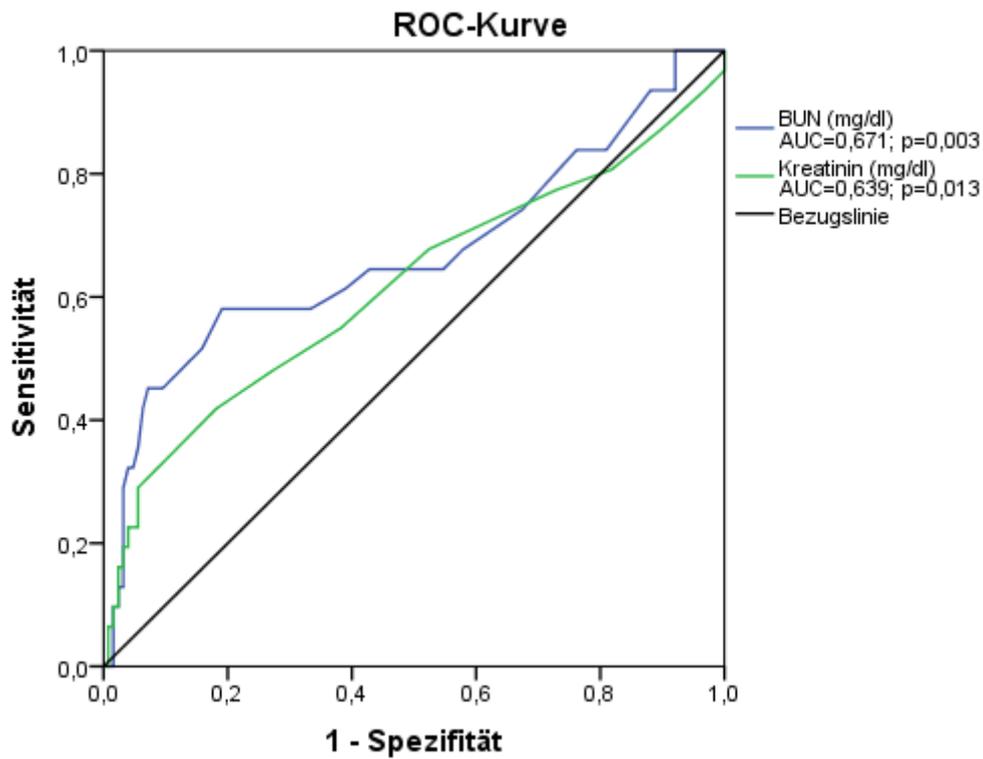


Abbildung 40: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch Harnstoff/BUN und Kreatinin

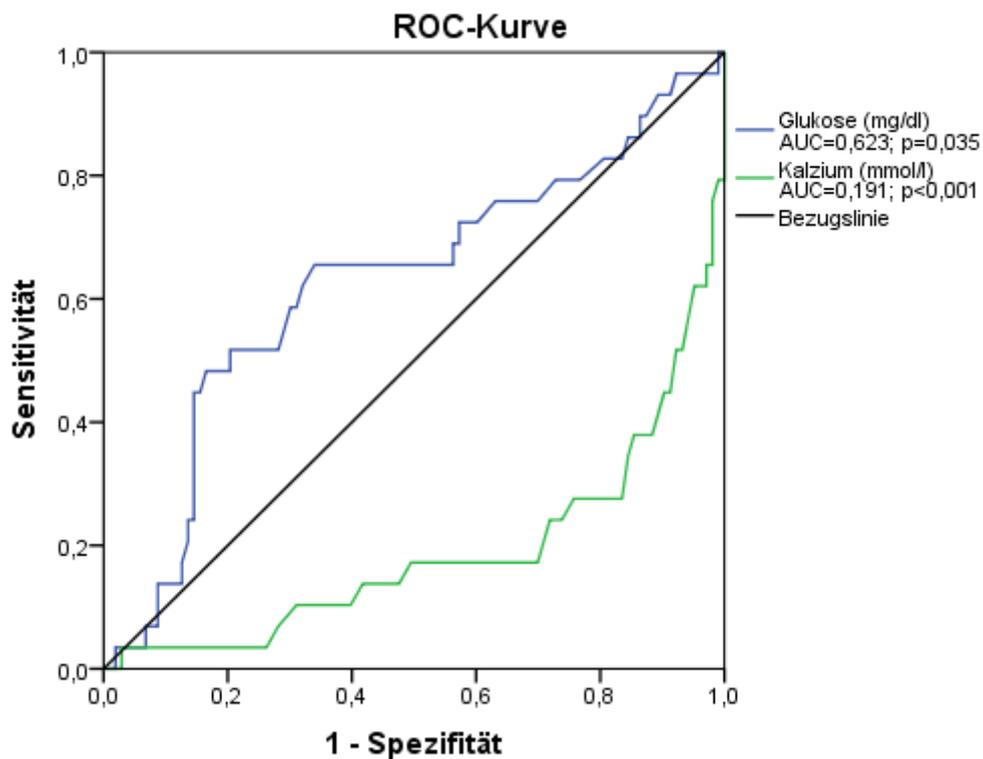


Abbildung 41: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch Glukose und Kalzium

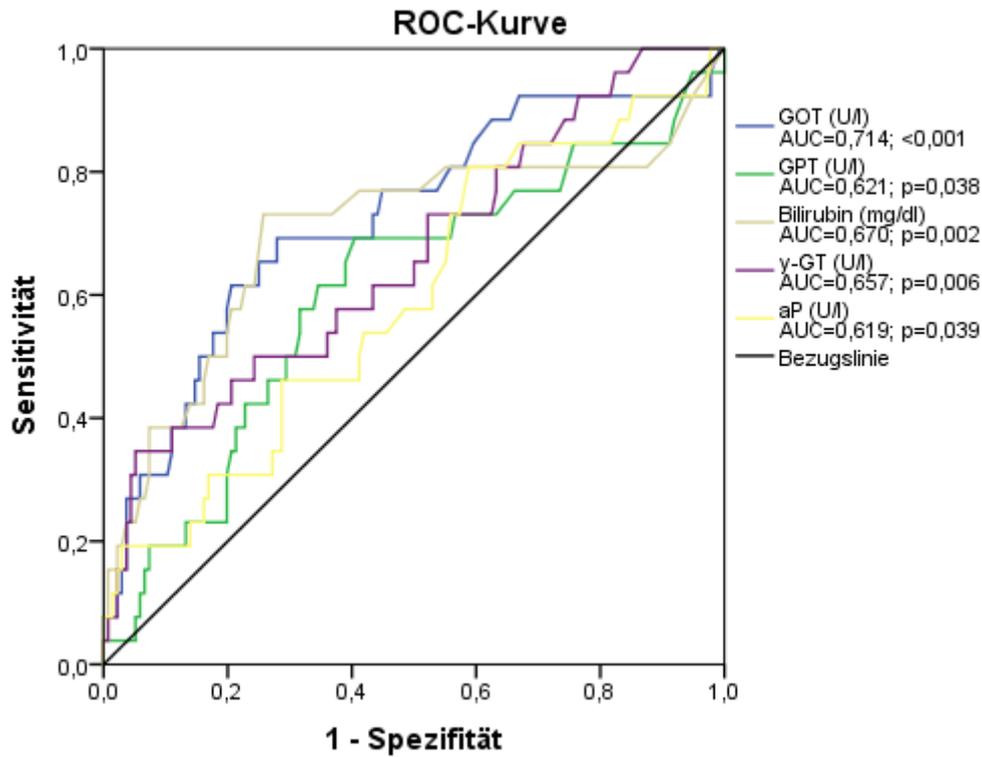


Abbildung 42: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch GOT, GPT, Bilirubin, γ-GT und aP

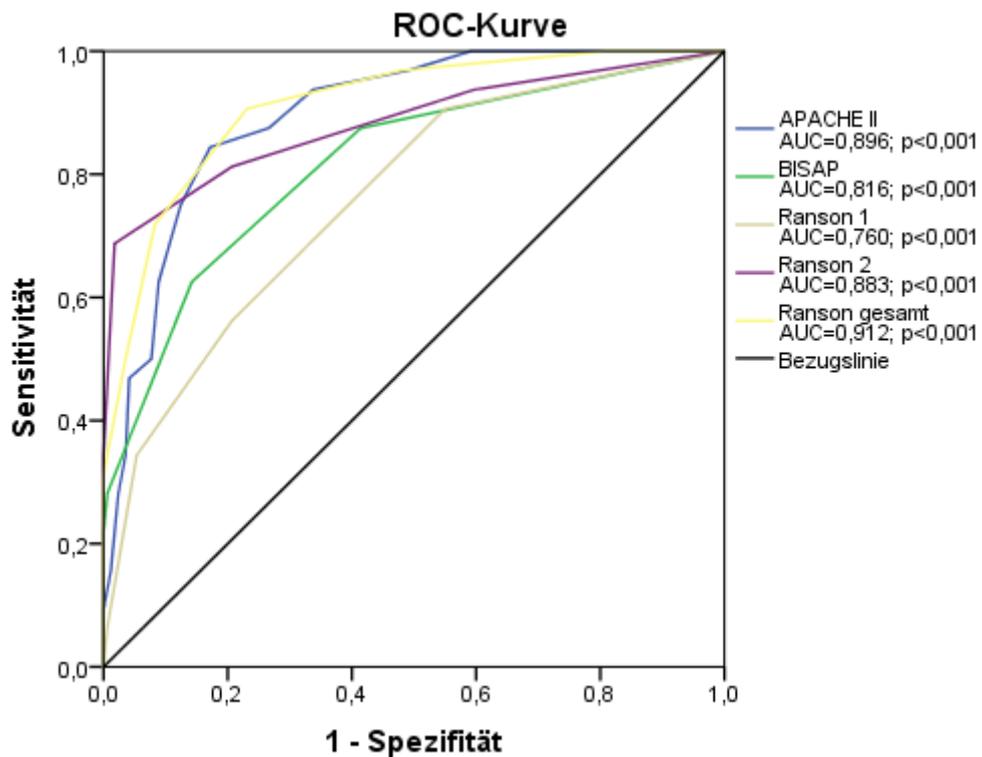


Abbildung 43: ROC-Kurven für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme durch APACHE II-, BISAP- und Ranson-Scores

Ergebnisse

Tabelle 48: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage einer ICU-Aufnahme

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Alter	0,644	0,010	49 Jahre	0,750	0,472	0,222
			63 Jahre	0,500	0,804	0,304
BMI	0,650	0,007	23,7 kg/m ²	0,844	0,387	0,231
			27,4 kg/m ²	0,500	0,742	0,242
Schmerzintensität	0,806	0,002	9	1,000	0,636	0,636
Schmerzdauer	0,519	0,844	-	-	-	-
Lipase	0,478	0,690	-	-	-	-
CRP	0,750	< 0,001	1,1 mg/dl	0,875	0,591	0,466
Leukozyten	0,664	0,003	9,0 G/l	0,844	0,346	0,190
			14,2 G/l	0,563	0,767	0,330
Harnstoff/BUN	0,671	0,003	11 mg/dl	0,839	0,238	0,077
			21 mg/dl	0,581	0,810	0,390
Kreatinin	0,639	0,013	0,7 mg/dl	0,774	0,270	0,044
			1,0 mg/dl	0,484	0,722	0,206
Glukose	0,623	0,035	111 mg/dl	0,767	0,357	0,124
			165 mg/dl	0,467	0,843	0,310
Kalzium	0,191	< 0,001	2,02 mmol/l	0,700	0,845	0,545
GOT	0,714	< 0,001	42 U/l	0,742	0,534	0,276
			89 U/l	0,645	0,733	0,378
GPT	0,621	0,038	25 U/l	0,793	0,361	0,154
			48 U/l	0,655	0,627	0,282
Bilirubin	0,670	0,002	1,3 mg/dl	0,625	0,746	0,371
γ-GT	0,657	0,006	106 U/l	0,710	0,480	0,190
			323 U/l	0,484	0,776	0,260
aP	0,619	0,039	81 U/l	0,833	0,401	0,234
LDH	0,727	< 0,001	259 U/l	0,815	0,510	0,325
			390 U/l	0,593	0,810	0,403
Eiweiß gesamt	0,119	< 0,001	6,8 g/dl	1,000	0,643	0,643
APACHE II	0,896	< 0,001	8	0,844	0,828	0,672
BISAP	0,816	< 0,001	1	0,875	0,586	0,461
			2	0,625	0,858	0,483
Ranson 1	0,760	< 0,001	1	0,906	0,450	0,356
			2	0,563	0,793	0,355
Ranson 2	0,883	< 0,001	2	0,813	0,793	0,606
			3	0,688	0,982	0,670
Ranson gesamt	0,912	< 0,001	3	0,906	0,769	0,675

3.8.3 Organversagen mit Organersatz

13 Patienten erlitten während des Klinikaufenthaltes mindestens ein ersatzpflichtiges OV. Alle diese Patienten wurden zur Therapie auf die ICU verlegt. Neun von ihnen überlebten die Erkrankung nicht.

Im Mittel waren Patienten mit OVs älter, schwerer und adipöser als diejenigen ohne OVs (Tabelle 49).

Tabelle 49: Vergleich von allgemeinen Charakteristika und MWU-Test bei Patienten mit und ohne OV mit OE

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Kein OV mit OE	OV mit OE	
Alter (Jahre)	51 \pm 17	59 \pm 17	0,049
Größe (cm)	173 \pm 10	177 \pm 7	0,053
Gewicht (kg)	74,7 \pm 14,2	91,5 \pm 14,6	< 0,001
BMI (kg/m ²)	25,2 \pm 4,5	29,2 \pm 5,1	0,005

Laborchemisch hatten Patienten mit OVs schon zu Beginn deutlich höhere CRP-Werte, jedoch ähnlich stark erhöhte Leukozyten. Weiterhin hatten die OV-Patienten signifikant erhöhte Werte für Glukose, Harnstoff, Kreatinin, CK, LDH, Bilirubin und GOT bei erniedrigtem Kalzium und Gesamteiweiß aufzuweisen (Tabelle 50).

Tabelle 50: Vergleich von Laborwerten und MWU-Test bei Patienten mit und ohne OV mit OE

Parameter	Mittelwert \pm SD		p-Wert (MWU-Test)
	Kein OV mit OE	OV mit OE	
Hämatokrit (%)	40,1 \pm 5,2	35,8 \pm 9,5	0,029
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	4,7 \pm 7,5	15,3 \pm 14,7	0,001
CRP max. (mg/dl)	8,3 \pm 10,6	21,8 \pm 14,8	0,001
Leukozyten (G/l)	11,7 \pm 4,8	11,7 \pm 6,8	0,799
Glukose venös (mg/dl)	136 \pm 51	146 \pm 44	0,270
Kalzium (mmol/l)	2,21 \pm 0,27	1,82 \pm 0,43	0,002
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,7 \pm 1,3	5,2 \pm 1,0	0,002
Harnstoff/BUN (mg/dl)	17,3 \pm 16,9	38,3 \pm 24,7	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,9 \pm 0,8	2,5 \pm 2,1	< 0,001
CK (U/l)	119 \pm 114	5158 \pm 9883	0,005
LDH (U/l)	330 \pm 223	2361 \pm 4609	< 0,001
Lipase bei Aufnahme (U/l)	2440 \pm 3797	2055 \pm 3164	0,426
Lipase max. (U/l)	2470 \pm 3792	2254 \pm 3104	0,850
GOT (U/l)	108 \pm 152	1945 \pm 5895	< 0,001
GPT (U/l)	108 \pm 171	331 \pm 715	0,053
Bilirubin (mg/dl)	1,3 \pm 1,6	7,3 \pm 13,2	< 0,001

Ergebnisse

γ-GT (U/l)	237 ± 302	485 ± 606	0,071
aP (U/l)	135 ± 127	227 ± 251	0,058

Patienten mit OV's lagen durchschnittlich länger im Krankenhaus, was sich jedoch nicht signifikant belegen ließ (Tabelle 51).

Tabelle 51: Vergleich der Liegedauer sowie MWU-Test bei Patienten mit und ohne OV mit OE

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (MWU-Test)
	Kein OV mit OE	OV mit OE	
Liegedauer (Tage)	7,8 ± 5,3	13,5 ± 9,9	0,159

Es konnten nur Daten von einem Patient mit OV zur Schmerzintensität und zwei zur Schmerzdauer befragt werden, was nicht für einen Vergleich ausreichte.

Bei der statistischen Untersuchung ließ sich eine Vielzahl von Parametern mit signifikanter Assoziation zum Endpunkt OV mit OE erkennen. Unter den Scoring-Systemen bot der APACHE II-Score mit einem $R = 0,370$ den höchsten Wert. Es konnten starke Assoziationen zu den anderen Endpunkten ICU ($R = 0,549$), der dortigen Verweildauer ($R = 0,577$) und dem Eintritt des Todes ($R = 0,823$) ermittelt werden (Tabelle 52).

Tabelle 52: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich des Endpunktes OV mit OE

Parameter	p-Wert	R-Wert
Alter	0,049	0,139
Gewicht	< 0,001	0,261
BMI	0,004	0,203
Schmerzintensität	0,643	0,054
Schmerzdauer	0,242	-0,135
Liegedauer	0,160	0,100
AP bei CP	0,017	-0,168
SIRS	0,001	0,230
ICU	< 0,001	0,549
Dauer auf ICU	< 0,001	0,577
Tod	< 0,001	0,823
CRP bei Aufnahme	0,001	0,231
CRP max.	0,001	0,233
Lipase bei Aufnahme	0,428	-0,056
Lipase max.	0,850	-0,013
Kreatinin	< 0,001	0,247
Harnstoff/BUN	< 0,001	0,332
Kalzium	0,001	-0,261

Ergebnisse

Eiweiß gesamt	0,001	-0,428
CK	0,004	0,237
LDH	< 0,001	0,335
GOT	< 0,001	0,263
Bilirubin	< 0,001	0,279
APACHE II	< 0,001	0,370
BISAP	< 0,001	0,352
Ranson 1	< 0,001	0,262
Ranson 2	0,001	0,231
Ranson gesamt	< 0,001	0,285

ROC-AUC-Analysen bezüglich eines OV mit OE

Zur Analyse von Prädiktoren eines OV mit OE wurden ROC-Kurven erstellt und in den Abbildungen 44 - 51 dargestellt. Tabelle 53 führt die jeweils dazugehörigen Größen auf.

Die Parameter BMI, CRP, Harnstoff/BUN, Kreatinin, GOT, Bilirubin, Kalzium, Gesamteiweiß, CK, LDH und die Scoring-Systeme erwiesen sich als statistisch signifikant.

Harnstoff/BUN und LDH ergaben mit 0,848 und 0,844 hohe AUC-Werte. Harnstoff/BUN konnte bei Werten über 25 mg/dl ein OV mit OE mit einer Sensitivität von 76,9 % und einer Spezifität von 91,0 % vorhersagen. Bei der LDH war dies über einem Wert von 408 U/l mit 81,8 % und 79,3 % der Fall.

Unter den Scoring-Systemen erzielten APACHE II (0,933) und BISAP (0,878) die höchsten AUC-Werte. APACHE II sagte ab einem Punktwert von 9 ein OV mit einer Sensitivität von 92,3% und einer Spezifität von 82,4% voraus. Beim BISAP ergaben sich bei einem Cut-Off von 2 Punkten Werte von 84,6% und 82,4%.

