

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland. M. Schmid)

**Studie an 281 Patienten zur Vorhersage des
Schweregrads der akuten Pankreatitis und
Langzeitverlauf der Subgruppe mit „idiopathischer“
Pankreatitis**

Richard Georg Späth

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber
2. Prof. Dr. Roland. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 03.09.2015 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 25.01.2017
angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 1 |
| I. Einleitung | 3 |
| 1 Pankreatitis | 3 |
| 1.1 <i>Definition der akuten Pankreatitis</i> | 3 |
| 1.2 <i>Klassifikation</i> | 4 |
| 1.3 <i>Epidemiologie der akuten Pankreatitis</i> | 8 |
| 1.4 <i>Ätiologie der akuten Pankreatitis</i> | 8 |
| 1.5 <i>Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis</i> | 10 |
| 1.6 <i>Klinik</i> | 12 |
| 1.7 <i>Diagnostik</i> | 14 |
| 2 Scoring-Systeme zur Prognose der akuten Pankreatitis | 19 |
| 2.1 <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE-II)</i> | 19 |
| 2.2 <i>Ranson Kriterien</i> | 21 |
| 2.3 <i>Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)</i> | 23 |
| 2.4 <i>Radiologische Scoring-Systeme</i> | 24 |
| 3 Therapie und klinisches Management der akuten Pankreatitis | 27 |
| 4 Fragestellung und Zielsetzung..... | 30 |
| II. Material und Methoden..... | 32 |
| 1 Überblick..... | 32 |
| 2 Einschlusskriterien..... | 33 |
| 3 Datenerhebung | 33 |
| 4 Nachuntersuchung der Idiopathischen Pankreatitiden | 36 |
| 5 Statistische Analyse..... | 36 |
| III. Ergebnisse | 38 |

| | | |
|-----|---|------------|
| 1 | Patientenmerkmale..... | 38 |
| 2 | Schmerzen..... | 41 |
| 3 | Laborwerte und Klinische Scores | 44 |
| 4 | Klinisches Management der Patienten | 46 |
| 5 | Organversagen | 49 |
| 6 | Intensivaufenthalt..... | 58 |
| 7 | Mortalität | 65 |
| 8 | Ätiologien der akuten Pankreatitis | 73 |
| 8.1 | <i>Biliäre akute Pankreatitis.....</i> | <i>76</i> |
| 8.2 | <i>Alkoholinduzierte akute Pankreatitis</i> | <i>81</i> |
| 8.3 | <i>Idiopathische akute Pankreatitis</i> | <i>86</i> |
| 8.4 | <i>Follow-Up bei idiopathischer akuter Pankreatitis</i> | <i>90</i> |
| | IV. Diskussion | 93 |
| 1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 93 |
| 2 | Alter und Geschlechterverteilung..... | 95 |
| 3 | Schmerzen..... | 96 |
| 4 | Organversagen | 96 |
| 5 | Intensivaufenthalt..... | 97 |
| 6 | Mortalität | 99 |
| 7 | Die verschiedenen Ätiologien der akuten Pankreatitis | 100 |
| 8 | Nachuntersuchung der idiopathischen Fälle..... | 104 |
| | V. Zusammenfassung..... | 106 |
| | Bibliographie..... | 108 |
| | Tabellenverzeichnis..... | 122 |
| | Abbildungsverzeichnis | 125 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| APACHE | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| AUC | Area under the curve |
| BISAP | Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis |
| BMI | Body Mass Index |
| BUN | Blood Urea Nitrogen |
| CK | Creatinkinase |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| ERCP | Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| γ-GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MCV | Mean Corpuscular Volume |

| | |
|-------------|---|
| MW | Mittelwert |
| NPV | Negativ prädiktiver Wert |
| PPV | Positiv prädiktiver Wert |
| SD | Standard Deviation |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SOM | Sphincter of Oddi manometry |

I. Einleitung

1 PANKREATITIS

1.1 Definition der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis wurde 1992 durch die Atlanta Klassifikation definiert als akut entzündliche Erkrankung des Pankreas mit unterschiedlicher Ausprägung von Schweregraden. Unterschieden wird zwischen einer milden ödematösen interstitiellen und einer schweren nekrotisierenden Form (Bradley 1993).