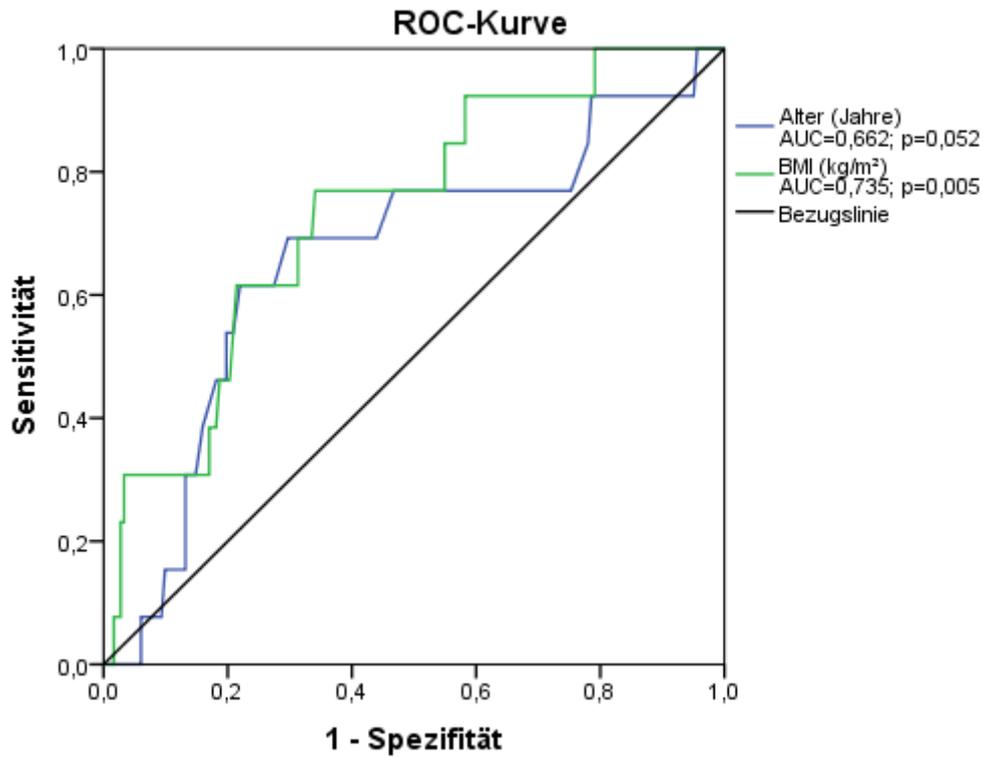


Abbildung 44: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch Alter und BMI

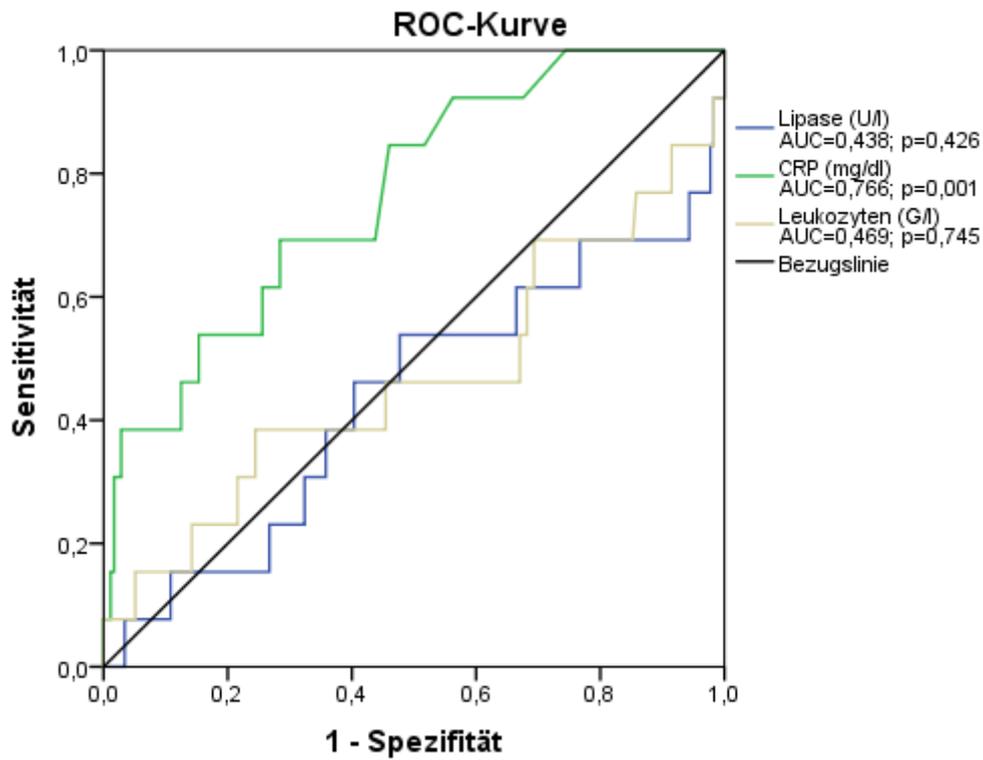


Abbildung 45: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch Lipase, CRP und Leukozyten

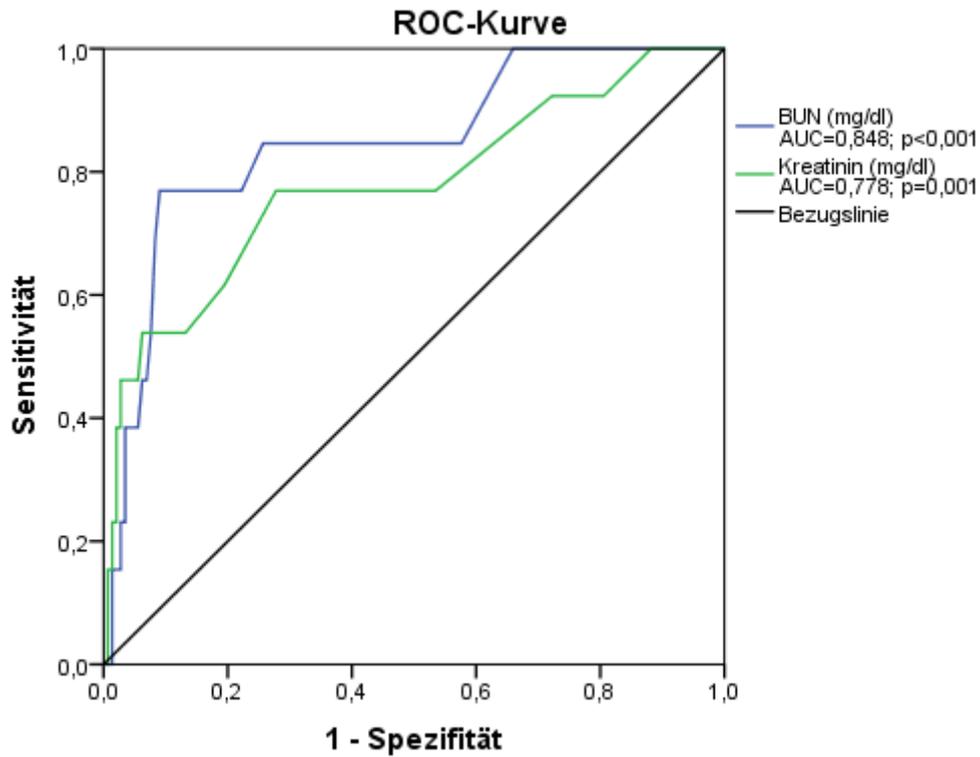


Abbildung 46: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch Harnstoff/BUN und Kreatinin

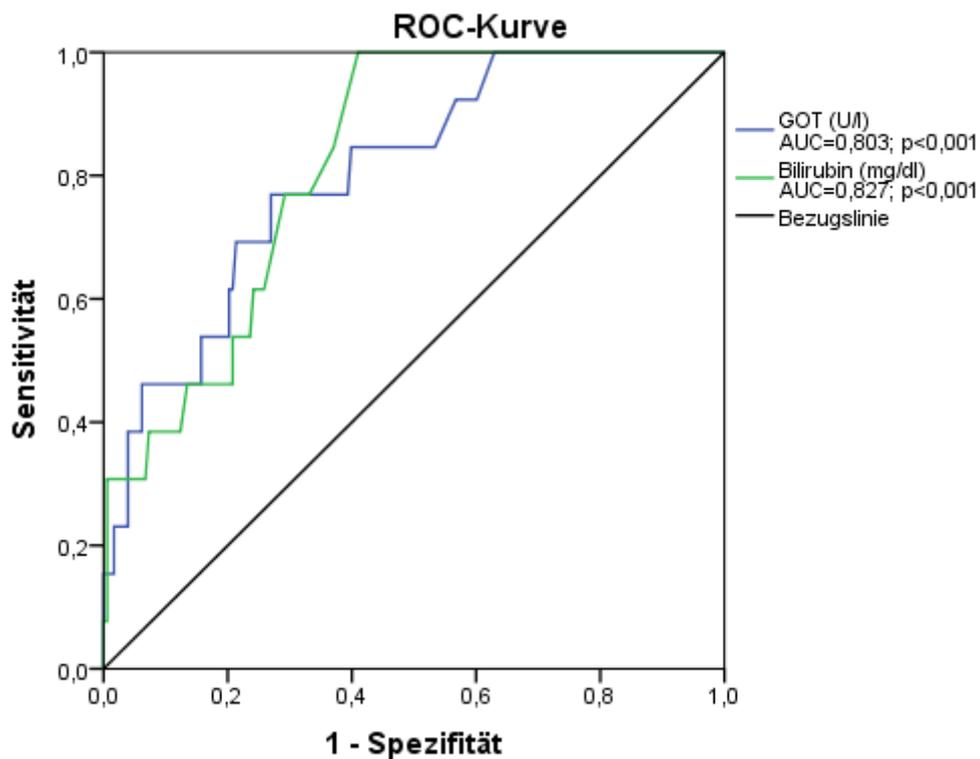


Abbildung 47: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch GOT und Bilirubin

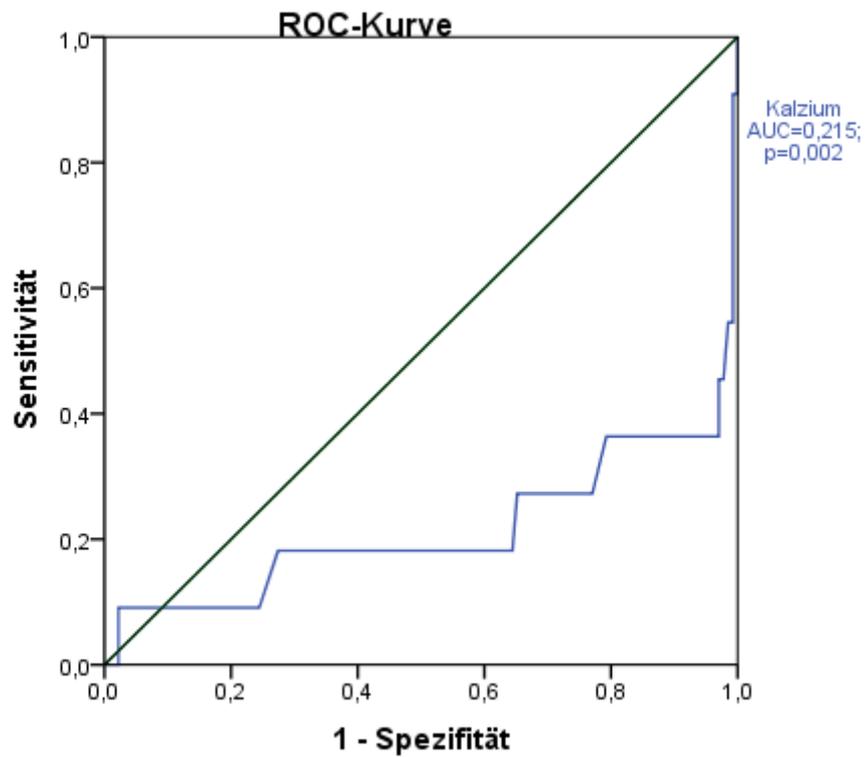


Abbildung 48: ROC-Kurve für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch Kalzium

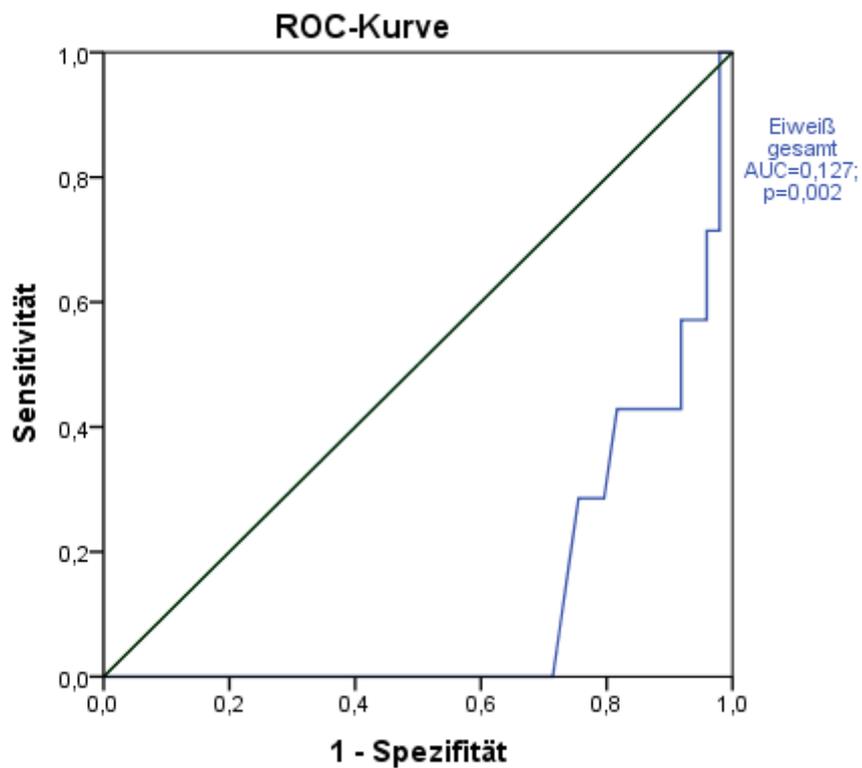


Abbildung 49: ROC-Kurve für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch Eiweiß gesamt

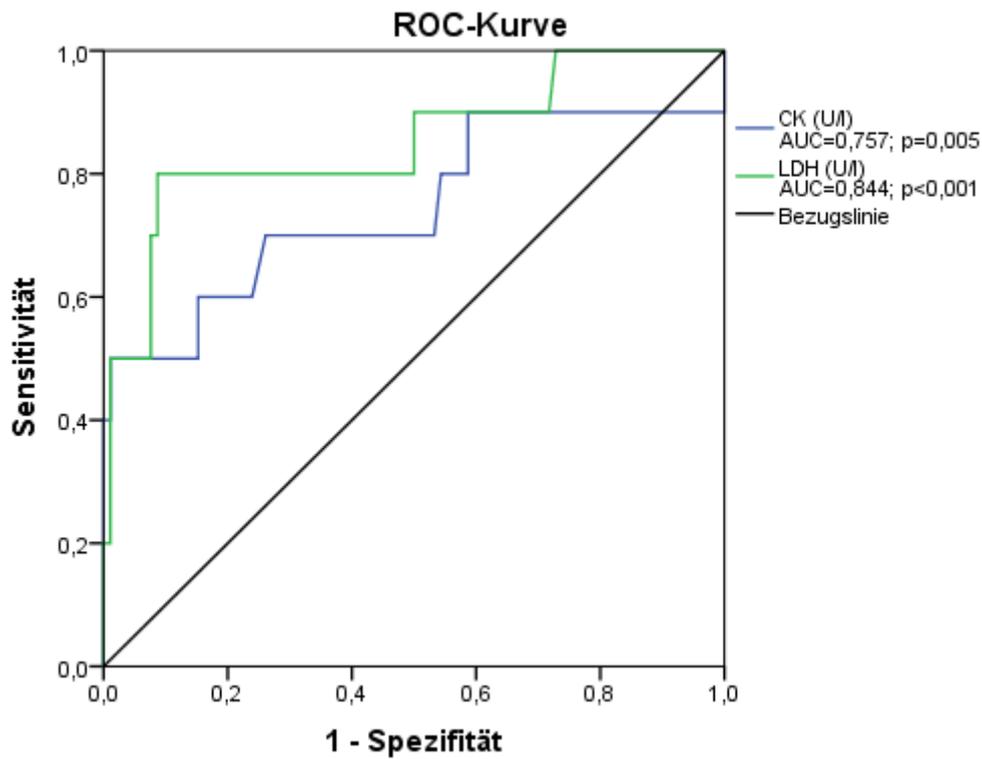


Abbildung 50: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch CK und LDH

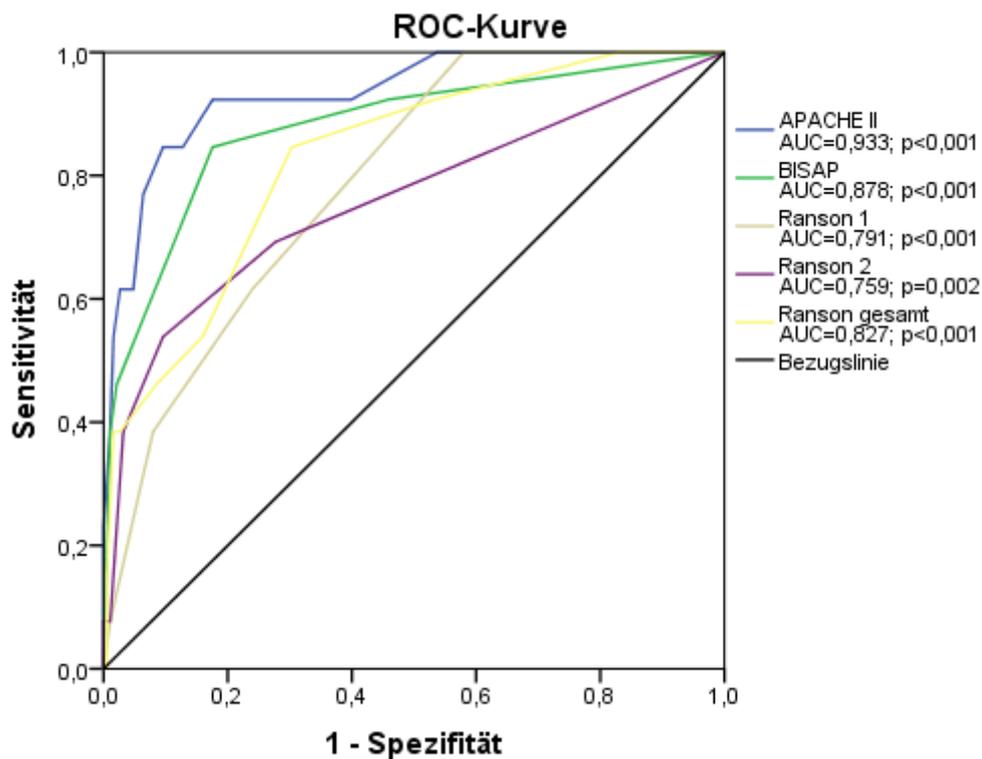


Abbildung 51: ROC-Kurven für die Vorhersage von OV's mit Organersatz durch APACHE II-, BISAP- und Ranson-Scores

Tabelle 53: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage von OV mit Organersatz

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Alter	0,662	0,052	51 Jahre	0,769	0,503	0,302
			59 Jahre	0,692	0,703	0,395
BMI	0,735	0,005	26,3 kg/m ²	0,769	0,659	0,429
Lipase	0,438	0,426	-	-	-	-
CRP	0,766	0,001	1,1 mg/dl	0,846	0,539	0,385
			3,5 mg/dl	0,692	0,713	0,406
Leukozyten	0,469	0,745	-	-	-	-
Harnstoff/BUN	0,848	< 0,001	25 mg/dl	0,769	0,910	0,679
Kreatinin	0,778	0,001	1,0 mg/dl	0,769	0,722	0,491
GOT	0,803	< 0,001	99 U/l	0,769	0,726	0,495
Bilirubin	0,827	< 0,001	1,0 mg/dl	1,000	0,601	0,601
Kalzium	0,215	0,002	2,13 mmol/l	0,818	0,644	0,463
			1,82 mmol/l	0,636	0,963	0,599
Eiweiß gesamt	0,127	0,002	6,3 g/dl	1,000	0,714	0,714
CK	0,757	0,005	134 U/l	0,727	0,729	0,457
LDH	0,844	< 0,001	408 U/l	0,818	0,793	0,611
APACHE II	0,933	< 0,001	9	0,923	0,824	0,748
BISAP	0,878	< 0,001	2	0,846	0,824	0,671
Ranson 1	0,791	< 0,001	1	1,000	0,420	0,420
Ranson 2	0,759	0,002	2	0,692	0,723	0,415
Ranson gesamt	0,827	< 0,001	3	0,846	0,697	0,543

3.8.4 Mortalität

Unter den Verstorbenen befanden sich sieben Männer und zwei Frauen. Bei fünf Patienten trat der Tod innerhalb einer Woche nach Krankenhausaufnahme ein, bei weiteren vier erst später. Im Mittel kam es nach einer Liegedauer von 11 ± 11 Tagen (Median 6 Tage) zum Exitus letalis.

Von den Verstorbenen hatten alle mindestens ein ersatzpflichtiges OV erlitten und waren zuvor auf die ICU verlegt worden.

Die Überlebenden und die Verstorbenen wurden im Mittelwertvergleich gegenübergestellt. Diejenigen, die an der AP verstarben, wiesen signifikant höhere BMI-Werte auf. Sie erschienen im Mittel auch älter, die Signifikanz dahingehend scheiterte allerdings knapp am Signifikanzniveau (Tabelle 54).

Ergebnisse

Tabelle 54: Vergleich von allgemeinen Charakteristika und MWU-Test bei überlebenden und verstorbenen Patienten

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (MWU-Test)
	Überlebt	Verstorben	
Alter (Jahre)	51 ± 17	61 ± 14	0,069
Größe (cm)	173 ± 10	177 ± 7	0,093
Gewicht (kg)	75,1 ± 14,3	91,9 ± 15,8	0,003
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 4,5	29,2 ± 5,5	0,024

Bei den später verstorbenen Patienten waren laborchemisch bei Aufnahme deutlich höhere Werte für CRP Harnstoff, Kreatinin, CK, LDH, GOT, GPT, Bilirubin und γ -GT zu verzeichnen. Kalzium war hingegen signifikant niedriger (Tabelle 55).

Tabelle 55: Vergleich von Laborwerten und MWU-Test bei überlebenden und verstorbenen Patienten

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (MWU-Test)
	Überlebt	Verstorben	
Hämatokrit (%)	40,0 ± 5,3	36,5 ± 10,9	0,176
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	4,8 ± 7,7	16,7 ± 15,9	0,004
CRP max. (mg/dl)	8,3 ± 10,5	26,4 ± 15,4	0,002
Leukozyten (G/l)	11,7 ± 4,8	12,0 ± 7,9	0,861
Glukose venös (mg/dl)	137 ± 51	135 ± 42	0,889
Kalzium (mmol/l)	2,21 ± 0,27	1,69 ± 0,40	< 0,001
Eiweiß gesamt (g/dl)	6,6 ± 1,3	5,0 ± 1,1	0,005
Harnstoff/BUN (mg/dl)	17,9 ± 17,7	38,9 ± 20,4	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,9	2,6 ± 1,9	0,001
CK (U/l)	119 ± 113	7045 ± 10745	0,005
LDH (U/l)	342 ± 248	2944 ± 5366	0,001
Lipase bei Aufnahme (U/l)	2400 ± 3768	2743 ± 3601	0,635
Lipase max. (U/l)	2441 ± 3761	2785 ± 3588	0,661
GOT (U/l)	107 ± 150	2785 ± 7040	< 0,001
GPT (U/l)	108 ± 170	405 ± 821	0,034
Bilirubin (mg/dl)	1,3 ± 1,6	10,0 ± 15,3	< 0,001
γ -GT (U/l)	235 ± 300	608 ± 660	0,029
aP (U/l)	135 ± 126	278 ± 291	0,069

Patienten, die verstarben, lagen durchschnittlich länger im Krankenhaus, was sich jedoch nicht signifikant belegen ließ (Tabelle 56).

Tabelle 56: Vergleich der Liegedauer sowie MWU-Test bei überlebenden und verstorbenen Patienten

Parameter	Mittelwert ± SD		p-Wert (MWU-Test)
	Überlebt	Verstorben	
Liegedauer (Tage)	8,0 ± 5,5	12,2 ± 11,0	0,857

Ergebnisse

Es konnten nur Daten von einem Patient, der später verstarb, zur Schmerzintensität und zwei zur Schmerzdauer befragt werden, was nicht für einen Vergleich ausreichte. Gewicht und BMI waren ebenso statistisch mit dem Tod assoziiert wie diverse Laborparameter. Unter den Eingangswerten wiesen Harnstoff (0,307), Kalzium (-0,293), Gesamteiweiß (-0,382), LDH (0,300), GOT (0,309) und Bilirubin (0,289) die höchsten R-Beträge auf. Bei den Scores lag BISAP mit $R = 0,340$ vor APACHE II (0,334). Ranson gesamt (0,253) ergab keine stärkere Assoziation mit dem Endpunkt Tod als Ranson 1 (0,256), jedoch als Ranson 2 (0,182) (Tabelle 57).

Tabelle 57: Univariate Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich des Endpunktes Tod

Parameter	p-Wert	R-Wert
Alter	0,069	0,128
Gewicht	0,003	0,214
BMI	0,023	0,162
Schmerzintensität	0,643	0,054
Schmerzdauer	0,242	-0,135
AP bei CP	0,049	-0,139
SIRS	< 0,001	0,252
ICU	< 0,001	0,498
Dauer auf ICU	< 0,001	0,513
OV mit OE	< 0,001	0,823
Anzahl der OVs mit OE	< 0,001	0,838
CRP bei Aufnahme	0,004	0,209
CRP max.	0,001	0,230
Dauer bis CRP max.	0,003	0,218
Kreatinin	0,001	0,231
Harnstoff/BUN	< 0,001	0,307
Kalzium	< 0,001	-0,293
Eiweiß gesamt	0,004	-0,382
CK	0,004	0,237
LDH	0,001	0,300
GOT	< 0,001	0,309
GPT	0,034	0,156
Bilirubin	< 0,001	0,289
γ -GT	0,029	0,162
APACHE II	< 0,001	0,334
BISAP	< 0,001	0,340
Ranson 1	< 0,001	0,256
Ranson 2	0,010	0,182
Ranson gesamt	< 0,001	0,253

ROC-AUC-Analysen bezüglich der Mortalität

Zur Analyse von möglichen Prädiktoren eines letalen Ausgangs wurden ROC-Kurven erstellt, die in den Abbildungen 52 - 58 dargestellt sind. Die dazugehörigen AUC- und p-Werte, Cut-Offs, Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indices sind in Tabelle 58 aufgeführt.

Die Einzelparameter BMI, CRP, Harnstoff/BUN, Kreatinin, Kalzium, GOT, Bilirubin, γ -GT, CK, LDH sowie sämtliche getesteten Scores erwiesen sich als signifikante Prädiktoren.

Harnstoff/BUN zeigte mit 0,881 einen hohen AUC-Wert und bei Werten über 26 mg/dl eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 91,2 %.

Kalzium ergab einen AUC-Wert von 0,128 und ab Werten $< 2,02$ mmol/l eine Sensitivität von 87,5 % und eine Spezifität von 76,8 %.

GOT, Bilirubin und LDH erreichten ebenfalls hohe AUC-Werte (0,915; 0,893; 0,865). Eine GOT über 139 U/l war mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 77,1 % prädiktiv. Ein Bilirubin über 1,3 mg/dl wies Werte von 100 % und 70,6 % auf. Ein LDH-Wert über 408 U/l sagte den Tod mit einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 78,2 % voraus.

Die Scores APACHE II, BISAP, Ranson 1, und Ranson gesamt ergaben mit 0,964, 0,936, 0,838, und 0,846 sehr hohe AUC-Werte. Ein APACHE II-Wert von ≥ 9 Punkten sagte den Tod eines Patienten mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 81,3 % vorher. Beim BISAP war dies ab 2 Punkten mit 88,9% und 81,3%, beim Ranson 1-Score ab ebenfalls 2 Punkten mit 77,8% und 76,0 und beim Ranson gesamt ab 3 Punkten mit einer Sensitivität 88,9% und einer Spezifität 68,8% der Fall.

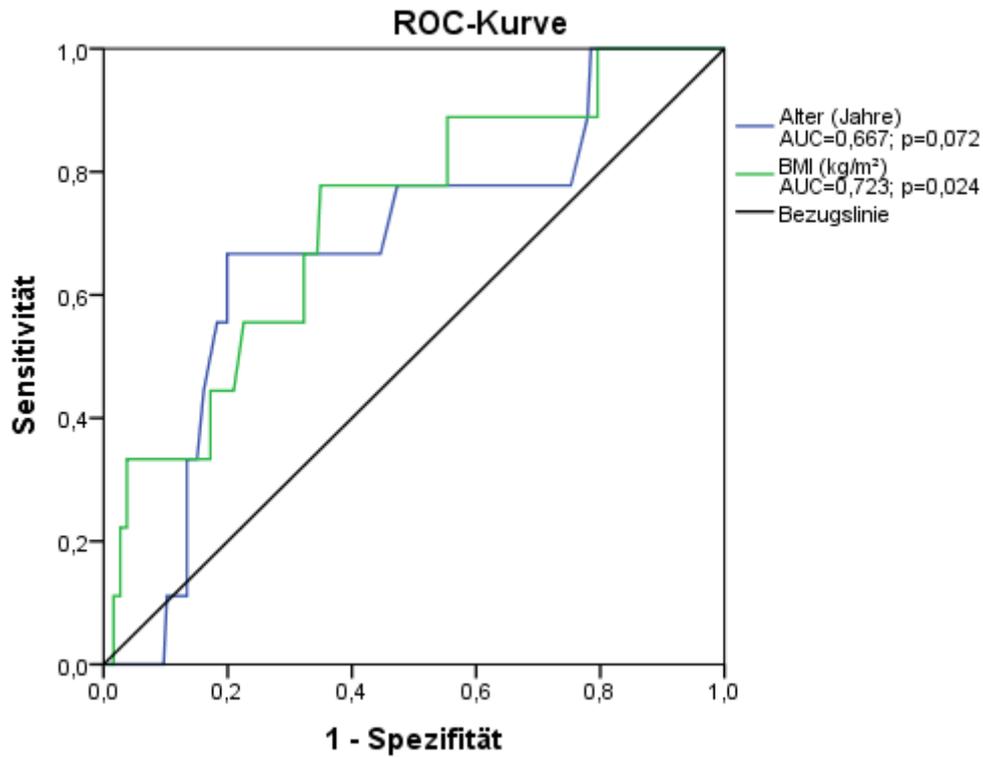


Abbildung 52: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch Alter und BMI

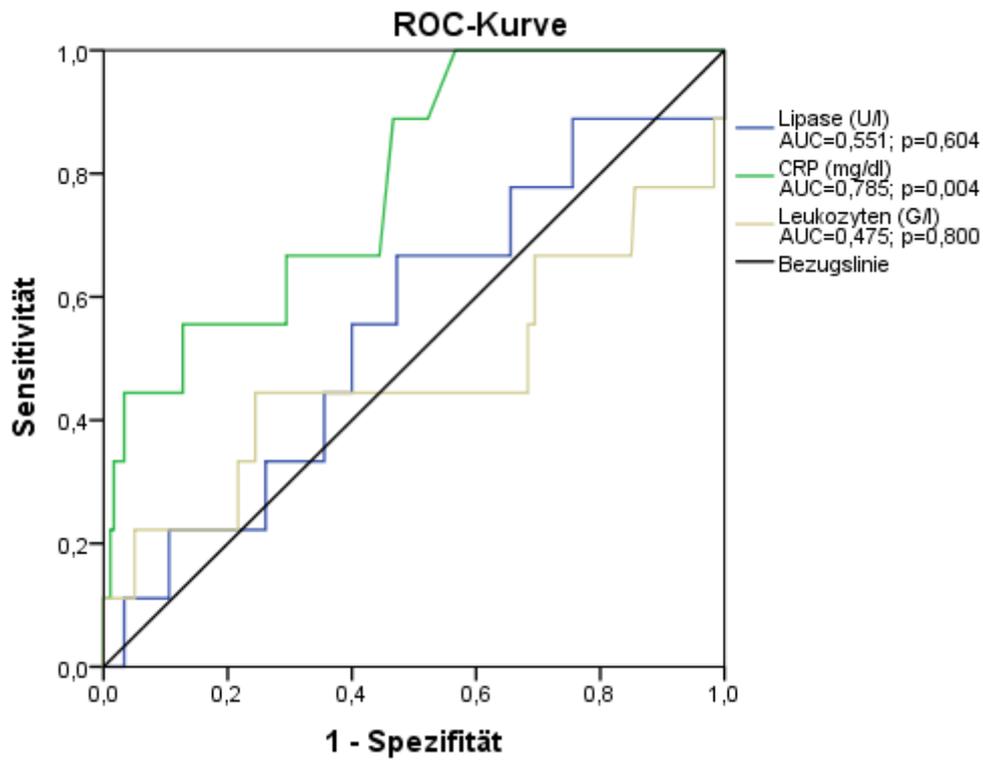


Abbildung 53: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch Lipase, CRP und Leukozyten

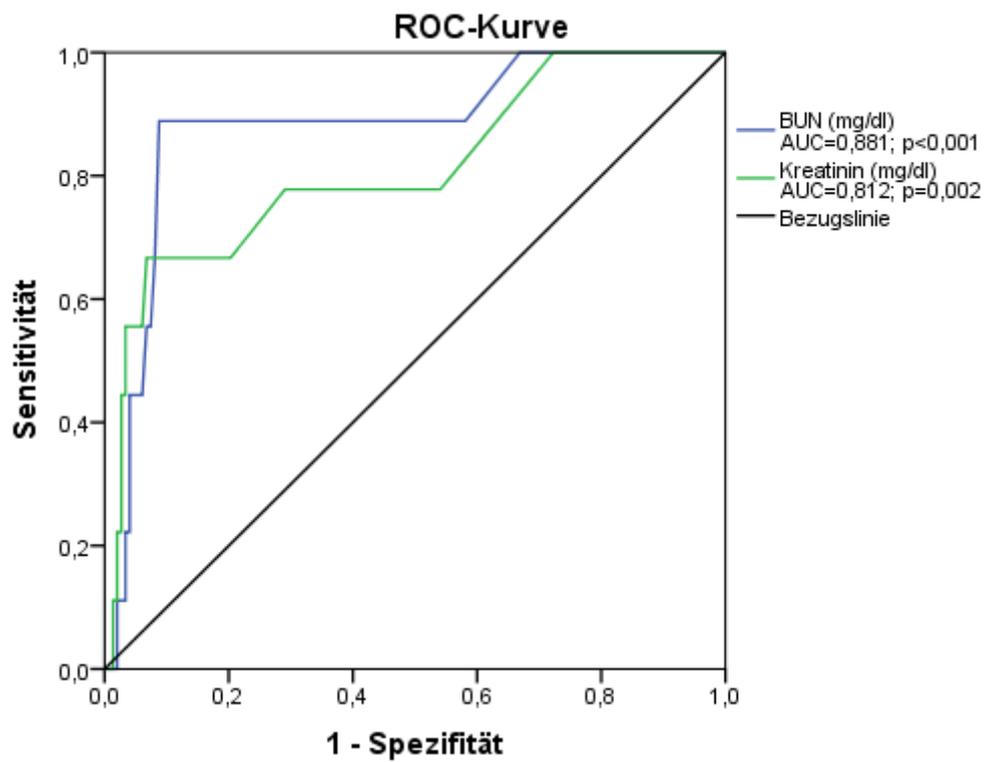


Abbildung 54: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch Harnstoff/BUN und Kreatinin

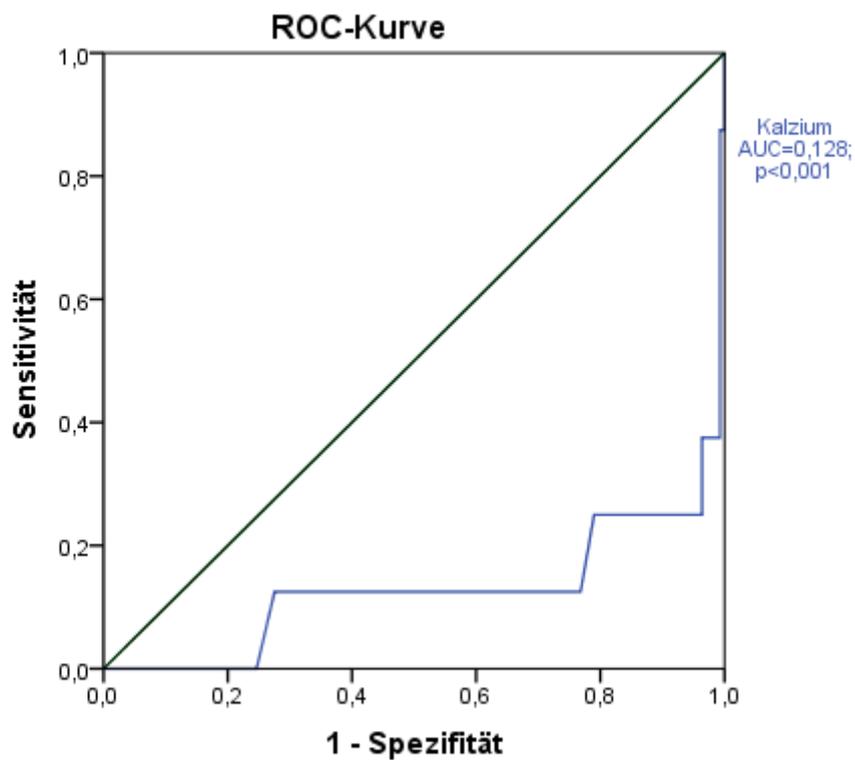


Abbildung 55: ROC-Kurve für die Vorhersage der Mortalität durch Kalzium

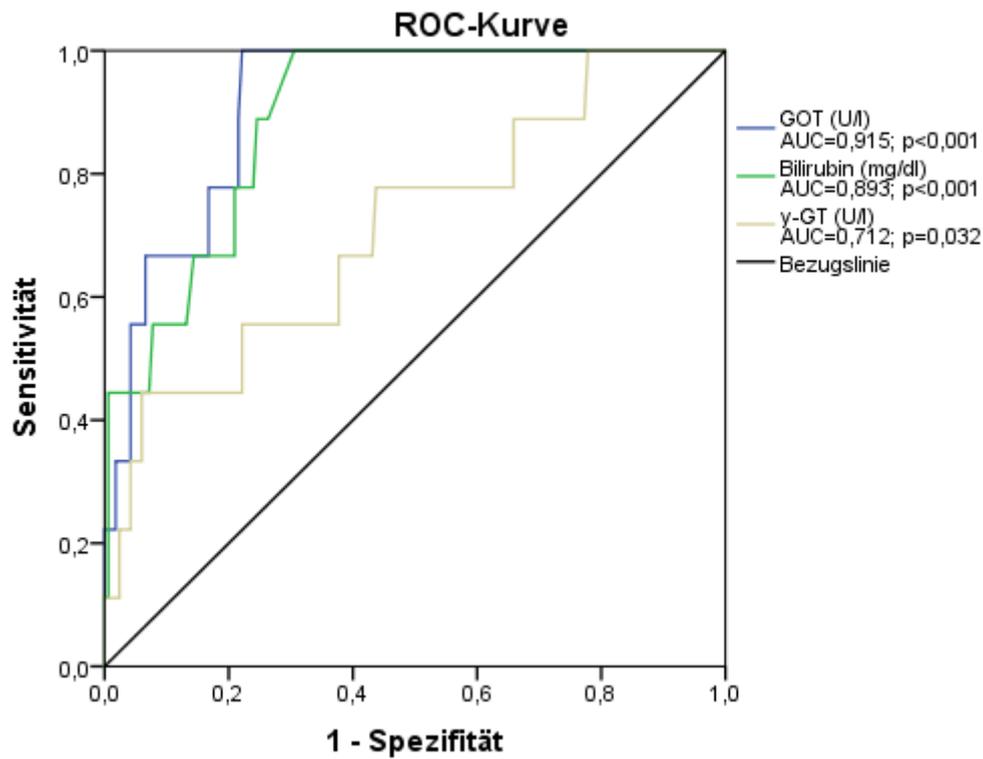


Abbildung 56: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch GOT, Bilirubin und γ-GT

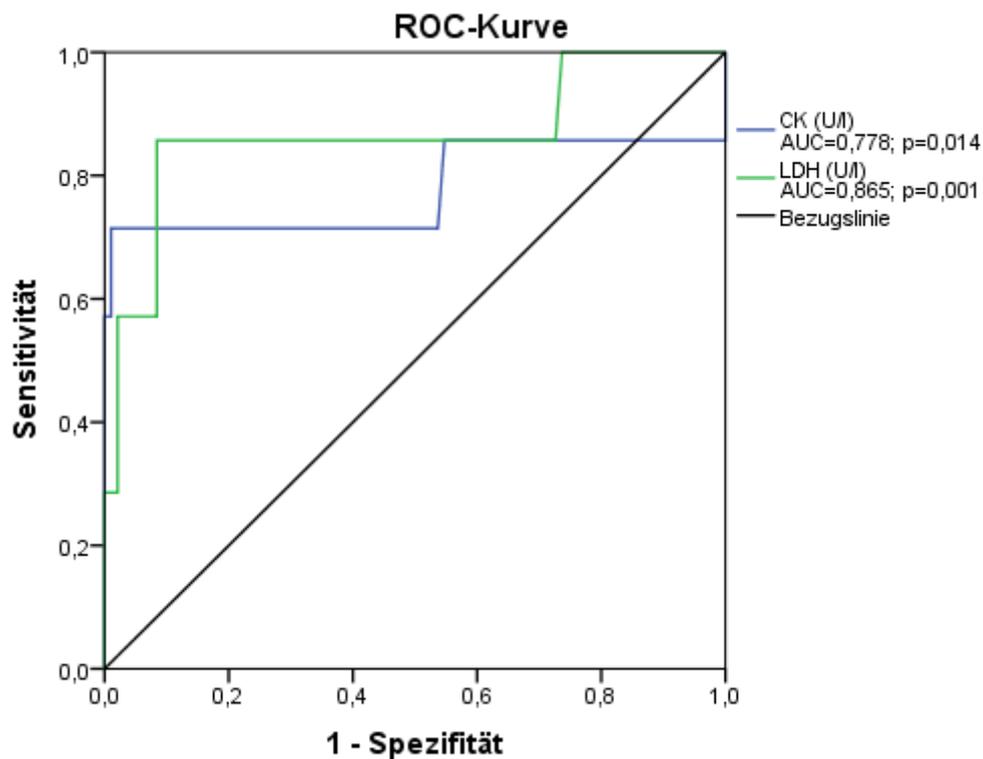


Abbildung 57: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch CK und LDH

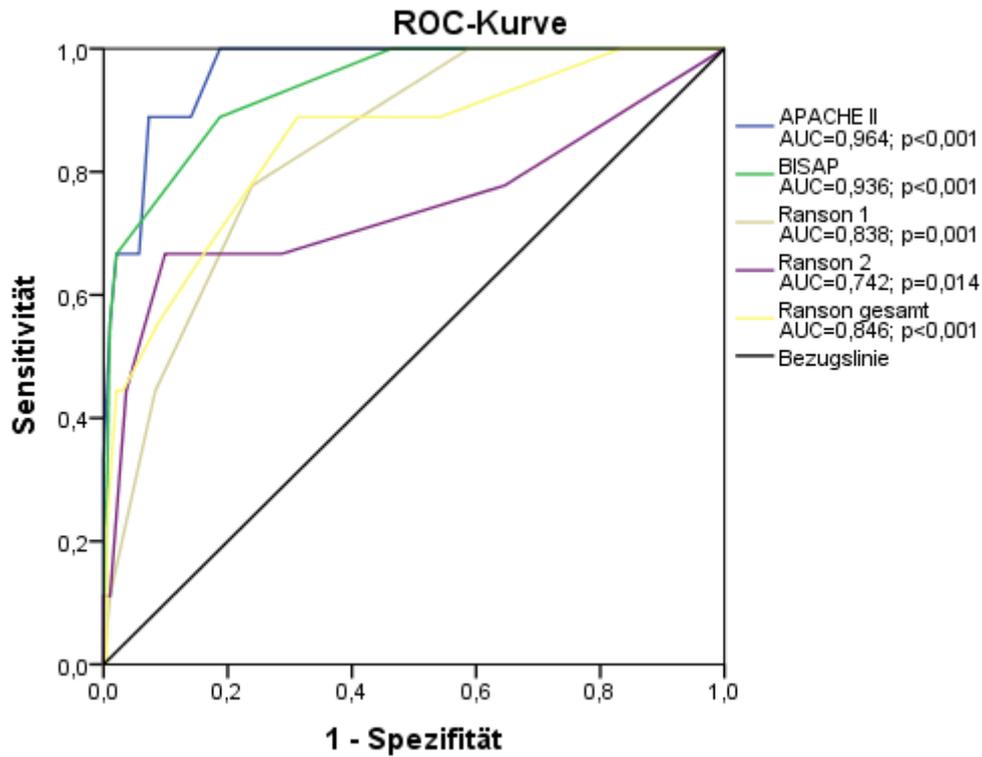


Abbildung 58: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität durch APACHE II-, BISAP- und Ranson-Scores