Die milde Form tritt in 80-90 Prozent der Fälle auf, wohingegen die schwere Form in 10-20 Prozent der Fälle auftritt und mit lokalen Komplikationen bis hin zu Organversagen einhergeht. Diese können peri- oder intrapankreatische Flüssigkeitsansammlungen, Pseudozysten, Nekrosen und Abszesse sein. Eine Überarbeitung der alten Atlanta-Klassifikation wurde notwendig, da die Definition der Schwere der Erkrankung und der lokalen Komplikationen nicht einheitlich verwendet und vielfach kritisiert wurde (Bollen, van Santvoort et al. 2008). Eine überarbeitete Version der Atlanta-Klassifikation von 2012 teilt die Erkrankung in zwei Phasen (früh und spät) und drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) ein. Die Diagnose darf gestellt werden, wenn zwei der drei Kriterien: abdominelle Schmerzen, erhöhte Serumlipaseaktivität von mehr als dem Dreifachen der Norm oder charakteristische Befunde der akuten Pankreatitis in bildgebenden Verfahren erfüllt sind. Die Schmerzen werden von Patienten als akut einsetzende schwere epigastrische Schmerzen mit häufiger Ausstrahlung in den Rücken charakterisiert.

Als bildgebende Verfahren kommen die kontrastmittelgestützte Computertomographie, der transabdominelle Ultraschall oder die Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Die Erkrankung kann im günstigsten Fall einen milden Verlauf nehmen und eine ambulante Betreuung des Patienten ermöglichen oder bis zu einer schweren systemischen Erkrankung reichen, die

eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich werden lässt (Banks, Bollen et al. 2013).

1.2 Klassifikation

Die derzeit gültige überarbeitete Atlanta-Klassifikation beinhaltet eine Überarbeitung der klinischen Einschätzung der Erkrankung und bietet zudem genauere und objektivere Kriterien anhand derer die lokalen Komplikationen besser evaluiert werden können. Sie teilt die Erkrankung in die häufigere interstitielle ödematöse und die seltenere nekrotisierende Verlaufsform ein. Neu ist, dass die Schwere der Erkrankung in drei Grade eingeteilt wird (Tabelle 1).

Tabelle 1: Alte und überarbeitete Atlanta-Klassifikation (Banks, Bollen et al. 2013)

| Atlanta-Klassifikation von 1992 | Atlanta-Klassifikation von 2012 |
|-----------------------------------|---|
| Milde akute Pankreatitis | Milde akute Pankreatitis |
| Kein akutes Organversagen | Kein Organversagen |
| Keine lokalen Komplikationen | Keine lokalen Komplikationen |
| | Moderat schwere akute Pankreatitis |
| | Lokale oder systemische Komplikationen: ja/nein |
| | Transientes Organversagen (<48h) |
| Schwere akute Pankreatitis | Schwere akute Pankreatitis |
| Lokale Komplikationen: ja/nein | Persistierendes Organversagen (>48 h) |
| Ranson Score >3 oder APACHE-II >8 | Tod |
| Organversagen: | |
| - Syst. RR <90 mmHg | |
| - PaO ₂ ≤60 mmHg | |
| - Kreatinin ≥2mg/dl nach | |
| - Hydrierung | |
| - GI-Blutungen ≥500 ml/24 h | |

Die überarbeitete Atlanta-Klassifikation nutzt eine modifizierte Version des Marshall-Scores für die Definition des Organversagens (Tabelle 2). Die Kriterien für ein Organversagen sind bei Punktwerten von zwei oder mehr erfüllt. Als lokale Komplikationen in der neuen Version gelten peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen und akute nekrotische Ansammlungen.

Die neu eingeführte zweite Kategorie „moderat schwer“ zeichnet sich durch das Vorhandensein eines transienten Organversagens, sowie von lokalen oder

systemischen Komplikationen, wie z.B. peripankreatischen Ansammlungen aus. Patienten, die in diese Kategorie fallen sind länger symptomatisch und benötigen z.T. eine längere intensivmedizinische Behandlung. Die Erkrankung kann sich jedoch auch, wie in der ersten Kategorie von selbst zurückbilden. Unterschiedlich ist die weitaus geringere Mortalität als bei der schweren akuten Pankreatitis. Die dritte Kategorie zeichnet sich durch persistierendes Organversagen und andere schwere Komplikationen aus. Das Vorhandensein von infizierten Nekrosen ist prognostisch sehr ungünstig (Petrov, Shanbhag et al. 2010, Banks, Bollen et al. 2013).