Tabelle 58: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage der Mortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Alter	0,677	0,072	51 Jahre	0,778	0,527	0,305
			66 Jahre	0,667	0,801	0,468
BMI	0,723	0,024	26,3 kg/m ²	0,778	0,651	0,428
Lipase	0,551	0,604	-	-	-	-
CRP	0,785	0,004	1,1 mg/dl	0,889	0,533	0,422
			14,7 mg/dl	0,556	0,874	0,429
Leukozyten	0,475	0,800	-	-	-	-
Harnstoff/BUN	0,881	< 0,001	26 mg/dl	0,889	0,912	0,801
Kreatinin	0,812	0,002	1,0 mg/dl	0,778	0,709	0,487
			1,4 mg/dl	0,667	0,932	0,599
Kalzium	0,128	< 0,001	2,02 mmol/l	0,875	0,768	0,643
			1,81 mmol/l	0,750	0,964	0,714
GOT	0,915	< 0,001	139 U/l	1,000	0,771	0,771
Bilirubin	0,893	< 0,001	1,3 mg/dl	1,000	0,706	0,706
γ-GT	0,712	0,032	148 U/l	0,778	0,556	0,333
CK	0,778	0,014	314 U/l	0,750	0,978	0,728
LDH	0,865	0,001	408 U/l	0,875	0,782	0,657
APACHE II	0,964	< 0,001	9	1,000	0,813	0,813
			12	0,889	0,927	0,816

Ergebnisse

BISAP	0,936	< 0,001	2	0,889	0,813	0,701
Ranson 1	0,838	0,001	2	0,778	0,760	0,583
Ranson 2	0,742	0,014	1	0,778	0,354	0,132
			3	0,667	0,901	0,568
Ranson gesamt	0,846	< 0,001	3	0,889	0,688	0,576

3.8.5 Zusammenfassung der Prädiktorenanalyse

Tabelle 59 fasst die AUC-Werte der getesteten Parameter zusammen und stellt sie in Bezug auf die Vorhersagekraft der Endpunkte Liegedauer, ICU-Aufenthalt, OV mit Organersatz und Tod vergleichend gegenüber.

Tabelle 59: Übersicht von AUCs der Einzelparameter und Scoring-Systeme bezüglich der Vorhersagekraft der Endpunkte Liegedauer, ICU, OV mit Organersatz und Tod

Parameter	AUCs			
	Liegedauer	ICU	OV	Tod
Alter	0,676	0,644	0,662	0,677
BMI	0,590	0,650	0,735	0,723
Schmerzintensität	-	0,806	-	-
Schmerzdauer	-	0,512	-	-
Lipase	0,406	0,478	0,438	0,551
CRP	0,667	0,752	0,766	0,784
Leukozyten	0,546	0,661	0,469	0,475
Harnstoff/BUN	0,783	0,670	0,848	0,881
Kreatinin	0,650	0,617	0,778	0,812
Kalzium	0,390	0,189	0,215	0,128
Eiweiß gesamt	0,196	0,119	0,127	0,114
Glukose	0,500	0,625	0,599	0,515
LDH	0,569	0,727	0,851	0,856
CK	0,243	0,533	0,746	0,798
GOT	0,595	0,722	0,803	0,915
GPT	0,456	0,607	0,667	0,710
Bilirubin	0,557	0,700	0,820	0,893
γ-GT	0,670	0,661	0,656	0,712
aP	0,667	0,593	0,658	0,680
APACHE II	0,804	0,896	0,933	0,964
BISAP	0,812	0,816	0,878	0,932
Ranson 1	0,585	0,760	0,791	0,838
Ranson 2	0,838	0,883	0,759	0,742
Ranson gesamt	0,817	0,912	0,827	0,846

4 Diskussion

Aufgrund des potenziell schwerwiegenden Verlaufes einer AP kommt der möglichst frühen individuellen Prognoseabschätzung der Erkrankung eine äußerst wichtige Rolle zu. In der Vergangenheit wurde diese Thematik bereits in zahlreichen Studien diskutiert. Die Studien lieferten jedoch keine ausreichenden Ergebnisse und haben sich im klinischen Alltag bisher nicht einheitlich etabliert. So besteht nach wie vor das Bedürfnis nach praktikablen und gleichzeitig zuverlässigen Prädiktoren. Mit dieser Studie wurde ein prospektiver Ansatz verfolgt, allgemeine und spezifische Patientencharakteristika, die zu Beginn einer AP erhoben wurden, als Einzelparameter und vereint in Scoring-Systemen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für das spätere Outcome zu analysieren. Die Parameter wurden nicht nur wie in vielen bisherigen Studien bezüglich der Mortalität untersucht, sondern auch auf ihre Eignung als Prädiktor der weiteren Endpunkte Liegedauer, ICU-Aufenthalt und Organversagen mit Organersatz.

Daneben war es Ziel, den Einfluss von Ätiologie, Geschlecht, Schmerzen und einer eventuell zusätzlich vorhandenen CP zu beurteilen.

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden 202 Patienten am Klinikum RDI in München eingeschlossen und ausgewertet. Das Kollektiv verteilte sich auf 127 Männer (62,9 %) und 75 Frauen (37,1 %). Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 51 (± 17) Jahre. Mit jeweils etwa einem Drittel stellten die Alkohol-induzierte (34 %) und die biliäre AP (30 %) die häufigsten Ursachen dar. In 29,2 % der Fälle (59/202) lag beim Eintritt der AP bereits ein chronisch entzündliches Geschehen (CP) zugrunde. Im Mittel war bei Entlassung bzw. bei Eintritt des Todes eine Krankenhausverweildauer von 8 (± 6) Tagen zu verzeichnen. Bei 32 Patienten war eine intensivmedizinische Behandlung auf der ICU notwendig, welche durchschnittlich 7 (± 7) Tage dauerte. In 13 Fällen (6,4 %) kamen aufgrund von OVs die Organersatzverfahren Dialyse, Intubation und maschinelle Beatmung und/oder Katecholamine zum Einsatz. Neun Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum, was einer Mortalität von 4,5% entspricht.

Zur Analyse geeigneter Prädiktoren der Endpunkte Liegedauer, ICU, OV und Tod wurden zahlreiche Einzelparameter und Scoring-Systeme einer ROC-AUC-Analyse zugeführt. Bei der Vorhersage einer Liegedauer > 3 Wochen erzielten die Einzelparameter BUN und Eiweiß gesamt die höchsten Abweichungen von einem AUC-Wert von 0,500 (0,783; 0,196), unter den Scoring-Systemen war der Ranson 2 führend (0,838). Bezogen auf einen ICU-Aufenthalt traten die Einzelparameter Schmerzintensität, CRP, Kalzium und Eiweiß gesamt (0,806; 0,752; 0,189; 0,119) und der Ranson gesamt-Score (0,912) hervor. In Hinblick auf ein OV stachen die Einzelparameter Bilirubin, BUN, LDH und Eiweiß gesamt (0,820; 0,848; 0,851; 0,127) sowie der APACHE II heraus (0,933). Bezüglich der Mortalität wiesen BUN, Eiweiß gesamt, Bilirubin und GOT (0,881; 0,114; 0,893; 0,915) sowie die Scoring-Systeme BISAP und APACHE II die besten AUC-Werte auf (0,932; 0,964).

4.2 Diskussion der Methoden

Ziel war es, für die späteren Analysen Patienten mit dem Krankheitsbild einer AP in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung zu identifizieren, den Verlauf zu dokumentieren und nachzuverfolgen. Es wurde ein Screeningverfahren etabliert, bei dem 1 - 2 x täglich alle internistischen Stationen auf neue Verdachtsfälle überprüft wurden. Durch dieses regelmäßige und systematische Vorgehen konnte sichergestellt werden, dass die meisten vorhandenen AP-Patienten auch tatsächlich in die Studie aufgenommen wurden. Dennoch ist davon auszugehen, dass wenige Fälle z. B. durch Urlaube oder krankheitsbedingte Ausfälle des Personals nicht erfasst werden konnten. Der nächste Schritt bestand darin, die Patienten aufzusuchen und gemeinsam einen strukturierten Fragebogen auszufüllen. So konnten Basisdaten standardisiert und vollständig erhoben werden. Durch die direkte, zeitnahe Erfassung von Daten wurden Fehlerquellen wie Erinnerungsmängel der Patienten oder Verwechslungsmöglichkeiten minimiert. Angaben über den exakten Schmerzbeginn (auf eine Stunde genau) und die Schmerzintensität, die zum Arztkontakt führte, wurden erst später fest in den Screeningbogen integriert. Aufgrund so zu Beginn häufig nur ungenau erweiterbarer Angaben sank die Zahl diesbezüglich verwertbarer Fälle auf 76 bzw. 77 Patienten. Der Verlauf der Erkrankung wurde anschließend beobachtet. Lediglich in 13 Fällen, die gleichzeitig auch in die EAGLE-Studie eingeschlossen wurden, wurde interventionell eingegriffen. Ein Vorteil bestand darin, dass der Großteil der Patienten so nicht durch zusätzliche Untersuchungen beeinträchtigt wurde und die Studie ethisch als

unbedenklich einzustufen ist. Als Nachteil wurden nur medizinisch absolut notwendige Parameter gemessen, was nicht bei allen Patienten völlig identisch war. Dadurch lagen bei den Auswertungen teilweise nicht für alle Patienten sämtliche Werte für die beobachteten Parameter vor. Die Analysen basierten immer auf den jeweils gültigen vorhandenen Werten. Bei der Berechnung von Scores wurden, falls Werte fehlten, die Parameter als physiologisch bzw. unauffällig gewertet, da nach den ärztlichen Berichten keine medizinische Notwendigkeit zur Messung bzw. Dokumentation vorlag.

Es wurden Patienten aller Schweregrade und Ausprägungsformen der AP in die Studie eingeschlossen. Einerseits entstand dadurch ein guter Überblick über das Kollektiv aller an AP erkrankter Patienten. Andererseits begünstigte dies die Berücksichtigung vieler milder Fälle, was an der natürlichen Verteilung von etwa 85 % milder Verlaufsformen, aber wohl auch am Einschluss von Patienten mit rezidivierenden AP-Episoden wie auch Patienten mit zugrunde liegender CP lag. Diese zeigen allgemein mildere Verläufe als Patienten mit Erstereignissen. Das RDI gilt als Zentrum mit großer Erfahrung und Expertise im Umgang mit AP. Auch dieser Punkt lässt günstigere Verläufe vermuten. So wurde die Konzentration auf die gewählten seltenen Endpunkte erschwert.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Geschlecht

In der vorliegenden Studie waren 75 Patientinnen und 127 Patienten beteiligt. Damit entsprach das Verhältnis der betroffenen Frauen und Männer in etwa 1 : 1,7. Während Yadav et al. ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis beschrieben [YADAV 2013], waren auch in anderen Studien Männer den Frauen zahlenmäßig überlegen. Bei Bruennler et al. waren Männer gar doppelt so häufig wie Frauen vertreten [BRUENNLER 2008]. Die PROST-Studie, die ebenfalls den Raum München repräsentiert, bildete ein Verhältnis von 1 : 1,8 (w : m) ab [PHILLIP 2011], was dem Ergebnis dieser Arbeit sehr nahe kommt. Daraus lässt sich ein valider Wert für das aktuelle Geschlechterverhältnis zumindest für den Raum München schlussfolgern. Für den Raum Lüneburg ermittelten Lankisch et al. einen Wert von 1 : 1,5 (w : m) [LANKISCH 2002a]. Dabei muss bedacht werden, dass in letzterer Studie nur Erstereignisse einer AP berücksichtigt wurden. Da jedoch bekanntermaßen gerade rezidivierende AP-Episoden mit der Alkohol-induzierten Form und damit auch mit dem

männlichen Geschlecht assoziiert sind, könnte dies den leicht verringerten Anteil der Männer gegenüber München erklären. Es ist auch hier von einer ähnlichen Verteilung wie in der vorliegenden Studie auszugehen, was auf vergleichbare Verhältnisse innerhalb verschiedener deutscher Regionen schließen lässt.

Bei der Betrachtung der Altersstrukturen fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Männer mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren und der Gruppe der Frauen mit 52 Jahren auf. Hamada et al. dagegen erkannten in einer sehr umfangreich angelegten aktuelleren Studie deutlich ältere Patientinnen (65,3 Jahre) und Patienten (58,5 Jahre) [HAMADA 2014]. Die Untersuchung erfolgte jedoch an der japanischen Bevölkerung. Ob deutsche Patienten tatsächlich früher erkranken und was die möglichen Gründe dafür sein könnten, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht umfassend geklärt werden.

Die Geschlechterverteilung bezogen auf die verschiedenen Ätiologien ergab beträchtliche Unterschiede. Bei Männern stand klar die Alkohol-induzierte Genese mit 46,5 % im Vordergrund. Bei Frauen spielte diese mit lediglich 12 % eine weniger gewichtige Rolle. Es dominierte mit 41,3 % die biliäre Genese, die bei den Männern wiederum nur 22,8 % der Fälle ausmachte. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen vorhandener Studien [FREY 2006, YADAV 2006]. Der offensichtlichste Grund für die Dominanz der Alkohol-induzierten AP unter den männlichen Patienten ist das unterschiedliche Konsumverhalten. Laut eines aktuellen Berichts der World Health Organization (WHO) liegt in Deutschland der mittlere jährliche Konsum reinen Alkohols bei 11,8 Litern pro Person ab 15 Jahren. Während Frauen lediglich 7 Liter zu sich nehmen, konsumieren Männer im Durchschnitt mit 16,9 Litern mehr als doppelt so viel [WHO 2014]. Dadurch steigt das Risiko für Männer an einer Alkohol-induzierten AP zu erkranken deutlich. Lankisch et al. fanden auch heraus, dass Frauen ähnlich häufig wie Männer eine AP entwickeln, wenn sie mit diesen vergleichbare Alkoholmengen zu sich nehmen [LANKISCH 2002b]. Wurde die Alkohol-induzierte AP bei der Betrachtung der Ätiologien in der vorliegenden Studie außer Acht gelassen, zeigte sich interessanterweise ein recht homogenes Verteilungsmuster. Sowohl die relativen als auch die absoluten Häufigkeiten der übrigen Ätiologien „biliär“, „post-ERCP“, „idiopathisch“ und „sonstige“ verteilten sich gleichmäßig auf Männer und Frauen. Es kann vermutet werden, dass die erhöhte Anzahl an AP erkrankter Männer

auf das Risikoverhalten bezüglich Alkohol zurückzuführen ist und sich sonst ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis darstellt.

4.3.2 Ätiologie

In dieser Studie entfielen mit gemeinsamen 63,4 % die meisten Fälle auf die beiden Ätiologieformen „biliär“ und „Alkohol-induziert“. Dies deckt sich mit zahlreichen Studien und bestätigt somit den aktuellen Forschungsstand [FROSSARD 2008, HUBER 2011]. Als häufigste Ätiologie werden weltweit meistens Gallensteine (biliär) angeführt [WHITCOMB 2006]. Ob Gallensteine oder Alkohol die führende Ursache darstellen, hängt sehr stark von den unterschiedlichen Regionen und den dort vorkommenden Risikofaktoren ab. In Griechenland war die biliäre AP einer Studie zufolge klar führend (71,4 % vs. 6 %), während im Gegensatz dazu in Finnland die Alkohol-induzierte Form eindeutig dominierte (6,3 % vs. 79,3 %) [HALONEN 2000, GULLO 2002]. Zu den Risikofaktoren einer Gallensteinentwicklung gehören u. a. fettreiches Essen, Übergewicht, Bewegungsmangel und hohes Alter. In einer Industrie- und Wohlstandsnation wie der deutschen Bevölkerung sind diese Faktoren häufig anzutreffen. Auch der mittlere Alkoholkonsum hierzulande übertrifft wie oben bereits erwähnt mit 11,8 Litern jährlich pro Person den europäischen Durchschnitt von 10,9 Litern und noch deutlicher den weltweiten Verbrauch von 6,1 Litern [WHO 2011]. In der vorliegenden Arbeit war mit 33,7 % die Alkohol-induzierte AP dominierend. Knapp dahinter folgte die biliäre AP mit 29,7 %. Die PROST-Studie errechnete 36,7 % für die Alkohol-induzierte und 34,6 % für die biliäre AP [PHILLIP 2011]. In einer 2002 veröffentlichten Studie aus Lüneburg ergab die Analyse 40 % biliäre und 32 % Alkohol-induzierte AP [LANKISCH 2002a]. Da dort nur Erstereignisse berücksichtigt wurden und gerade die Alkohol-induzierte AP oftmals rezidiert, scheint das Verhältnis etwas zugunsten der biliären AP verschoben. Die Ergebnisse anderer deutscher Studien [LANKISCH 2002a, PHILLIP 2011] konnten somit anhand der vorliegenden Auswertungen in etwa bestätigt werden.

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine Methode, mit der diagnostische und therapeutische Eingriffe durchgeführt werden können. Neben der Darstellung der Gallenwege, der Gallenblase und des Pankresgangs mit Röntgen-KM können auch Steine entfernt oder die Öffnung des Gallengangs (Papilla vateri) geweitet werden. Als invasive Maßnahme birgt sie auch verschiedene Risiken.

Die häufigste Komplikation ist die post-ERCP Pankreatitis. Sie tritt Studien zufolge postinterventionell bei 2,6 - 9,7 % aller ERCPs auf [COTTON 2009, KOCHAR 2015]. In dieser Studie wurden 6,9 % der APs als „post-ERCP“ klassifiziert. Sie war damit eine seltenere, aber regelmäßige Ursache. In einer Vergleichsstudie waren 3,2 % der AP-Fälle ERCP-bedingt [PHILLIP 2011]. Für gewöhnlich verläuft die post-ERCP-AP eher mild, doch in 2 - 3 % treten auch schwere Verläufe auf, welche nicht unterschätzt werden dürfen [FORSMARK 2007]. Da sich die Methode der ERCP weiter zu etablieren scheint, ist zukünftig mit einem Anstieg der dadurch verursachten Pankreatiden zu rechnen.

Generell kann in 70 - 90 % der Fälle die Ursache einer AP leicht ausgemacht werden [DRAGANOV 2005]. Ist das nicht möglich, wird sie als idiopathisch bezeichnet. In der vorliegenden Studie wurden 14,4 % der APs in diese Kategorie eingruppiert. Mit 36,6 % ermittelte eine groß angelegte Studie aus Kalifornien einen wesentlich höheren Anteil [FREY 2006]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die APs dort lediglich drei Gruppen zugeordnet wurden (eindeutig biliär, eindeutig Alkohol-induziert und idiopathisch). Patienten, die sowohl Anzeichen für eine biliäre als auch eine Alkohol-induzierte Genese oder eine ganz andere Ätiologie aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Allein dadurch ist ein höherer prozentualer Anteil idiopathischer APs zu erwarten. Andere Studien ermittelten Werte zwischen 13,3 und 20 % [LANKISCH 2002a, PHILLIP 2011, WEITZ 2015]. Die erzielten 14,4 % können daher als eher niedriger Wert beurteilt werden. Möglicherweise lässt sich dies durch das beteiligte Klinikum RDI erklären, das als universitäre Einrichtung über eine große klinische Erfahrung und gute diagnostische Möglichkeiten verfügt. Dank neuer Bildgebungstechniken und genetischer Tests sollte die idiopathische AP zukünftig generell abnehmen [GRENDELL 1990, DRAGANOV 2005]. Problematisch bleibt anzumerken, dass es kein einheitliches Vorgehen gibt, nach welchen Tests eine AP als idiopathisch zu bezeichnen ist. Zur besseren Vergleichbarkeit wäre ein einheitlicher Standard für Klinik und Wissenschaft erstrebenswert.

4.3.3 Akuter Schub einer chronischen Pankreatitis

Ein weiterer Aspekt der Arbeit war es die Rolle der CP bei akuten Entzündungsereignissen der Bauchspeicheldrüse zu beurteilen. Die Beziehung zwischen AP und CP wird seit Langem kontrovers diskutiert. Traditionell wurden beide

Formen als unabhängige, unterschiedliche Entitäten gesehen. Die AP wurde gewöhnlich durch die völlige klinische Erholung und histologische Wiederherstellung des Gewebes charakterisiert [SARLES 1986, BRAGANZA 2011]. Aktuell werden jedoch AP und CP als aufeinander aufbauende Teile einer kontinuierlichen Erkrankung verstanden [BRAGANZA 2011]. Für diesen Wandel werden mehrere Gründe beschrieben. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich die CP aus rezidivierenden APs entwickeln kann. Außerdem überschneiden sich sowohl genetische als auch umweltbedingte kausale Faktoren [WHITCOMB 2004]. Ebenso konnte experimentell gezeigt werden, dass sich jegliche Zustandsformen der Pankreatitis induzieren lassen [WALLIG 1998]. Des Weiteren weisen AP- wie auch CP-Patienten gewissen Stereotypen auf, u. a. starke abdominelle Schmerzen und erhöhte Blutwerte für Amylase, Lipase und Trypsinogen. Letztlich wird durch rezidivierende Entzündungsschübe das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt, woraus ein fortschreitender Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion resultiert [GRESS 1994, MAYERLE 2013]. Der Zusammenhang zwischen AP und der Progression zur CP gilt zumindest für die Alkohol-induzierte AP als gesichert [LANKISCH 1999a, LANKISCH 2009a]. In dieser Studie wurde bei 59 von 202 Erkrankungsfällen eine vorhandene CP registriert, was einem Anteil von 29,2 % entspricht. In einer Vergleichsstudie lag dieser Wert mit 8 % deutlich niedriger [PHILLIP 2011]. Der hohe Wert könnte darin liegen, dass einige Patienten mit CP im Studienzeitraum wiederholt mit einer akuten Entzündung vorstellig wurden und jedes Ereignis einzeln aufgenommen und gewertet wurde. Dadurch fällt deren Gewichtung möglicherweise zu stark aus. Insgesamt ist der tatsächliche Wert wohl unter dem ermittelten anzusiedeln. Dennoch bleibt die CP ein nicht zu unterschätzender Aspekt bei der Betrachtung der AP. Sowohl bei der CP als auch bei der AP spielt Alkohol bekanntermaßen eine bedeutende ätiologische Rolle. Bei der CP wird er sogar als häufigste Ursache gesehen [COTE 2011]. In den Untersuchungen dieser Arbeit entfielen 38 der 59 CP-Patienten (64,4 %) auf die Kategorie „Alkohol-induziert“, was die vorige Aussage somit bestätigen konnte. Dass mit 84,7 % der CP-Patienten im untersuchten Kollektiv überwiegend Männer betroffen waren, kann mit dem stärkeren Alkoholkonsum in Zusammenhang gebracht werden. Die Mechanismen und Umstände, unter denen der Progress zu einer CP vonstattengeht, sind noch immer nicht gänzlich geklärt [LANKISCH 2009a]. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit scheint logarithmisch mit der Höhe des Alkoholkonsums zu steigen [SARLES 1979]. Der

Erstmanifestation der CP geht meistens ein jahrelanger Alkoholmissbrauch voraus [SECKNUS 2000]. Erstaunlich ist im Gegenzug, dass weniger als 10 % aller exzessiven Trinker eine CP entwickeln [DUFOUR 2003]. Auch konnte gezeigt werden, dass der langanhaltende Konsum von Ethanol alleine keine CP induziert [LI 2008]. Es werden folglich Kofaktoren diskutiert, welche die Entwicklung begünstigen. So fördert z. B. Rauchen signifikant die Progression einer AP zu einer CP. Rauchen wird zwar als unabhängiger Risikofaktor gewertet, doch treten hoher Alkoholkonsum und starkes Rauchverhalten häufig in Kombination auf und erhöhen gemeinsam das Risiko einer CP übermäßig [LANKISCH 2009a, YADAV 2013]. In dieser Studie wurden keine Daten zum Nikotinkonsum der Patienten erhoben. Für zukünftige Untersuchungen scheint dies jedoch empfehlenswert.

Bei der Analyse des Outcomes stellte sich heraus, dass bei Patienten mit CP weder Todesfälle noch OVs mit der Notwendigkeit zu Organersatzverfahren auftraten. Auch war der Anteil der Patienten, die auf die ICU verlegt werden mussten, in dieser Gruppe mit 8,5 % zu 18,9 % in der nicht-CP-Gruppe deutlich niedriger. Außerdem fielen Nierenretentionsparameter, Leberwerte, CK und LDH geringer aus. Daraus lässt sich schließen, dass die akuten Schübe einer Pankreatitis bei zugrunde liegender CP weniger gravierend verliefen. Die Lipase lag in der CP-Gruppe im Mittel ebenfalls deutlich unter der Vergleichsgruppe. Dies könnte im chronischen Gewebeschaden der Bauchspeicheldrüse begründet sein, da so weniger Verdauungsenzyme gebildet und im Fall der akuten Entzündung ins Blut freigesetzt werden können.

4.3.4 Schmerzen

Abdominelle Schmerzen gehören zu den frühesten, häufigsten und eindrücklichsten Symptomen der AP. Der für die AP äußerst typische Schmerzcharakter stellt ein einfach zu erhebendes klinisches Merkmal dar und erleichtert dem Arzt bei Vorhandensein das Stellen der Verdachtsdiagnose. In der vorliegenden Studie konnte diese Art von Schmerzen mit gürtelförmiger Ausstrahlung in 78,9 % der Fälle beobachtet werden. Ein Vergleichswert der Literatur lag mit 90 % sogar noch etwas höher [HUBER 2011]. Anamnestisch beschreiben Patienten die Schmerzen bei AP häufig als extrem stark ausgeprägt. Für das Kollektiv dieser Studie ergab sich ein Median von 8 auf der NRS, was belegt, dass die AP ein besonders schmerzhaftes Ereignis darstellt. In einer vergleichbaren Studie ermittelten Phillip et al. ebenfalls

einen Median von 8 [PHILLIP 2013]. Folglich bildet die zügige analgetische Therapie einen wichtigen Bestandteil der Behandlung. Die unerträglichen Schmerzen sind in der Regel der Grund einen Arzt aufzusuchen. Möglicherweise können die Schmerzintensität und die Zeitspanne vom Beginn der Schmerzen bis zur Vorstellung im Krankenhaus prognostisch genutzt werden. In unserem Kollektiv lag die mittlere Dauer bei $11,6 \pm 17,2$ h. Während Einzelfälle bis zu 96 h abwarteten, entschieden sich viele Patienten bereits innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn einen Arzt aufzusuchen. Der Median lag folglich bei nur 5 h und damit deutlich unter dem Wert einer Vergleichsstudie mit 27 h [PHILLIP 2013]. Vorstellbar wäre, dass der relativ große Anteil der Patienten, die nicht zum ersten Mal eine AP erlitten, den Schmerzcharakter durch seine Erfahrung frühzeitig wiedererkannte, einordnen konnte und sich somit schneller für eine ärztliche Konsultation entschied.

Zur Beziehung der wahrgenommenen initialen Schmerzintensität und der Dauer, die zwischen Schmerzbeginn und dem Eintreffen in einem Krankenhaus lag, konnten Phillip et al. eine Assoziation hoher Schmerzwerte und kürzeren Zeitintervallen feststellen [PHILLIP 2013]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden ($p = 0,672$), was jedoch der geringen Zahl von Einschlüssen für diese Fragestellung ($n = 49$) geschuldet sein könnte. Zur Analyse gehörte auch ein Vergleich verschiedener Gruppen bezüglich der Schmerzintensität und der Schmerzdauer. Verglichen wurden Männer mit Frauen, die ätiologischen Gruppen, sowie die AP bei CP- mit den reinen AP-Patienten. Es ließen sich dabei keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Lediglich eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,116$) ließ vermuten, dass sich Männer früher als Frauen nach Schmerzbeginn ärztlich vorstellen.

Die Schmerzintensität zeigte positive Korrelationen mit Leukozyten, Glukose, LDH, dem BISAP- und Ranson 1-Score. Ebenso war ein hoher Wert mit einem ICU-Aufenthalt assoziiert. Eine ROC-AUC-Analyse konnte die Schmerzintensität als Prädiktor für einen ICU-Aufenthalt aufzeigen (AUC-Wert 0,806) (siehe Kapitel 3.8 Outcome und Prädiktoren).

Eine verlängerte Dauer vor der Krankenhausvorstellung war statistisch mit höheren CRP-Werten assoziiert.

Dem Schmerz als einfach klinisch zu erhebendem Parameter gilt es sowohl diagnostisch als auch prognostisch Beachtung zu schenken. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind nötig.

4.3.5 Outcome

Der Großteil der Patienten erleidet einen milden Verlauf und die AP heilt innerhalb weniger Tage selbstständig und folgenlos aus. Der Rest entwickelt schwere, teils langwierige Verläufe, wobei zahlreiche Komplikationen wie das SIRS und OV's auftreten können, die wiederum Intensivaufenthalte, lange Liegedauern und den Tod des Patienten nach sich ziehen können.

OV

OV's stellen bei AP einen äußerst wichtigen Aspekt dar. Sie wurden erst wieder in der revidierten Atlanta-Klassifikation 2012 als kritischer Parameter zur Einteilung der Schweregrade definiert und beeinflussen vor allem die Mortalität entscheidend [BANKS 2013]. OV's, die nur transient (<48 h) vorhanden sind, weisen eine vergleichsweise gute Prognose mit niedriger Mortalität auf. Bei persistierenden oder sich verschlechternden OV's steigt die Mortalitätsrate signifikant an [JOHNSON 2004]. OV's treten zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Es gilt als weithin akzeptiert, dass die lokale Entzündung des Pankreas als Stimulus eine systemische Reaktion des gesamten Organismus triggern kann. In der frühen Phase innerhalb der ersten Woche kann es im Anschluss an ein SIRS zu OV's kommen. In der späten Phase sind sie meist Folge von septischen Komplikationen wie infizierten Nekrosen [MOFIDI 2006]. Basierend auf einer globalen Umfrage unter Pankreatologen, die 2011 von Petrov et al. veröffentlicht wurde, stellen Lunge, Herz-Kreislauf und Niere die drei wichtigsten und am häufigsten betroffenen Organsysteme bei AP dar [PETROV 2012a]. In einer Studie aus dem Jahr 2001 lag die respiratorische zahlenmäßig vor der renalen und kardiovaskulären Insuffizienz [LE MEE 2001]. Eine aktuellere Studie von Vege et al. führte ebenfalls die Lunge als am häufigsten betroffenes Organsystem an, gefolgt von Herz-Kreislauf und Niere [VEGE 2009]. Ein Problem beim Vergleich solcher Ergebnisse resultiert aus der Tatsache, dass in Studien zur Beschreibung von OV's unterschiedliche Definitionen verwendet wurden. Die neue Atlanta-Klassifikation beispielsweise orientierte sich am Marshall-Score, während andere Einteilungen den SOFA-Score oder weitere Kriterien heranzogen. In dieser Arbeit lag der Fokus auf OV's, die eines Organersatzes bedurften, also bei denen die Patienten maschinell beatmet, dialysiert oder mit Katecholaminen unterstützt werden mussten. Vorteile waren die einfache Anwendbarkeit und die klinische Relevanz. Durch die Seltenheit

der Ereignisse konnten jedoch nur kleine Fallzahlen eingeschlossen werden. Es ergab sich eine gleichmäßige Betroffenheit von Lunge, Niere und Herz-Kreislauf. In nur 15 % fiel ein einzelnes Organsystem aus. Bei den restlichen 85 % kam es zu Insuffizienzen von ≥ 2 (= MOV), bei 70 % gar von allen 3 Systemen. Neun der 13 Patienten mit OVs verstarben. Die Anzahl der OVs korrelierte stark mit der Mortalität ($R = 0,838$, $p < 0,001$). Auch in anderen Studien waren v. a. Patienten mit MOV mit schlechteren Outcomes assoziiert [MOFIDI 2006, VEGE 2009].

ICU

32 der 202 (15,8%) Patienten des Studienkollektivs wurden aufgrund des Verdachts auf einen schweren Verlauf zumindest vorübergehend auf die Intensivstation verlegt. In einer Vergleichsstudie lag der Anteil bei etwa 25 % [NEOPTOLEMOS 1998]. Die Mortalität der intensivpflichtigen Patienten ähnelte mit 28,1 % dem Wert einer großen Studie von Harrison et al. (41,9 %) [HARRISON 2007]. In der vorliegenden Arbeit korrelierte ein ICU-Aufenthalt mit einem schlechteren Outcome (OV: $R = 0,549$; Liegedauer: $R = 0,351$; Tod: $R = 0,498$; je $p < 0,001$). Gerade deswegen stellt die intensivmedizinische Versorgung einen essentiellen Bestandteil des Therapiemanagements der AP dar. Aufgrund der möglichen sehr raschen Zustandsverschlechterung, ist bei Verdacht einer schweren AP eine frühzeitige Verlegung auf die ICU wichtig, um schwerwiegende Komplikationen wie das SIRS, OVs oder Infektionen zu vermeiden oder wenigstens günstig beeinflussen zu können. Brivet et al. stellten heraus, dass eine verzögerte Aufnahme von Patienten mit schwerer AP auf eine Intensivstation (> 24 h nach Aufnahme in der Klinik) mit einer bedeutend höheren Mortalität einhergeht [BRIVET 1999].

Es scheint gerechtfertigt schon bei geringem Verdacht einer schweren AP die Verfügbarkeit von intensivmedizinischen Behandlungsoptionen zu prüfen und den Patienten ggf. in ein geeignetes Zentrum weiter zu transferieren.

Gegen eine prinzipielle präventive Aufnahme aller AP-Patienten auf die ICU sprechen der verhältnismäßig große Anteil milder Fälle und ökonomische Aspekte. Die Behandlung auf einer ICU ist mit hohem personellem und technischem Aufwand verbunden. Die EAGLE-Studiengruppe konnte durchschnittliche Mehrkosten von 4100 Euro je Fall ausmachen [HUBER 2012]. Auch Pavlidis et al. beschrieben ein

verbessertes Outcome durch moderne ICU-Behandlung auf Kosten eines gesteigerten Verbrauchs an Ressourcen [PAVLIDIS 2013].

Liegedauer

Die Patienten des untersuchten Kollektivs verblieben im Durchschnitt 8 ± 6 Tage in der Klinik. Der Median lag bei 6 Tagen, was bedeutet, dass eine Hälfte der Patienten weniger, die andere mehr als diese Zeit stationär verbrachten (bis zu 33 Tagen). Die Zahlen spiegeln die bekannten Verhältnisse wider, dass milde Fälle oft nach wenigen Tagen ausheilen, komplizierte Fälle mitunter aber ausgedehnte Liegedauern beanspruchen. Mit 15 zu 7 Tagen im Mittel verlängerte ein ICU-Aufenthalt die Gesamtliegedauer gegenüber den Patienten, die ausschließlich auf Normalstation behandelt wurden, signifikant ($p < 0,001$). Auch ein OV mit OE schien sich mit 14 zu 8 Tagen verlängernd auf die Liegedauer auszuwirken, was sich aber aufgrund der niedrigen Anzahl nicht signifikant nachweisen ließ ($p = 0,159$). Der Tod war statistisch nicht mit der Liegedauer assoziiert ($p = 0,857$). Einige Patienten verstarben bereits nach < 48 h nach Aufnahme, bei anderen trat der Tod deutlich später ein. Auch hier war die Anzahl mit neun betroffenen Patienten gering, was die Aussagekraft etwas reduziert. Pavlidis et al. ermittelten in ihrer Studie eine Liegezeit von 30 Tagen, allerdings schlossen sie nur schwere APs ein [MALANGONI 2005, PAVLIDIS 2013]. In der Literatur kam es gerade nach chirurgischen Eingriffen in der AP-Therapie zu ausgeprägten Liegezeiten. Da auch sonst Vorteile im Outcome bei konservativer Therapie beobachtet wurden, geht der allgemeine Trend derzeit wieder dorthin [UOMO 1996]. Im Mittel ist die Gesamtliegedauer für Patienten mit AP in den letzten Jahrzehnten rückläufig. Bereits Eland et al. konnten zwischen 1985 und 1995 in den Niederlanden einen Rückgang von durchschnittlich 25,2 auf 20,8 Tage verzeichnen [ELAND 2000]. Die EAGLE-Studiengruppe konnte kürzlich in Analysen der DRG-Entgelte tägliche Kosten von 533 Euro errechnen, was einer nicht unerheblichen Belastung des Gesundheitssystems gleichkommt [HUBER 2012].

In der vorliegenden Arbeit konnten für zahlreiche Einzelparameter und Scores Korrelationen mit der Liegedauer aufgezeigt werden. In Abschnitt 3.8 Outcome und Prädiktoren wurden diese in ROC-AUC-Analysen auf ihre Eignung als Prädiktor der Liegedauer untersucht.

Mortalität

Die Wahrscheinlichkeit an einer AP zu versterben ist in den vergangenen Jahrzehnten generell gesunken. Während in früheren Studien noch Werte von 10 - 15 % bezogen auf alle Erkrankungsfälle und 30 - 90 % für schwere Verlaufsformen ermittelt wurden, liegt die Mortalität heutzutage bei etwa 5 % für alle und 20 - 50 % für schwere Fälle [BANK 2002, PHILLIP 2014]. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Gesamtmortalität von 4,5 % errechnet werden, was den heutigen Trend belegt. Die 2011 veröffentlichte PROST-Studie, die die Population in und um München untersuchte, verzeichnete einen noch geringeren Wert von 2,7 %. Die expliziten Zahlen für schwere APs variieren noch immer stark. Sie unterscheiden sich in verschiedenen Ländern und Regionen. Sie hängen enorm davon ab, nach welchen Merkmalen die Kollektive zusammengestellt und welche therapeutischen Ansätze verfolgt wurden. Nach neuester Atlanta-Klassifikation werden drei Schweregrade mit jeweils deutlich voneinander abweichenden Mortalitätsraten unterschieden [BANKS 2013]. Die milde AP weist eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit von < 1 % auf zu versterben [SINGH 2011]. Bei der moderaten AP treten Todesfälle zwar schon häufiger auf, aber noch erheblich seltener als bei der schweren AP, die wie oben erwähnt bei bis zu 50 % liegt [VEGE 2009]. Besonders hohe Mortalitätsraten wurden in Patientengruppen mit OV's und/oder infizierte Nekrosen erkannt. Petrov et al. stellten in einem systematischen Review beide Risikofaktoren in einem Vergleich gegenüber. AP-Patienten mit ausschließlich OV's wiesen eine Sterblichkeit von 22 % auf. Die Gruppe, in die Patienten mit infizierten Nekrosen, aber ohne OV's eingeschlossen wurden, zeigte eine Mortalität von 11 %. Lagen beide Risikofaktoren gleichzeitig vor, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs signifikant auf 43 % [PETROV 2010]. In die vorliegende Analyse wurden APs aller Schweregrade einbezogen und keine Patienten mit Risikofaktoren selektiert. Aufgrund dieser Einschlusskriterien spiegelt das Patientenkollektiv die Gesamtmortalität der AP in der Bevölkerung wider.

Weiterhin lassen sich zwei Mortalitätsspitzen in der frühen und in der sich überlappenden späten Phase der AP erkennen. In der frühen Phase, die etwa eine Woche andauert, tritt der Tod meist infolge von MOVs ein, welche sich an die exzessive Aktivierung des Immunsystems (SIRS) als Reaktion auf die Schädigung des Pankreas anschließen können. Die späte Phase, die nur in moderaten oder schweren Fällen auftritt, kann über Wochen bis Monate andauern. Die Patienten versterben in

der Regel an persistierenden oder neu aufgetretenen OVs als Folge septischer Komplikationen infizierter Nekrosen [BLUM 2001, BANKS 2013]. McKay et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass sich gut die Hälfte der Todesfälle (53,7 %) in den ersten 7 Tagen nach Krankenhausaufnahme ereigneten [MCKAY 1999]. In einer Studie von Blum et al. trat der Tod bei insgesamt sieben von 17 Verstorbenen (41 %) in der ersten Woche ein [BLUM 2001]. In einer Studie von Gloor et al. dagegen traten 90 % der Todesfälle erst nach einem Zeitraum von 3 Wochen auf [GLOOR 2001]. Laut einer umfangreichen Studie von Goldacre et al. bleibt die Mortalität von AP-Patienten gegenüber einer vergleichbaren Kohorte der Normalbevölkerung bis zu 6 Monate erhöht [GOLDACRE 2004]. Im vorliegenden Kollektiv verstarben fünf der neun betroffenen Patienten (56 %) innerhalb der ersten Woche nach Krankenhausaufnahme, was die Zahlen von McKay et al. unterstützt. Aufgrund der geringen Anzahl ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt.

4.3.6 Prädiktoren

Trotz fortgeschrittenem Verständnis für die Erkrankung, neuen diagnostischen Möglichkeiten und verbessertem therapeutischen Management und dadurch bereits gesunkener Mortalität kommt es weiterhin zu Fällen von OVs und Tod. Das Ziel bleibt das Outcome weiterhin zu verbessern. Wichtigster Ansatzpunkt dafür ist die schnellstmögliche Prognoseabschätzung der AP. Schwere Fälle mit potenziell schlechtem Outcome bedürfen der zügigen Triage auf die ICU und einem aggressiven Therapiebeginn [FISHER 2012]. Auf der anderen Seite sollen die vielen milden Fälle nicht übertherapiert werden. Studien zu geeigneten Prädiktoren sind weiterhin notwendig.