Tabelle 2: Modifizierter Marshall Score nach (Banks, Bollen et al. 2013)

| Organsystem | 0 Pkt | 1 Pkt | 2 Pkt | 3 Pkt | 4 Pkt |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|----------------------|-------------------|
| Respiratorisch (PaO ₂ /FiO ₂) | >400 | 301-400 | 201-300 | 101- 200 | ≤101 |
| Renal: | | | | | |
| Serum-Kreatinin (mg/dl) | <1,4 | 1,4-1,8 | 1,9-3,6 | 3,6-4,9 | >4,9 |
| Kardiovaskulär: Syst. Blutdruck (mmHg) ohne Inotropikagabe | >90 | <90, auf Flüssigkeit reagierend | <90, nicht auf Flüssigkeit reagierend | <90 und pH<7,3 | <90 und pH<7,2 |
| Für nicht ventilierete Patienten kann die FiO ₂ geschätzt werden wie folgt: | Sauerstoffzufuhr (l/min) Raumlufte | | FiO ₂ (%) | | |
| | 2 | | 21 | | |
| | 4 | | 25 | | |
| | 6-8 | | 30 | | |
| | 9-10 | | 40 | | |
| | | | 50 | | |

Ein Score von ≥2 definiert das Vorliegen eines Organversagens.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen hängt der Score von der weiteren Abweichung von den Normwerten ab. Für einen Kreatininwert ≥1,4 mg/dl existiert keine formelle Korrektur.

1.3 Epidemiologie der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis zählt zu den häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen. Unter diesen ist sie in den USA die führende, die zu einer Hospitalisierung von Patienten führt (Peery, Dellon et al. 2012). In den USA, Europa und Japan wurde in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Inzidenz der akuten Pankreatitis beobachtet, was vor allem dem Anstieg der durch Gallensteine verursachten Fälle zugeschrieben wird. Die Inzidenz beträgt zwischen 13 und 45 pro 100.000 Einwohner. In Europa wurde die niedrigste Inzidenz im Vereinigten Königreich beobachtet, gefolgt von zentraleuropäischen Ländern, wie Deutschland und den Niederlanden. Am höchsten ist sie in Skandinavien, sowie den USA (Yadav and Lowenfels 2006, Fagenholz, Fernandez-del Castillo et al. 2007, Frossard, Steer et al. 2008, Satoh, Shimosegawa et al. 2011). Unter Männern ist die Erkrankung häufiger als bei Frauen, was auch auf den höheren Alkoholkonsum bei Männern zurückgeführt werden könnte. Es ist bislang nicht eindeutig geklärt, ob das häufigere Auftreten bei Männern auf genetische Ursachen zurückgeführt werden kann. Bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit, der nicht-alkoholischen Ätiologien höher als bei Männern. Ebenfalls wurde in den USA bei Afroamerikanern ein erheblich höheres Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis beobachtet, wobei der Alkohol- und Tabakkonsum annähernd gleich hoch waren, wie im Rest der Bevölkerung, sodass genetische oder ernährungsbedingte Ursachen vermutet werden (Fagenholz, Castillo et al. 2007, Yadav and Lowenfels 2013).

1.4 Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die Ätiologie der akuten Pankreatitis kann verschiedenster Art sein. Die beiden bei weitem häufigsten sind die biliäre und die alkoholinduzierte Form, die gemeinsam zwischen 70 und 80 Prozent ausmachen. Die restlichen ca. 20 Prozent entfallen auf idiopathische Fälle (ca. 15%) und weitere seltene Ursachen (Tabelle 3). In einem Vergleich mehrerer großer epidemiologischer Studien in Europa, die Daten

aus den Jahren von 1966 bis 2005 ausgewertet, wurden unterschiedliche Anteile für biliäre und alkoholinduzierte Fälle je nach Land und geographischer Lage beobachtet. Der Anteil der alkoholinduzierten akuten Pankreatitis war im Vereinigten Königreich mit nur 3-19% relativ niedrig. Im Vergleich wurde im restlichen Europa mit 15-68% ein wesentlich höherer Anteil beobachtet. Im Gegensatz dazu waren mit 44-54% im Vereinigten Königreich die biliäre Genese höher als in den anderen Ländern. Darüber hinaus wurde ein Anstieg der Inzidenz der biliären Pankreatitis über die Zeit beobachtet. Der Anteil der alkoholinduzierten Fälle blieb gleich oder war rückläufig. Lindkvist et al. stellten in einer retrospektiven Studie, die einen Beobachtungszeitraum von 14 Jahren in Malmö, Schweden beinhaltete eine Korrelation mit der Zunahme anderer durch Gallensteine hervorgerufenen Erkrankungen fest. Dies wird auf die Zunahme von Übergewicht und Adipositas, sowie das zunehmende Alter in der Gesellschaft zurückgeführt (Spanier, Dijkgraaf et al. 2008). Ebenfalls wurde für die Abnahme der alkoholischen Genese eine Abnahme anderer durch Alkohol induzierter Erkrankungen festgestellt (Lindkvist, Appelros et al. 2004, Yadav and Lowenfels 2006).