Der ideale Prädiktor sollte präzise, zuverlässig und frühzeitig anwendbar sein, daneben noch überall einfach und billig zu erheben [SCHUTTE 2008].

Die vorliegende Studie untersuchte mit Hilfe von ROC-AUC-Analysen verschiedene initial erhobene Einzelparameter und Scoring-Systeme auf Eignung als Prädiktor der Endpunkte Liegedauer, ICU-Aufenthalt, OV mit OE, und Tod bei Patienten mit AP.

Einzelparameter

Alter und BMI

Das Alter scheiterte jeweils knapp am Signifikanzniveau zur Prädiktion der Endpunkte Liegedauer, OV und Tod. Bezüglich der ICU zeigte sich das Alter als signifikanter, jedoch mäßiger Prädiktor (AUC: 0,644) bei einem Cut-Off von 49 Jahren. Hohes Alter wurde bereits in mehreren Studien als Risikofaktor eingestuft. Die kritische Grenze variierte allerdings zwischen 55 und 75 Jahren [RANSON 1974, WU 2008].

Der BMI war nicht zur Vorhersage einer Liegedauer von > 3 Wochen geeignet. Er erwies sich jedoch als mäßiger bis guter Prädiktor der Endpunkte ICU (AUC: 0,650; Cut-Off: 23,7 kg/m²), OV (AUC: 0,735; Cut-Off: 26,3 kg/m²) und Tod (AUC: 0,723; Cut-Off: 26,3 kg/m²). Martinez et al. erkannten Adipositas (BMI > 30 kg/m²) ebenfalls als ungünstigen prognostischen Faktor bei der Entwicklung lokaler und systemischer Komplikationen [MARTINEZ 2004].

Die Parameter Alter und BMI sind einfach und kostenlos zu erfassen und sollten routinemäßig erhoben werden.

Schmerz

Die Bedeutung des Schmerzes als klinischem Parameter wurde bereits in einem eigenen Kapitel (4.3.4 Schmerzen) diskutiert.

CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen ansteigen.

In den Analysen erwies sich das CRP als ordentlicher Prädiktor in Bezug auf die Endpunkte ICU (AUC: 0,752), OV (AUC: 0,766) und Tod (AUC: 0,784). Der Cut-Off lag mit jeweils 1,1 mg/dl relativ niedrig. Damit konnten zwar Werte von über 80 % bei der Sensitivität erreicht werden, jedoch blieb die Spezifität mit nur 50 - 60 % zurück.

Die Werte wurden bei Aufnahme erhoben. Da der CRP-Wert bekannter Weise verzögert nach Krankheitsbeginn ansteigt und seinen maximalen Wert erst nach 3 - 4 Tagen erreicht, ist seine Aussagekraft als früher Prädiktor eingeschränkt. In mehreren Studien wurde nach 48 h ein Wert von > 15 mg/dl im Serum als prädiktiv für eine schwere AP belegt [DERVENIS 1999, BANKS 2006]. Der prognostische Wert des CRP ist somit zeitabhängig.

Am 2. Tag nach Aufnahme gemessen ist das CRP Zytokinen wie IL-1, IL-8 und TNF α überlegen, dem teureren IL-6 zumindest gleichwertig [CHEN 1999]. Vorteilhaft ist ebenfalls die breite, schnelle und kostengünstige Verfügbarkeit des CRP. Es gilt derzeit als Goldstandard [WERNER 2003].

Leukozyten

Die Leukozyten übernehmen wichtige Funktionen der Immunabwehr und sind bei Entzündungen häufig erhöht im Blut messbar. Eine solche Leukozytose ist jedoch relativ unspezifisch.

In den Analysen zeigten sich die Leukozyten lediglich in Bezug auf einen ICU-Aufenthalt von prognostischem Wert. Bei einem Cut-Off von 9,0 G/l ergab sich eine Sensitivität von 84,4 %, allerdings nur eine Spezifität von 34,6 %. Wurde der Cut-Off bei 14,2 G/l gewählt, erhöhte sich die Spezifität auf 76,7 % auf Kosten einer gesunkenen Sensitivität von 56,3 %.

In der Literatur sind Leukozyten seit Langem als Bestandteil von Scoring-Systemen in der Vorhersage einer schweren AP etabliert. Beim Ranson-Score wurde ein Grenzwert von > 16 G/l festgelegt, beim BISAP-Score < 4 oder > 12 G/l durch die integrierten SIRS-Kriterien [RANSON 1974, WU 2008].

Lipase

Die Lipase gehört zu den Verdauungsenzymen und wird überwiegend in der Bauchspeicheldrüse produziert. Bei Gewebeschäden des Pankreas gelangt sie ins Serum und führt dort zu messbar erhöhter Aktivität. Sie dient als wichtigste Stütze in der AP-Diagnostik. Kein anderer Laborparameter ist der Lipase bei 3-facher Erhöhung über der Norm in Sensitivität oder Spezifität überlegen [RUNZI 2000, BANKS 2006]. Für gewöhnlich steigt sie 4 - 8h nach Beginn der Symptomatik an, erreicht nach etwa 24 h ihren Höchstwert und normalisiert sich nach 8 - 14 Tagen wieder [FRANK 1999]. Damit ist eine Diagnosestellung auch nach verspäteter Vorstellung des Patienten möglich. Aus dem Ausmaß der Lipaseaktivität kann jedoch nicht auf den Schweregrad der Pankreatitis geschlossen werden. So können auch Patienten mit physiologischen oder nur leicht erhöhten Werten schwere Verläufe erleiden. Eine Erklärung bietet z. B. die Totalnekrose des Pankreas, bei der es zu einem raschen Abfall der Lipase bis hin zu unauffälligen Werten kommen kann [LANKISCH 1999b]. Auch in dieser Studie korrelierte die Höhe der Lipasewerte mit

keinem der untersuchten Endpunkte. Es konnte damit bestätigt werden, dass die Lipase zur Prognostik ungeeignet ist.

Hämatokrit

Der multikausale intravaskuläre Volumenmangel bei AP kann zu Hypoperfusion und Störungen der Mikrozirkulation im Pankreas führen [KNOEFEL 1994]. Der Hämatokrit (HKT) spiegelt die Hämokonzentration wider und lässt Schlüsse auf den Volumenstatus zu. Die Erhöhung des HKT gilt als früher prognostischer Marker eines schweren Verlaufes. Ein HKT von > 43 % bei Männern bzw. > 39,6 % bei Frauen hat eine hohe Sensitivität (74 %) und einen hohen negativ prädiktiven Wert (NPW) von 88 % für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis [LANKISCH 2001b]. Die erste prospektive Kohortenstudie von Brown et al. zeigte bei einem HKT von $\geq 44\%$ hohe NPWs zur Entwicklung von Nekrosen und OV, aber schlechte positiv prädiktive Werte (PPWs). Das bedeutet nicht, dass alle Patienten mit erhöhtem HKT einen schweren Verlauf erleiden, sondern, dass Nekrosen und OV bei Patienten mit nicht erhöhten Werten unwahrscheinlich sind. Prognostisch besonders ungünstig erwies sich ein weiterer Anstieg des HKT innerhalb von 24 h nach Aufnahme mit einem PPW von 100 % [BROWN 2000].

Die Daten dieser Studie konnten keine weiteren Belege zur prognostischen Wertigkeit des HKT liefern. Die Ursache ist möglicherweise in einem sehr raschen therapeutischen Beginn im Sinne einer Verdünnung des HKT durch Volumensubstitution zu sehen.

Durch die einfache und kostengünstige Bestimmung und den hohen NPW hat der HKT vor allem in der Vorhersage milder Fälle seine Berechtigung gefunden. Dieser Tatsache haben Lankisch et al. bei der Einführung des HAPS Rechnung getragen [LANKISCH 2009b].

Glukose

Neben seiner Funktion als exokrine Drüse zur Produktion von Verdauungsenzymen nimmt das Pankreas auch endokrine Aufgaben wahr. So ist es durch die Synthese von Insulin entscheidend an der Regulierung des Blutzuckerspiegels beteiligt. Ein Verlust dieser Funktion als Folge des durch die Entzündung geschädigten Gewebes führt zu Hyperglykämien.

In den Ranson-Kriterien wurde eine Hyperglykämie > 200 mg/dl als prognostisch ungünstig gewertet [RANSON 1974]. Eine aktuellere Studie von Lankisch et al. ergab für Blutzuckerwerte von > 125 mg/dl eine Sensitivität von 82 % und einen NPW von 92 % bei allerdings niedriger Spezifität (49 %) und niedrigem PPW (28 %) in der Vorhersage einer nekrotisierenden AP [LANKISCH 2001a].

Wie der HKT ist die Serumglukose aufgrund des guten NPW eher zum Ausschluss als zur Vorhersage eines schweren Verlaufes geeignet. Sie ist ebenfalls überall einfach und kostengünstig zu bestimmen.

In den vorliegenden Analysen war Glukose ein signifikanter Prädiktor für eine ICU-Aufnahme. Bei Werten > 111 mg/dl wurden eine hohe Sensitivität von 76,7 % und eine niedrige Spezifität von 35,7 % erreicht. Bei einem Grenzwert von 165 mg/dl konnte die Spezifität auf 84,3 % erhöht werden, jedoch auf Kosten der Sensitivität (46,7 %).

Gesamteiweiß

Unter Gesamteiweiß wird ein Laborparameter verstanden, der die Konzentration aller Proteine im Plasma gemeinsam angibt. Erniedrigte Konzentrationen können vielerlei Ursachen haben. Einerseits können Proteinverluste auftreten, z. B. über die Niere bei renalen Erkrankungen. Andererseits kann eine verminderte Aufnahme von Eiweißen aus dem Darm vorliegen – z. B. bei Pankreasinsuffizienz oder Morbus Crohn – oder eine Synthesestörung der Leber vorhanden sein z. B. bei Virushepatitiden.

In den Berechnungen dieser Arbeit zeigte sich eine Hypoproteinämie als starker Prädiktor aller vier getesteter Endpunkte. Zu berücksichtigen ist, dass das Gesamteiweiß nicht standardmäßig bei allen Patienten erhoben wurde und so bei den gewählten seltenen Endpunkten nur wenige verwertbare Werte ($n = 5 - 14$) zur Verfügung standen. Das Gesamteiweiß ist als Prädiktor eines schweren Verlaufes einer AP bisher wenig untersucht. In jedem Fall sollte dem in weiteren Studien nachgegangen werden.

Kalzium

Eine Hypokalzämie wird schon seit Langem als prognostisch ungünstig eingestuft. Die Bestimmung von Kalzium im Serum ist breitflächig und ressourcenschonend möglich. Der Tiefstwert ist nach 4 - 5 Tagen zu erwarten.

Bereits in den Ranson-Kriterien 1974 galt ein Serumkalzium < 2 mmol/l nach 48 h als Hinweis auf einen schweren Verlauf [RANSON 1974]. Dieser Grenzwert wurde von

Harrison et al. in einer Studie an 2 462 Intensivpatienten mit schwerer AP bestätigt [HARRISON 2007]. Es gibt jedoch auch Studien, die ein Serumkalzium < 2 mmol/l nach 48 h aufgrund einer geringen Spezifität (29 %) nicht als geeigneten Prädiktor empfehlen [WERNER 2003].

In dieser Studie konnte ein niedriges Serumkalzium als Prädiktor aller geprüften Endpunkte außer einer Liegedauer > 3 Wochen überzeugen. Ein ICU-Aufenthalt wurde bei Werten $< 2,02$ mmol/l mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 84,5 % vorhergesagt. Für ein OV lag bei einem Grenzwert von $< 2,13$ mmol/l eine Sensitivität von 81,8 % und eine Spezifität von 64,4 % vor. Auch in der Prognose der Mortalität konnte Kalzium bei einem Cut-Off von $< 2,02$ mmol/l mit guter Sensitivität (87,5 %) und Spezifität (76,8 %) überzeugen.

Kreatinin und Harnstoff/BUN

Die Nierenretentionsparameter Kreatinin und BUN sind seit Längerem Gegenstand der Forschung. Serumkreatinin wurde dabei als Prädiktor für einen schweren Verlauf identifiziert. In einer Studie von Blum et al. war ein Aufnahmewert von > 2 mg/dl mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [BLUM 2001]. Auch Talamini et al. fanden bei ihren Untersuchungen eine Assoziation zwischen einem Kreatininwert > 2 mg/dl innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme und einer erhöhten Sterblichkeit [TALAMINI 1999].

Die Auswertungen der vorliegenden Studie ergaben statistisch signifikante Assoziationen zu den Endpunkten ICU, OV und Tod. Problematisch für die klinische Anwendung war jedoch ein relativ niedriger Grenzwert von jeweils 1,0 mg/dl, was noch im physiologischen Referenzbereich liegt.

Ausgezeichnete prädiktorische Eigenschaften konnten dem BUN nachgewiesen werden. Für alle untersuchten Endpunkte war die Analyse hoch signifikant. Eine Liegedauer > 3 Wochen ließ sich ab einem Wert > 22 mg/dl mit einer Sensitivität von 77,8 % und einer Spezifität von 80,4 % vorhersagen. Bei ähnlicher Spezifität lag für den Endpunkt ICU eine geringere Sensitivität von 58,1 % vor. Die besten Werte konnten zur Vorhersage von OVs und dem Tod erzielt werden. Bei einem Cut-Off von > 25 mg/dl lagen Sensitivität und Spezifität bei 76,9 % und 91 % für ein OV und bei 88,9 % und 91,2 % für die Prädiktion des Todes ab einem Grenzwert von > 26 mg/dl.

Als erste erkannten Ranson et al. die prognostische Bedeutung des BUN und integrierten einen Anstieg von > 5 mg/dl innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme in ihre bekannten Kriterien zur Vorhersage eines schweren Verlaufes [RANSON 1974].

Eine große retrospektive Analyse an 17 992 AP-Fällen fand für BUN, als einzigem der Ranson-Kriterien innerhalb der ersten 24 h, eine signifikante Assoziation zur Mortalität über einem Wert von 25 mg/dl. Wu et al. integrierten diesen Wert in den neueren BISAP-Score [WU 2008]. In einer weiteren Studie konnten Wu et al. den großen prognostischen Wert des BUN bestätigen. Sie betonten insbesondere die Bedeutung eines Anstiegs oder Abfalls des BUN-Wertes innerhalb der ersten 24 h [WU 2009].

Ebenso war in der PROST-Studie die Erhöhung des BUN > 42 mg/dl am Aufnahmetag am stärksten mit der Mortalität assoziiert [PHILLIP 2011]. Der prognostische Wert des BUN ist u. a. dadurch erklärbar, dass seine Erhöhung als Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, Dehydrierung und Malnutrition jeweils zur schlechten Prognose beiträgt [HUBER 2011].

Aufgrund der hervorragenden frühen prognostischen Eigenschaften und der leichten Verfügbarkeit, ist die initiale Erhebung des BUN, sowie dessen weiteres Monitoring, absolut zu empfehlen.

LDH

Die Aktivität der ubiquitär vorkommenden Laktatdehydrogenase (LDH) kann erhöht im Serum nachgewiesen werden, wenn Körperzellen zugrunde gehen und das darin enthaltene Enzym freigesetzt wird. LDH fand ebenfalls Eingang in den Ranson-Score und wird bei einem Wert > 350 U/l als prognostisch ungünstig gewertet [RANSON 1974]. Bei Blamey et al. waren Werte > 600 U/l mit schweren Verläufen assoziiert [BLAMEY 1984].

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich LDH als Prädiktor der Endpunkte ICU, OV und Mortalität signifikant. Ab einem Cut-Off von > 408 U/l sagte LDH ein OV mit einer Sensitivität von 81,8 % und einer Spezifität von 79,3 % voraus. Bei gleichem Grenzwert konnten im Hinblick auf die Mortalität ebenfalls hohe Werte für Sensitivität (87,5 %) und Spezifität (78,2 %) erzielt werden.

CK

Das Enzym Creatinkinase kommt für gewöhnlich zur Diagnostik bei Herz- und Skelettmuskelerkrankungen zum Einsatz. Bei der AP kann die Entzündung in ausgeprägten Fällen auf die Muskulatur übergreifen. Hierbei werden Muskelzellen geschädigt und das darin enthaltene Enzym freigesetzt.

In unseren Analysen war eine hohe Serumaktivität statistisch mit dem Auftreten von Organversagen und dem Tod assoziiert. Da in der Literatur bisher nur wenige Zusammenhänge zwischen der CK und der Schwere einer AP beschrieben sind, bietet das Enzym einen weiteren Ansatzpunkt in der Erforschung von Prädiktoren und Prognosemarkern, der weiter verfolgt werden sollte.

Leberwerte

In der Diagnostik stützt sich der Nachweis der biliären Pankreatitis auf die Cholestaseparameter alkalische Phosphatase (aP), Gammaglutamyltransferase (γ -GT) und Bilirubin sowie auf die Werte für Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). In dieser Studie wurde untersucht, ob diesen ohnehin zu erhebenden Parametern auch prognostische Bedeutung zugeschrieben werden kann. In den Ranson-Kriterien gilt eine GOT > 250 U/l als Hinweis auf einen schweren Verlauf einer AP [RANSON 1974]. Auch Blamey et al. untersuchten die Leberwerte im Hinblick auf ihre Potenz als Prädiktoren. Sie konnten jedoch keine Zusammenhänge mit schweren Verläufen belegen [BLAMEY 1984].

In den vorliegenden Daten traten insbesondere die GOT und Bilirubin als sehr gute Prädiktoren der Endpunkte OV (AUC: 0,803 und 0,820) und Mortalität (AUC: 0,915 und 0,893) hervor. Damit konnten vorangegangene Ergebnisse der EAGLE-Studiengruppe bestätigt werden [HUBER 2012].

Die leicht bestimmbaren und ohnehin aus diagnostischen Gründen zu erhebenden Parameter GOT und Bilirubin sollten unbedingt zur Prognoseabschätzung mit herangezogen werden.

Scoring-Systeme

Ranson-Score

Ranson et al. waren 1974 eine der ersten, die erkannten, dass die Prognose der AP initial nur schwer anhand einzelner Parameter zu charakterisieren ist. Sie entwickelten einen Score aus 11 einfachen klinischen und laborchemischen Parametern (siehe Kapitel 1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren) und konnten damit eine sehr hohe Korrelation zwischen der Anzahl der erfüllten Kriterien und der Mortalität aufzeigen [RANSON 1974]. Die Einführung des Ranson-Scores gilt als großer Fortschritt in der Prognostik. Er ist seit mehr als vier Jahrzehnten eines der bekanntesten und am

häufigsten verwendeten Systeme. Khanna et al. zeigten in ihrer Studie zur Vorhersage schwerer Verläufe eine Sensitivität 83,9 % und eine Spezifität von 78 %, Papachristou et al. noch etwas bessere Werte von 84,2 % und 89,8 % [PAPACHRISTOU 2010, KHANNA 2013].

In dieser Arbeit konnten die guten prognostischen Fähigkeiten des Ranson-Scores ein weiteres Mal bestätigt werden. Zu den vier gewählten Endpunkten wurden bei einem Punktwert ≥ 3 Sensitivitäten von 84,6 - 90,6 % erzielt, während immerhin noch Spezifitäten von 68,7 - 76,9% erreicht wurden.

Kritische Stimmen bemängeln, dass der Ranson-Score an einem einzelnen spezialisierten Zentrum entwickelt wurde und mehrere Folgeuntersuchungen an anderen Kollektiven Zweifel an der generellen Übertragbarkeit aufkommen ließen [HUBER 2010]. Eine Metaanalyse von 19 Studien wies einen nur mäßigen prädiktiven Wert des Ranson-Scores auf [DE BERNARDINIS 1999]. Außerdem benötigt er Daten, die nicht routinemäßig erhoben werden wie LDH, den Flüssigkeitsbedarf oder das Basendefizit [PAPACHRISTOU 2010]. Die größte Limitierung aus praktischer Sicht ist, dass nur fünf der 11 Kriterien unmittelbar bei Aufnahme bestimmt werden können, die übrigen Kriterien erst nach Ablauf von 48 h.

Wir untersuchten deshalb die Aufnahmeparameter (= Ranson 1) auch getrennt von denjenigen, die erst nach 2 Tagen vollständig beurteilt werden konnten (= Ranson 2). Ranson 1 konnte für die Endpunkte ICU, OV und den Tod durchaus hohe Sensitivitäten, jedoch nur im Hinblick auf den Tod eine ausreichende Spezifität von 76 % erzielen. Ranson 2 dagegen zeigte die besten Werte in der Vorhersage von Liegedauer und ICU-Aufnahme. Bereits bei Aufnahme können so durch den alleinigen Ranson 1 wichtige Informationen bezüglich der Mortalität gewonnen werden. Dennoch erscheint weiterhin die Bestimmung des Gesamt-Scores sinnvoll.

APACHE II

Der "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score" (APACHE II-Score) setzt sich aus 12 physiologischen Variablen, Alterspunkten und Punkten für chronische Gesundheitsprobleme zusammen [KNAUS 1985] (1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren). Der 1985 entwickelte Score ist nicht AP-spezifisch, sondern war ursprünglich zur allgemeinen Prognoseabschätzung bei intensivpflichtigen Patienten gedacht. Inzwischen gehört er jedoch zu den am häufigsten eingesetzten Systemen zur Beurteilung der Schwere einer AP [PAPACHRISTOU 2007]. In den meisten

Studien wird ein Cut-Off von 8 Punkten gewählt. Ein Wert ≥ 8 ist mit einer erhöhten Mortalität von 11 - 18 % assoziiert, dem eine Sterblichkeit von 4 % bei < 8 Punkten gegenüber steht [BANKS 2006]. Vorteilhaft ist, dass der APACHE II in den ersten Stunden nach Aufnahme errechnet und im Verlauf täglich als Monitoringmaßnahme wiederholt werden kann [TRIESTER 2002]. In der Vorhersage einer nekrotisierenden Pankreatitis ist der APACHE II jedoch ähnlich wie der Ranson-Score erst nach 48 h ausreichend aussagekräftig [LANKISCH 2002c]. Weitere Nachteile sind die Komplexität, die die praktische Anwendung erschwert, und die fragliche Reproduzierbarkeit [DERVENIS 1999].

In der vorliegenden Studie zeigte sich der APACHE II als sehr guter früher Prädiktor bezüglich aller vier Endpunkte. Eine Liegedauer > 3 Wochen und ein ICU-Aufenthalt konnten bei einem Cut-Off von 8 Punkten zuverlässig vorhergesagt werden. Zur Prognose von OV's und der Mortalität erreichte der APACHE II hervorragende Werte für Sensitivität (92,3 %, 100 %) und Spezifität (82,4 %, 81,3 %) bei einem Grenzwert von 9 Punkten. Der Endpunkt Tod erzielte mit einer AUC von 0,964 den Höchstwert aller untersuchten Prädiktoren. Der APACHE II ist trotz seiner Komplexität eindeutig zur frühen Beurteilung des Verlaufes einer AP zu empfehlen.

BISAP

Der wesentlich neuere „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“-Score (BISAP) wurde durch die Analyse von knapp 18 000 AP-Fällen entwickelt und an einem ebenso großen Kollektiv validiert [WU 2008]. Er umfasst fünf Parameter (siehe Kapitel 1.7 Risikofaktoren und Prädiktoren), wobei zu beachten ist, dass einer davon die vier SIRS-Kriterien beinhaltet. Streng genommen sind also acht Variablen zur Erhebung nötig. Je nach erzieltm Punktwert sind verschiedene Mortalitätsraten zu erwarten. Bei Scores < 2 liegt sie bei unter 1 %, während Werte ≥ 3 die Sterblichkeit auf 5 - 20 % ansteigen lassen. Somit ist ein Score ≥ 3 als Hinweis für einen schweren Verlauf zu werten. Die beiden größten Vorteile gegenüber anderen Scoring-Systemen liegen in der Einfachheit und der Tatsache, dass der Score innerhalb von 24 h nach Aufnahme erhoben werden kann. Auch bei den prognostischen Fähigkeiten lieferte der BISAP ähnlich akkurate Ergebnisse wie der APACHE II [WU 2008]. Prospektive Studien von Papachristou et al. und Singh et al. konnten den BISAP-Score als guten Prädiktor bestätigen und unterstrichen die Vorteile der frühen und einfachen Erhebung bei vergleichbar guter Genauigkeit gegenüber den etablierten Scoring-Systemen [SINGH

2009, PAPACHRISTOU 2010]. Zusätzlich fanden sie in ihren Untersuchungen ein 7,4 - 12,7 - fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines OV ab einem Punktwert ≥ 3 [SINGH 2009].

In den Analysen dieser Arbeit zeigte sich der BISAP-Score als statistisch signifikanter Prädiktor aller vier Endpunkte. Die Spezifität in Bezug auf Liegedauer und ICU war jedoch niedrig (53,1 %, 58,6 %). Im Hinblick auf OVs und Tod ließen sich hohe Werte für Sensitivität (84,6 %, 88,9 %) und Spezifität (82,4 %, 81,3 %) erzielen. Auch die AUC-Werte der beiden letzteren waren mit 0,878 und 0,932 sehr gut. Der Cut-Off lag allerdings schon bei 2 Punkten. Möglicherweise wurden die Kriterien „Pleuraerguss“ und „mentaler Status“ zu häufig als physiologisch gewertet, da Angaben dazu fehlten und so ein zu niedriger Durchschnittswert des BISAP generiert.

In jedem Fall gilt es den BISAP-Score zukünftig weiter zu evaluieren und aufgrund seiner einfachen und frühen Durchführbarkeit im klinischen Alltag zu etablieren.

5 Zusammenfassung

Die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (AP) ist ein potenziell lebensgefährliches Krankheitsbild. Etwa 85 % der Fälle verlaufen mild, sind in der Regel innerhalb einer Woche selbstlimitierend und weisen eine geringe Mortalität auf. Die restlichen 15 % nehmen einen schwerwiegenden komplikationsreichen Verlauf mit einer Mortalität von bis zu 50 %. Die Entwicklung ist initial häufig aufgrund der Dynamik der Erkrankung nur sehr schwer abzusehen. Doch gerade der frühen Prognoseabschätzung kommt eine besondere Bedeutung zu, da das therapeutische Zeitfenster kurz ist und Entscheidungen wie über einen ICU-Transfer zügig getroffen werden müssen. Auf der anderen Seite soll die große Anzahl milder Fälle nicht übertherapiert und so das Gesundheitssystem belastet werden. Auf der Suche nach geeigneten Prädiktoren wurden bereits zahlreiche Einzelparameter und Scoring-Systeme untersucht. Diese zielen dabei meist auf die Mortalität als Endpunkt ab. Ziel dieser Arbeit war es die vorhandenen Prädiktoren zu evaluieren und hinsichtlich der weiteren Endpunkte Liegedauer, ICU-Aufenthalt und OV zu testen, die wiederum mit erhöhter Mortalität, Diskomfort des Patienten und/oder hohen Kosten assoziiert sind. Als neue Parameter wurden die initiale Schmerzintensität und die Dauer von Schmerzbeginn bis Krankenhausaufnahme untersucht. Als weiterer Aspekt wurde die Rolle des Geschlechts, der Ätiologie und einer ggf. zugrunde liegenden CP beurteilt.

Die vorliegende prospektive Arbeit wurde als Teil der EAGLE-Studie durchgeführt. Durch gezieltes Screening am Klinikum RDI in München konnten im Zeitraum von August 2009 bis Mai 2012 insgesamt 202 Patienten mit der Diagnose einer AP eingeschlossen werden. Als Diagnosekriterium galt eine ≥ 3 -fach erhöhte Serumlipase bei passender Klinik. Der Schweregrad der Erkrankung wurde bei der Entscheidung über den Einschluss von Patienten in die Studie nicht berücksichtigt. Bei Aufnahme im RDI wurden zahlreiche klinische und laborchemische Parameter in einer Excel-Tabelle dokumentiert und der Verlauf der Patienten bis zur Entlassung verfolgt. Anschließend erfolgte die Auswertung der erhobenen Daten mittels der Statistiksoftware SPSS. Zur Ermittlung geeigneter Prädiktoren der festgelegten Endpunkte wurden ROC-AUC-Analysen durchgeführt.

In die gegenwärtige Studie wurden 127 Männer (62,9 %) und 75 Frauen (37,1 %) eingeschlossen. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 51 (± 17) Jahre. Die Patienten stellten sich durchschnittlich $11,6 \pm 17,2$ h nach Schmerzbeginn im Krankenhaus mit überwiegend starken Schmerzen vor (Median 8 auf der NRS). Als häufigste Ursache konnte die Alkohol-induzierte mit ca. 34 % ermittelt werden. Dahinter folgte die biliäre Genese mit etwa 30 %. Die Alkohol-induzierte AP war signifikant mit dem männlichen Geschlecht assoziiert. In 29,2 % der Fälle (59/202) lag der AP bereits eine CP zugrunde. Patienten mit CP waren am ehesten junge, schlanke Männer. APs bei CP korrelierten statistisch mit Alkohol und einem besseren Outcome. Die mittlere Liegedauer in der Klinik betrug 8 (± 6) Tage. Bei 32 Patienten (15,8 %) war ein Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig, welcher durchschnittlich 7 (± 7) Tage dauerte. In 13 Fällen (6,4 %) kamen aufgrund von OVs die Organersatzverfahren Dialyse, Intubation und maschinelle Beatmung und/oder Katecholamine zum Einsatz. Neun Patienten verstarben während des Klinikaufenthaltes an den Folgen der AP, was einer Mortalität von 4,5 % entspricht

Die untersuchten Endpunkte Liegedauer, ICU, OV und Tod korrelierten stark miteinander. Zur Analyse geeigneter Prädiktoren wurden zahlreiche Einzelparameter und Scoring-Systeme einer ROC-AUC-Analyse zugeführt. Bei der Vorhersage einer Liegedauer > 3 Wochen erzielten die Einzelparameter BUN und Eiweiß gesamt die höchsten Abweichungen von einem AUC-Wert von 0,500 (0,783; 0,196), unter den Scoring-Systemen war Ranson 2 führend (0,838). Bezogen auf einen ICU-Aufenthalt traten die Einzelparameter Schmerzintensität, CRP, Kalzium und Eiweiß gesamt (0,806; 0,752; 0,189; 0,119) und der Ranson gesamt-Score (0,912) hervor. Im Hinblick auf ein OV stachen die Einzelparameter Bilirubin, BUN, LDH und Eiweiß gesamt (0,820; 0,848; 0,851; 0,127) sowie der APACHE II heraus (0,933). Bezüglich der Mortalität wiesen die Einzelparameter BUN, Eiweiß gesamt, Bilirubin und GOT (0,881; 0,114; 0,893; 0,915) und die Scoring-Systeme BISAP und APACHE II die höchsten AUC-Werte auf (0,932; 0,964).

Männer waren in dieser Studie 1,7 - fach häufiger von einer AP betroffen als Frauen, was dem aktuellen Forschungsstand entspricht. Die Ursache dafür könnte v. a. an den unterschiedlichen Konsumgewohnheiten liegen. Männer trinken laut einem Bericht der WHO durchschnittlich mehr Alkohol, was sich ätiologisch als eine Häufung Alkohol-induzierter APs bei Männern auswirkt. Als die beiden häufigsten Ätiologien konnten

Alkohol und Gallensteine (biliäre Genese) mit je etwas mehr als 30 % ermittelt werden. Auch diese Verteilung lässt sich mit den Lebensgewohnheiten einer industriestaatlichen Bevölkerung verbinden und unterscheidet sich klar von anderen Ländern. Zur besseren Beurteilbarkeit wäre bei der idiopathischen AP zukünftig eine einheitliche Definition erstrebenswert. Neben rezidivierenden APs kann sich eine CP entwickeln. Deren Genese ist häufig mit verstärktem Alkoholkonsum assoziiert. Akute Schübe einer CP verlaufen häufig milder als Erstereignisse. Dennoch ist es wichtig ihnen Beachtung zu schenken, da aufgrund zunehmender Organzerstörung exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienzen eintreten. Schmerzen sind bei AP ein eindrückliches Symptom. Es gibt Hinweise, dass eine hohe Schmerzintensität sowie eine kurze Dauer von Schmerzbeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus einfache, aber klinisch wertvolle prognostische Informationen bezüglich eines schweren Verlaufes darstellen.

Die AP ist nach wie vor eine Erkrankung mit relevanter Mortalität. Auch wenn diese in den letzten Jahren dank des medizinischen Fortschritts rückläufig ist, ergeben sich Fälle von langen (Intensiv-)Aufenthalten, OVs und Tod. Wichtigster Ansatzpunkt zur weiteren Verbesserung des Outcomes ist die Suche nach geeigneten frühen Prädiktoren schwerer Verläufe, um schnellstmöglich therapeutisch reagieren zu können. An klinisch einfachen, günstigen und meist routinemäßig erhobenen Einzelparametern ergaben niedrige Werte für Kalzium und Gesamteiweiß sowie hohe Werte für CRP, GOT, Bilirubin und insbesondere BUN die besten prädiktorischen Eigenschaften. Sie sollten in jedem Fall als Hinweise zur Prognoseabschätzung genutzt werden. Die sichere Abschätzung anhand eines einzelnen Parameters bleibt nach wie vor schwierig. Die Scoring-Systeme Ranson, APACHE II und BISAP erwiesen sich als hervorragende Prädiktoren der untersuchten Endpunkte und können zur klinischen Anwendung empfohlen werden. Der neuere BISAP-Score überzeugt zudem durch seine einfache und frühe Anwendbarkeit.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Omran, M., Albalawi, Z. H., Tashkandi, M. F. , Al-Ansary, L. A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) S. Cd002837
2. Ammann, R. W. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med.* 40 (2001) S. 368-75
3. Andersson, B., Andersson, R., Ohlsson, M. , Nilsson, J. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. *Pancreatology.* 11 (2011) S. 328-35
4. Arvanitakis, M., Delhaye, M., De Maertelaere, V., Bali, M., Winant, C., Coppens, E., Jeanmart, J., Zalcmann, M., Van Gansbeke, D., Deviere, J. , Matos, C. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 126 (2004) S. 715-23
5. Baillie, J. Pancreatic pseudocysts (Part I). *Gastrointest Endosc.* 59 (2004a) S. 873-9
6. Baillie, J. Pancreatic pseudocysts (Part II). *Gastrointest Endosc.* 60 (2004b) S. 105-13
7. Balthazar, E. J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 223 (2002) S. 603-13
8. Balthazar, E. J., Ranson, J. H., Naidich, D. P., Megibow, A. J., Caccavale, R. , Cooper, M. M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 156 (1985) S. 767-72
9. Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J. , Ranson, J. H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 174 (1990) S. 331-6
10. Bank, S., Singh, P., Pooran, N. , Stark, B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol.* 35 (2002) S. 50-60
11. Banks, P. A. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 56 (2002) S. S226-30
12. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G. , Vege, S. S. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 62 (2013) S. 102-11
13. Banks, P. A. , Freeman, M. L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 101 (2006) S. 2379-400
14. Bhatia, M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 286 (2004) S. G189-96
15. Bhatia, M., Wong, F. L., Cao, Y., Lau, H. Y., Huang, J., Puneet, P. , Chevali, L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 5 (2005) S. 132-44
16. Blamey, S. L., Imrie, C. W., O'Neill, J., Gilmour, W. H. , Carter, D. C. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 25 (1984) S. 1340-6
17. Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. , Lankisch, P. G. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology.* 1 (2001) S. 237-41
18. Bollen, T. L., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., van Es, W. H., Gooszen, H. G. , van Leeuwen, M. S. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR.* 28 (2007) S. 371-83

19. Bradley, E. L., 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 128 (1993) S. 586-90
20. Braganza, J. M., Lee, S. H., McCloy, R. F., McMahon, M. J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 377 (2011) S. 1184-97
21. Brivet, F. G., Emilie, D., Galanaud, P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. *Crit Care Med.* 27 (1999) S. 749-55
22. Brown, A., Baillargeon, J. D., Hughes, M. D., Banks, P. A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol.* 2 (2002) S. 104-7
23. Brown, A., Orav, J., Banks, P. A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 20 (2000) S. 367-72
24. Bruennler, T., Langgartner, J., Lang, S., Wrede, C. E., Klebl, F., Zierhut, S., Siebig, S., Mandraka, F., Rockmann, F., Salzberger, B., Feuerbach, S., Schoelmerich, J., Hamer, O. W. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? *World J Gastroenterol.* 14 (2008) S. 725-30
25. Chen, C. C., Wang, S. S., Lee, F. Y., Chang, F. Y., Lee, S. D. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 94 (1999) S. 213-8
26. Chowdhury, P., Gupta, P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol.* 12 (2006) S. 7421-7
27. ClinicalTrials (2015). - A service of the US National Institutes of Health. Early Goal-directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis (EAGLE). Aufgerufen am 03.08.2015 <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00894907>
28. Cobb, J. P., O'Keefe, G. E. Injury research in the genomic era. *Lancet.* 363 (2004) S. 2076-83
29. Cote, G. A., Yadav, D., Slivka, A., Hawes, R. H., Anderson, M. A., Burton, F. R., Brand, R. E., Banks, P. A., Lewis, M. D., Disario, J. A., Gardner, T. B., Gelrud, A., Amann, S. T., Baillie, J., Money, M. E., O'Connell, M., Whitcomb, D. C., Sherman, S. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9 (2011) S. 266-73; quiz e27
30. Cotton, P. B., Garrow, D. A., Gallagher, J., Romagnuolo, J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 70 (2009) S. 80-8
31. Criddle, D. N., Gerasimenko, J. V., Baumgartner, H. K., Jaffar, M., Voronina, S., Sutton, R., Petersen, O. H., Gerasimenko, O. V. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.* 14 (2007) S. 1285-94
32. Criddle, D. N., Raraty, M. G., Neoptolemos, J. P., Tepikin, A. V., Petersen, O. H., Sutton, R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101 (2004) S. 10738-43
33. de Beaux, A. C., Palmer, K. R., Carter, D. C. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut.* 37 (1995) S. 121-6
34. De Bernardinis, M., Violi, V., Roncoroni, L., Boselli, A. S., Giunta, A., Peracchia, A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med.* 27 (1999) S. 2272-83
35. Dellinger, E. P., Forsmark, C. E., Layer, P., Levy, P., Maravi-Poma, E., Petrov, M. S., Shimosegawa, T., Siriwardena, A. K., Uomo, G., Whitcomb, D. C., Windsor, J. A.

- Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 256 (2012) S. 875-80
36. Derveniz, C., Johnson, C. D., Bassi, C., Bradley, E., Imrie, C. W., McMahon, M. J., Modlin, I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol.* 25 (1999) S. 195-210
37. Diehl, A. K., Holleman, D. R., Jr., Chapman, J. B., Schwesinger, W. H., Kurtin, W. E. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med.* 157 (1997) S. 1674-8
38. Draganov, P., Forsmark, C. E. "Idiopathic" pancreatitis. *Gastroenterology.* 128 (2005) S. 756-63
39. Dufour, M. C., Adamson, M. D. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas.* 27 (2003) S. 286-90
40. Eland, I. A., Sturkenboom, M. J., Wilson, J. H., Stricker, B. H. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol.* 35 (2000) S. 1110-6
41. Fagenholz, P. J., Fernandez-del Castillo, C., Harris, N. S., Pelletier, A. J., Camargo, C. A., Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas.* 35 (2007) S. 302-7
42. Fisher, J. M., Gardner, T. B. The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 107 (2012) S. 1146-50
43. Folsch, U. R., Nitsche, R., Ludtke, R., Hilgers, R. A., Creutzfeldt, W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med.* 336 (1997) S. 237-42
44. Forsmark, C. E., Baillie, J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 132 (2007) S. 2022-44
45. Frank, B., Gottlieb, K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 94 (1999) S. 463-9
46. Frey, C. F., Zhou, H., Harvey, D. J., White, R. H. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 33 (2006) S. 336-44
47. Fritz, S., Hartwig, W., Lehmann, R., Will-Schweiger, K., Kommerell, M., Hackert, T., Schneider, L., Buchler, M. W., Werner, J. Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotising pancreatitis. *Crit Care.* 12 (2008) S. R141
48. Frossard, J. L., Hadengue, A. [Acute pancreatitis: new physiopathological concepts]. *Gastroenterol Clin Biol.* 25 (2001) S. 164-76
49. Frossard, J. L., Hadengue, A., Amouyal, G., Choury, A., Marty, O., Giostra, E., Sivignon, F., Sosa, L., Amouyal, P. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc.* 51 (2000) S. 175-9
50. Frossard, J. L., Saluja, A., Bhagat, L., Lee, H. S., Bhatia, M., Hofbauer, B., Steer, M. L. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology.* 116 (1999) S. 694-701
51. Frossard, J. L., Steer, M. L., Pastor, C. M. Acute pancreatitis. *Lancet.* 371 (2008) S. 143-52
52. Gardner, T. B., Vege, S. S., Chari, S. T., Petersen, B. T., Topazian, M. D., Clain, J. E., Pearson, R. K., Levy, M. J., Sarr, M. G. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol.* 9 (2009) S. 770-6
53. Garg, P. K. Chronic pancreatitis in India and Asia. *Curr Gastroenterol Rep.* 14 (2012) S. 118-24