Der Anteil der idiopathischen Ätiologie wird mit einem sehr variablen Anteil angegeben und schwankt in verschiedenen Studien zwischen 8% und 44%. Dabei wurde ein schlechteres Outcome der Patienten bei nicht geklärter Ursache der Pankreatitis beobachtet (Lee and Enns 2007). Deshalb ist eine effiziente Diagnostik notwendig um die Ursache der akuten Pankreatitis zu finden und gegebenenfalls kausal therapieren zu können. Neben den Standarddiagnoseverfahren kommen hierbei der EUS, die MRCP und gegebenenfalls in therapeutischer Absicht die ERCP zum Einsatz. Mithilfe der EUS kann in vielen Fällen der Nachweis einer biliären Genese in Form von Microlithiasis oder Sludge gelingen (Van Brummelen, Venneman et al. 2003).

Weitere Ursachen werden in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Ätiologien der akuten Pankreatitis

| | |
|-----------------------|------------------------|
| Biliär | Metabolische Störungen |
| Alkohol | Toxine |
| Post-ERCP | Traumata |
| Medikamente | Infektionen |
| Autoimmunerkrankungen | Ischämien |
| Anatomische Varianten | Autoimmun |
| Obstruktionen | Genetisch |

1.5 Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis

Die Entwicklung einer akuten Pankreatitis lässt sich durch die Verlegung von Pankreasgängen durch verschiedene Ursachen erklären. Ein Beispiel hierfür ist die Verlegung durch Gallengangssteine, die einen Rückstau des Pankreassekrets in den Pankreasgängen zur Folge hat. Jedoch ist die Erklärung der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis umstritten. Es wird vermutet, dass eine zu hohe Aktivität von Trypsin verursacht durch Verminderung der protektiven Mechanismen, die eine Überaktivierung von Trypsin verhindern, ausschlaggebend ist. Das Enzym wird als inaktive Vorstufe Trypsinogen sezerniert und im Pankreaslumen durch das Enzym Enterokinase in das aktive Trypsin umgewandelt. Normalerweise besteht ein Gleichgewicht aus Aktivierung von Trypsin und Inhibition. Die inhibierenden Faktoren sind eine Autolyse des aktiven Enzyms Trypsin, dessen Kompartimentalisierung, sowie die Produktion von Serin-Protease-Inhibitoren. Auf der anderen Seite überwiegen bei der Entstehung der akuten Pankreatitis die trypsinaktivierenden Faktoren wie Alkoholabusus, Gallensteine und eine pankreatische Hyperstimulation. Die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin löst

eine Aktivierung von Phospholipase A2, Elastase sowie des Komplement- und Kininsystems aus. In der initialen Phase der Erkrankung entsteht durch die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin ein azinärer Zellschaden. Bei der Entstehung der akuten Pankreatitis spielt eine zu frühe und zu starke Aktivierung des inaktiven Zymogens bereits in den Azinuszellen eine Rolle (Mooren, Hlouschek et al. 2003). Zudem wird eine Entzündungskaskade ausgelöst mit der Produktion von Entzündungsfaktoren, was die zweite Phase der akuten Pankreatitis einleitet. Die Autodigestion des Pankreas, die bereits von Hans Chiari 1897 beschrieben wurde, führt zuerst zu einer lokalen, später systemischen Entzündung (Frossard, Steer et al. 2008). Die lokale Entzündung entsteht durch eine Aktivierung und Chemotaxis von Leukozyten und Makrophagen im Pankreas und Produktion von Zytokinen. Die systemische Entzündung, hervorgerufen durch die zirkulierenden Entzündungszellen- und Faktoren, sowie durch die proteolytischen Enzyme, führt zu einer weitreichenden Zerstörung verschiedener Strukturen. Trypsin, sowie durch Trypsin aktivierte Phospholipasen und Elastasen verdauen zelluläre Strukturen in vom Pankreas entfernten Regionen. Dies führt zu Ödemen, Gefäßschäden, Hämorrhagien und Nekrosen in verschiedenen Organen. Ebenso kommt es zur Freisetzung von Histamin und anderen vasoaktiven Substanzen. Daraus resultiert eine Vasodilatation und erhöhte Permeabilität mit Ödembildung. Diese Prozesse können zu einer Schädigung verschiedener Organe führen und äußern sich oft in einem SIRS oder ARDS der Lunge. Sie können bis zum Multiorganversagen führen. Ebenso scheint die wechselseitige Beeinflussung von Prozessen in den Azinuszellen und dukталen Zellen des Pankreas eine Rolle in der Pathogenese zu spielen. Es konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Sekretion von bikarbonathaltiger Lösung in den dukталen Zellen, toxische Einflüsse vermindert. Die höhere Menge von Sekret führt zu einer Verdünnung von Pankreasenzymen und wirkt somit protektiv auf den gesamten exokrinen Pankreas durch eine Auswaschung der toxischen Einflüsse. So steigern eine zunehmende Sekretion von Chlorid-Ionen und in Granula sezerniertes ATP der Azinuszellen die duktale Sekretion. Der Rückfluss von Gallensäuren in die Pankreasgänge bei