54. Giggs, J. A., Bourke, J. B. , Katschinski, B. The epidemiology of primary acute pancreatitis in Greater Nottingham: 1969-1983. *Soc Sci Med.* 26 (1988) S. 79-89
55. Gloor, B., Muller, C. A., Worni, M., Martignoni, M. E., Uhl, W. , Buchler, M. W. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 88 (2001) S. 975-9
56. Gloor, B., Todd, K. E., Lane, J. S., Rigberg, D. A. , Reber, H. A. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res.* 80 (1998) S. 110-4
57. Goldacre, M. J. , Roberts, S. E. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *Bmj.* 328 (2004) S. 1466-9
58. Gorelick, F. S. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas.* 27 (2003) S. 305-10
59. Gorelick, F. S. , Thrower, E. The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7 (2009) S. S10-4
60. Grendell, J. H. Idiopathic acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 19 (1990) S. 843-8
61. Gress, T. M., Muller-Pillasch, F., Lerch, M. M., Friess, H., Buchler, M., Beger, H. G. , Adler, G. Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 32 (1994) S. 221-5
62. Gukovskaya, A. S. , Pandol, S. J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology.* 4 (2004) S. 567-86
63. Gullo, L., Migliori, M., Olah, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P. , Beger, H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 24 (2002) S. 223-7
64. Gumaste, V. V., Roditis, N., Mehta, D. , Dave, P. B. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 88 (1993) S. 2051-5
65. Gunjaca, I., Zunic, J., Gunjaca, M. , Kovac, Z. Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity. *Inflammation.* 35 (2012) S. 758-63
66. Halangk, W. , Lerch, M. M. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 33 (2004) S. 717-31
67. Halangk, W., Lerch, M. M., Brandt-Nedelev, B., Roth, W., Ruthenbuerger, M., Reinheckel, T., Domschke, W., Lippert, H., Peters, C. , Deussing, J. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 106 (2000) S. 773-81
68. Halonen, K. I., Leppaniemi, A. K., Puolakkainen, P. A., Lundin, J. E., Kempainen, E. A., Hietaranta, A. J. , Haapiainen, R. K. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas.* 21 (2000) S. 266-71
69. Halonen, K. I., Pettila, V., Leppaniemi, A. K., Kempainen, E. A., Puolakkainen, P. A. , Haapiainen, R. K. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 30 (2002) S. 1274-9
70. Hamada, S., Masamune, A., Kikuta, K., Hirota, M., Tsuji, I. , Shimosegawa, T. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 43 (2014) S. 1244-8
71. Hammer, H. F. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). *Wien Med Wochenschr.* 164 (2014) S. 57-62

72. Harrison, D. A., D'Amico, G., Singer, M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 35 (2007) S. 1703-8
73. Heinrich, S., Schafer, M., Rousson, V., Clavien, P. A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 243 (2006) S. 154-68
74. Hennekens, C. H., DeMets, D. Statistical association and causation: contributions of different types of evidence. *Jama.* 305 (2011) S. 1134-5
75. Howes, N., Lerch, M. M., Greenhalf, W., Stocken, D. D., Ellis, I., Simon, P., Truninger, K., Ammann, R., Cavallini, G., Charnley, R. M., Uomo, G., Delhay, M., Spicak, J., Drumm, B., Jansen, J., Mountford, R., Whitcomb, D. C., Neoptolemos, J. P. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2 (2004) S. 252-61
76. Huber, W., Malbrain, M. L. Goal-directed fluid resuscitation in acute pancreatitis: shedding light on the penumbra by dynamic markers of preload? *Intensive Care Med.* 39 (2013) S. 784-6
77. Huber, W., Roos, A. B., Hoellthaler, J., Mair, S., Phillip, V., Herrmann, A., Saugel, B., Schmid, R. M., Trautwein, C., Koch, A. Prädiktoren von Outcome und Kosten der akuten Pankreatitis. Erste Ergebnisse der EAGLE-Studiengruppe. *Z Gastroenterol.* 50 (2012) S. V14
78. Huber, W., Schmid, R. M. [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]. *Internist (Berl).* 52 (2011) S. 823-30, 832
79. Huber, W., Schmid, R. M. Prognose und Monitoring bei akuter Pankreatitis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 47 (2010) S. 243-250
80. Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., Schmid, R. M. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med.* 36 (2008) S. 2348-54
81. Husain, S. Z., Prasad, P., Grant, W. M., Kolodecik, T. R., Nathanson, M. H., Gorelick, F. S. The ryanodine receptor mediates early zymogen activation in pancreatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 (2005) S. 14386-91
82. Imrie, C. W., Benjamin, I. S., Ferguson, J. C., McKay, A. J., Mackenzie, I., O'Neill, J., Blumgart, L. H. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 65 (1978) S. 337-41
83. Ince, A. T., Baysal, B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 25 (2014) S. 351-357
84. Isenmann, R., Rau, B., Beger, H. G. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* 22 (2001) S. 274-8
85. Isenmann, R., Runzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., Maier, L., Malfertheiner, P., Goebell, H., Beger, H. G. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 126 (2004) S. 997-1004
86. Johnson, C. D., Abu-Hilal, M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 53 (2004) S. 1340-4
87. Keim, V., Teich, N., Fiedler, F., Hartig, W., Thiele, G., Mossner, J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas.* 16 (1998) S. 45-9

88. Khanna, A. K., Meher, S., Prakash, S., Tiwary, S. K., Singh, U., Srivastava, A. , Dixit, V. K. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg.* 2013 (2013) S. 367581
89. Klar, E. , Werner, J. [New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis]. *Chirurg.* 71 (2000) S. 253-64
90. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. , Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13 (1985) S. 818-29
91. Knoefel, W. T., Kollias, N., Warshaw, A. L., Waldner, H., Nishioka, N. S. , Rattner, D. W. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat. *Surgery.* 116 (1994) S. 904-13
92. Kochar, B., Akshintala, V. S., Afghani, E., Elmunzer, B. J., Kim, K. J., Lennon, A. M., Khashab, M. A., Kalloo, A. N. , Singh, V. K. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 81 (2015) S. 143-149 e9
93. Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C. , Parrillo, J. E. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 32 (2004) S. 691-9
94. Lankisch, P. G. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view. *Surg Clin North Am.* 79 (1999a) S. 815-27, x
95. Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P. , Lowenfels, A. B. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology.* 2 (2002a) S. 469-77
96. Lankisch, P. G., Blum, T., Bruns, A., Droge, M., Brinkmann, G., Struckmann, K., Nauck, M., Maisonneuve, P. , Lowenfels, A. B. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology.* 1 (2001a) S. 224-9
97. Lankisch, P. G., Breuer, N., Bruns, A., Weber-Dany, B., Lowenfels, A. B. , Maisonneuve, P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 104 (2009a) S. 2797-805; quiz 2806
98. Lankisch, P. G. , Büchler, M. W. Akute Pankreatitis – Update: Diagnostik und Therapie 2000. *Dtsch Arztebl International.* 97 (2000) S. 2106-2112
99. Lankisch, P. G., Burchard-Reckert, S. , Lehnick, D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut.* 44 (1999b) S. 542-4
100. Lankisch, P. G., Lowenfels, A. B. , Maisonneuve, P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 25 (2002b) S. 411-2
101. Lankisch, P. G., Mahlke, R., Blum, T., Bruns, A., Bruns, D., Maisonneuve, P. , Lowenfels, A. B. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 96 (2001b) S. 2081-5
102. Lankisch, P. G., Warnecke, B., Bruns, D., Werner, H. M., Grossmann, F., Struckmann, K., Brinkmann, G., Maisonneuve, P. , Lowenfels, A. B. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas.* 24 (2002c) S. 217-22
103. Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P. , Lowenfels, A. B. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7 (2009b) S. 702-5; quiz 607

104. Le Mee, J., Paye, F., Sauvanet, A., O'Toole, D., Hammel, P., Marty, J., Ruzsniwski, P., Belghiti, J. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 136 (2001) S. 1386-90
105. Lenhart, D. K., Balthazar, E. J. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol.* 190 (2008) S. 643-9
106. Li, J., Guo, M., Hu, B., Liu, R., Wang, R., Tang, C. Does chronic ethanol intake cause chronic pancreatitis?: evidence and mechanism. *Pancreas.* 37 (2008) S. 189-95
107. Lindkvist, B., Appelros, S., Manjer, J., Borgstrom, A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2 (2004) S. 831-7
108. Malangoni, M. A., Martin, A. S. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg.* 189 (2005) S. 273-7
109. Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., Sibbald, W. J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 23 (1995) S. 1638-52
110. Martinez, J., Sanchez-Paya, J., Palazon, J. M., Suazo-Barahona, J., Robles-Diaz, G., Perez-Mateo, M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology.* 4 (2004) S. 42-8
111. Matull, W. R., Pereira, S. P., O'Donohue, J. W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* 59 (2006) S. 340-4
112. Mayerle, J., Hoffmeister, A., Witt, H., Lerch, M. M., Mössner, J. Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International.* 110 (2013) S. 387-93
113. McKay, C. J., Evans, S., Sinclair, M., Carter, C. R., Imrie, C. W. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg.* 86 (1999) S. 1302-5
114. Mier, J., Leon, E. L., Castillo, A., Robledo, F., Blanco, R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 173 (1997) S. 71-5
115. Mofidi, R., Duff, M. D., Wigmore, S. J., Madhavan, K. K., Garden, O. J., Parks, R. W. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 93 (2006) S. 738-44
116. Morgan, D. E. Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6 (2008) S. 1077-85
117. Morinville, V. D., Barmada, M. M., Lowe, M. E. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas.* 39 (2010) S. 5-8
118. Mounzer, R., Langmead, C. J., Wu, B. U., Evans, A. C., Bishehsari, F., Muddana, V., Singh, V. K., Slivka, A., Whitcomb, D. C., Yadav, D., Banks, P. A., Papachristou, G. I. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 142 (2012) S. 1476-82; quiz e15-6
119. Mounzer, R., Whitcomb, D. C. Genetics of acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 29 (2013) S. 544-51
120. Muddana, V., Whitcomb, D. C., Khalid, A., Slivka, A., Papachristou, G. I. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 104 (2009) S. 164-70
121. Nawaz, H., Mounzer, R., Yadav, D., Yabes, J. G., Slivka, A., Whitcomb, D. C., Papachristou, G. I. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in

- a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol.* 108 (2013) S. 1911-7
122. Neoptolemos, J. P., Raraty, M., Finch, M., Sutton, R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut.* 42 (1998) S. 886-91
123. Ney, M. V., Maluf-Filho, F., Sakai, P., Zilberstein, B., Gama-Rodrigues, J., Rosa, H. Echoendoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol.* 42 (2005) S. 239-43
124. Papachristou, G. I., Clermont, G., Sharma, A., Yadav, D., Whitcomb, D. C. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 36 (2007) S. 277-96, viii
125. Papachristou, G. I., Muddana, V., Yadav, D., O'Connell, M., Sanders, M. K., Slivka, A., Whitcomb, D. C. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 105 (2010) S. 435-41; quiz 442
126. Pastor, C. M., Matthay, M. A., Frossard, J. L. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest.* 124 (2003) S. 2341-51
127. Pavlidis, P., Crichton, S., Lemmich Smith, J., Morrison, D., Atkinson, S., Wyncoll, D., Ostermann, M. Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013 (2013) S. 897107
128. Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., Gangarosa, L. M., Thiny, M. T., Stizenberg, K., Morgan, D. R., Ringel, Y., Kim, H. P., Dibonaventura, M. D., Carroll, C. F., Allen, J. K., Cook, S. F., Sandler, R. S., Kappelman, M. D., Shaheen, N. J. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 143 (2012) S. 1179-87.e1-3
129. Petersen, O. H., Sutton, R. Ca²⁺ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee. *Trends Pharmacol Sci.* 27 (2006) S. 113-20
130. Petrov, M. S., Shanbhag, S., Chakraborty, M., Phillips, A. R., Windsor, J. A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 139 (2010) S. 813-20
131. Petrov, M. S., Vege, S. S., Windsor, J. A. Global survey of controversies in classifying the severity of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 24 (2012a) S. 715-21
132. Petrov, M. S., Windsor, J. A. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 36 (2012b) S. 341-4
133. Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schuster, T., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R. M. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9 (2011) S. 995-1000.e3
134. Phillip, V., Schuster, T., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R. M., Huber, W. Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas.* 42 (2013) S. 647-54
135. Phillip, V., Steiner, J. M., Algul, H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 5 (2014) S. 158-68
136. Poch, B., Gansauge, F., Rau, B., Wittel, U., Gansauge, S., Nussler, A. K., Schoenberg, M., Beger, H. G. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett.* 461 (1999) S. 268-72

137. Rahman, S. H., Ammori, B. J., Holmfield, J., Larvin, M. , McMahon, M. J. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 7 (2003) S. 26-35; discussion 35-6
138. Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses, D. F., Fink, S. D., Eng, K. , Spencer, F. C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 139 (1974) S. 69-81
139. Roberts, S. E., Akbari, A., Thorne, K., Atkinson, M. , Evans, P. A. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 38 (2013) S. 539-48
140. Runzi, M., Layer, P., Buchler, M. W., Beger, H. G., Ell, C., Folsch, U. R., Goebell, H., Hopt, U. T., Lankisch, P. G., Schmidt, W. E., Schmiegell, W. , Scholmerich, J. [The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialties]. *Z Gastroenterol.* 38 (2000) S. 571-81
141. Runzi, M., Niebel, W., Goebell, H., Gerken, G. , Layer, P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 30 (2005) S. 195-9
142. Sadr-Azodi, O., Orsini, N., Andren-Sandberg, A. , Wolk, A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 108 (2013) S. 133-9
143. Sah, R. P., Garg, P. , Saluja, A. K. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 28 (2012) S. 507-15
144. Saligram, S., Lo, D., Saul, M. , Yadav, D. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10 (2012) S. 805-811.e1
145. Sarles, H. Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 31 (1986) S. 91S-107S
146. Sarles, H., Cros, R. C. , Bidart, J. M. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion.* 19 (1979) S. 110-25
147. Sarr, M. G., Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Tsiotos, G. G. , Vege, S. S. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am.* 93 (2013) S. 549-62
148. Satoh, K., Shimosegawa, T., Masamune, A., Hirota, M., Kikuta, K., Kihara, Y., Kuriyama, S., Tsuji, I., Satoh, A. , Hamada, S. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 40 (2011) S. 503-7
149. Schutte, K. , Malfertheiner, P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 22 (2008) S. 75-90
150. Secknus, R. , Mössner, J. Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. *Der Chirurg.* 71 (2000) S. 249-252
151. Shen, H. N., Lu, C. L. , Li, C. Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas.* 41 (2012) S. 696-702
152. Singer, M. V., Gyr, K. , Sarles, H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology.* 89 (1985) S. 683-5
153. Singh, V. K., Bollen, T. L., Wu, B. U., Repas, K., Maurer, R., Yu, S., Morteale, K. J., Conwell, D. L. , Banks, P. A. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9 (2011) S. 1098-103
154. Singh, V. K., Wu, B. U., Bollen, T. L., Repas, K., Maurer, R., Johannes, R. S., Morteale, K. J., Conwell, D. L. , Banks, P. A. A prospective evaluation of the bedside index for severity

- in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 104 (2009) S. 966-71
155. Spanier, B., Bruno, M. J. , Dijkgraaf, M. G. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol.* 19 (2013) S. 3018-26
156. Spanier, B. W., Dijkgraaf, M. G. , Bruno, M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 22 (2008) S. 45-63
157. Steinberg, W. , Tenner, S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 330 (1994) S. 1198-210
158. Sternby, B., O'Brien, J. F., Zinsmeister, A. R. , DiMagno, E. P. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc.* 71 (1996) S. 1138-44
159. Strate, T., Yekebas, E., Knoefel, W. T., Bloechle, C. , Izbicki, J. R. Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 14 (2002) S. 929-34
160. Sutton, R., Criddle, D., Raraty, M. G., Tepikin, A., Neoptolemos, J. P. , Petersen, O. H. Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatology.* 3 (2003) S. 497-505
161. Tadao, M. , Yuji, O. [Role of free radicals in the development of severe acute pancreatitis]. *Nihon Rinsho.* 62 (2004) S. 2015-20
162. Talamini, G., Uomo, G., Pezzilli, R., Rabitti, P. G., Billi, P., Bassi, C., Cavallini, G. , Pederzoli, P. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 177 (1999) S. 7-14
163. Talukdar, R., Bhattacharya, A., Rao, B., Sharma, M. , Nageshwar Reddy, D. Clinical utility of the revised Atlanta classification of acute pancreatitis in a prospective cohort: have all loose ends been tied? *Pancreatology.* 14 (2014) S. 257-62
164. Talukdar, R., Clemens, M. , Vege, S. S. Moderately severe acute pancreatitis: prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreas.* 41 (2012) S. 306-9
165. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J. , Vege, S. S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 108 (2013) S. 1400-15; 1416
166. Tenner, S., Dubner, H. , Steinberg, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 89 (1994) S. 1863-6
167. Thandassery, R. B., Yadav, T. D., Dutta, U., Appasani, S., Singh, K. , Kochhar, R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas.* 42 (2013) S. 392-6
168. Triester, S. L. , Kowdley, K. V. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 34 (2002) S. 167-76
169. Tse, F. , Yuan, Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 (2012) S. Cd009779
170. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 54 Suppl 3 (2005) S. iii1-9
171. Uomo, G., Visconti, M., Manes, G., Calise, F., Laccetti, M. , Rabitti, P. G. Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 12 (1996) S. 142-8
172. van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Bakker, O. J., Hofker, H. S., Boermeester, M. A., Dejong, C. H., van Goor, H., Schaapherder, A. F., van Eijck, C. H., Bollen, T. L., van Ramshorst, B., Nieuwenhuijs, V. B., Timmer, R., Lameris, J. S., Kruijt, P. M., Manusama,

- E. R., van der Harst, E., van der Schelling, G. P., Karsten, T., Hesselink, E. J., van Laarhoven, C. J., Rosman, C., Bosscha, K., de Wit, R. J., Houdijk, A. P., van Leeuwen, M. S., Buskens, E., Gooszen, H. G. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 362 (2010) S. 1491-502
173. Vege, S. S., Chari, S. T. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology.* 128 (2005) S. 1133-5
174. Vege, S. S., Gardner, T. B., Chari, S. T., Munukuti, P., Pearson, R. K., Clain, J. E., Petersen, B. T., Baron, T. H., Farnell, M. B., Sarr, M. G. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol.* 104 (2009) S. 710-5
175. Villatoro, E., Mulla, M., Larvin, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) S. Cd002941
176. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., Thijs, L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 22 (1996) S. 707-10
177. Wall, I., Badalov, N., Baradaran, R., Iswara, K., Li, J. J., Tenner, S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas.* 40 (2011) S. 547-50
178. Wallig, M. A. Xenobiotic metabolism, oxidant stress and chronic pancreatitis. Focus on glutathione. *Digestion.* 59 Suppl 4 (1998) S. 13-24
179. Ward, J. B., Petersen, O. H., Jenkins, S. A., Sutton, R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet.* 346 (1995) S. 1016-9
180. Warndorf, M. G., Kurtzman, J. T., Bartel, M. J., Cox, M., Mackenzie, T., Robinson, S., Burchard, P. R., Gordon, S. R., Gardner, T. B. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9 (2011) S. 705-9
181. Weber, C. K., Adler, G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology.* 1 (2001) S. 356-62
182. Weitz, G., Woitalla, J., Wellhoner, P., Schmidt, K., Buning, J., Fellermann, K. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP.* 16 (2015) S. 171-5
183. Werner, J., Hartwig, W., Uhl, W., Muller, C., Buchler, M. W. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 3 (2003) S. 115-27
184. Whitcomb, D. C. Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg.* 7 (2003) S. 940-2
185. Whitcomb, D. C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 354 (2006) S. 2142-50
186. Whitcomb, D. C. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis.* 23 (2005) S. 247-54
187. Whitcomb, D. C. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 1 (2004) S. 46-52
188. WHO (2014). Germany: Alcohol Consumption: Levels and Patterns. Aufgerufen am 18.04.2015

- http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/du.pdf?ua=1
189. WHO (2011). Global status report on alcohol and health. Aufgerufen am 19.04.2015 http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsrprofiles.pdf
 190. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 13 (2013) S. e1-15
 191. Wu, B. U. , Banks, P. A. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 144 (2013) S. 1272-81
 192. Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Conwell, D. L. , Banks, P. A. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 137 (2009) S. 129-35
 193. Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L. , Banks, P. A. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 57 (2008) S. 1698-703
 194. Wullstein, C. , Bechstein, W. O. Akute Pankreatitis. *Der Chirurg*. 75 (2004) S. 641-652
 195. Yadav, D., Agarwal, N. , Pitchumoni, C. S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 97 (2002) S. 1309-18
 196. Yadav, D. , Lowenfels, A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 144 (2013) S. 1252-61
 197. Yadav, D. , Lowenfels, A. B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 33 (2006) S. 323-30
 198. Yadav, D., Ng, B., Saul, M. , Kennard, E. D. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 40 (2011) S. 383-9
 199. Yadav, D., O'Connell, M. , Papachristou, G. I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 107 (2012) S. 1096-103

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, dem Leiter der Intensivstation 2/11. Seine Betreuung war während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit außerordentlich engagiert und motivierend. Betonen möchte ich, dass er mir stets freundlich, offen und ausdauernd für Fragen und Anliegen zur Verfügung stand.

Des Weiteren möchte ich mich beim kompletten Studienteam der EAGLE-Studiengruppe für die tadellose Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Datenerhebung bedanken.

Dank gilt auch allen beteiligten Patienten, ohne deren Krankengeschichten diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders bedanke ich mich bei allen Freunden und Verwandten, die mich während des Verlaufes dieser Arbeit begleitet und so großartig unterstützt haben. Hervorheben möchte ich dabei meine Großmutter, die die Entstehung der Arbeit mit großem Interesse verfolgte, stets bestens informiert war und mich immer wieder anspornte.

Der letzte und größte Dank gilt meinen Eltern, die es mir erst ermöglicht haben, Medizin zu studieren. Ich bedanke mich darüber hinaus von Herzen für das große Vertrauen und die unendliche Unterstützung, der ich mir stets gewiss sein kann.

Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.