biliärer akuter Pankreatitis vermindert die Produktion von ATP in den Azini und Ductus und inhibiert somit die azinäre und duktale Sekretion – ein Effekt, der die Entwicklung einer akuten Pankreatitis fördert (Hegyri, Pandol et al. 2011).

Die Pathogenese der alkoholinduzierten akuten Pankreatitis ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Die Refluxtheorie besagt, dass es zu einem Reflux von Duodenalsekret oder Gallensekret in das Pankreas kommt. Dies könnte ausgelöst werden entweder durch eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi (duodenopankreatischer Reflux) oder durch einen alkoholinduzierten Spasmus (biliopankreatischer Reflux). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass Alkohol direkt Auswirkungen auf die Azinus- und Duktuszellen des Pankreas hat. Es konnte gezeigt werden, dass Alkohol im Pankreas metabolisiert wird. In experimentellen Studien veränderte Alkohol und seine toxischen Metabolite das Milieu in den Azinuszellen und erhöhte somit den Gehalt an Verdauungsenzymen und lysosomalen Enzymen. Dies macht einen Kontakt beider wahrscheinlicher mit der resultierenden frühzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymen (Apte, Wilson et al. 1995). Zudem wurde nachgewiesen, dass pankreatische Sternzellen aktiviert werden. Diese Aktivierung führt zur Bildung von Kollagenfasern, was die Fibrosierung der Pankreas im Sinne eines Übergangs hin zur chronischen Pankreatitis auslöst (Apte, Pirola et al. 2010). Eine weitere Theorie nimmt an, dass Alkohol zu einer erhöhten Präzipitationsneigung von Proteinen in den Ductus des Pankreas führt, was zu einer Zerstörung von Azini mit Fibrosierung führt.

1.6 Klinik

Das Leitsymptom der akuten Pankreatitis sind abdominelle Schmerzen, die von leichten bis hin zu schwersten persistierenden Schmerzen variieren können. Diese sind typischerweise im Epigastrium und der Umbilikalregion lokalisiert und können in die Flanken, gürtelförmig in den Rücken, die Brust oder das untere Abdomen ausstrahlen.

Begleitet sind sie häufig von Übelkeit und Erbrechen. Weitere Symptome sind oft Tachykardie und Schwächegefühl, die bereits auf den Beginn eines Schockzustandes hindeuten, sowie ein gerötetes Gesicht durch die, vom Pankreas freigesetzten, vasoaktiven Substanzen. Bei der alkoholinduzierten, metabolischen und hereditären Form der akuten Pankreatitis ist der Schmerzbeginn häufig nicht so scharf abgrenzbar und die Schmerzen schlechter zu lokalisieren.

Hingegen ist bei der gallensteininduzierten Form der Schmerz oft spitz und sehr gut lokalisierbar (Whitcomb 2006). Ebenfalls typisch für die akute Pankreatitis ist der sogenannte „Gummibauch“ – ein Befund, der im Gegensatz zu anderen intraabdominellen Erkrankungen eine nur leicht bis mäßig verhärtete Bauchdecke zeigt. Dies ist auf die retroperitoneale Lage des Pankreas zurückzuführen. Bei der schweren, nekrotisierenden Form der akuten Pankreatitis können im Verlauf der Erkrankung ein positives Cullen- sowie Grey-Turner-Zeichen auftreten. Das Cullen-Zeichen beschreibt eine bläuliche Verfärbung der Periumbilikalregion, das Grey-Turner-Zeichen eine bläulich livide Verfärbung der Flankenregion. Sie werden hervorgerufen durch eine ödematöse Durchtränkung der Subkutis und Einblutungen, die aus Gefäßen und aus dem Retroperitonealraum stammen. (Harris and Naina 2008, Chung and Chuang 2011). In einer prospektiven Studie an 770 Patienten konnten bei 3% aller Patienten mit akuter Pankreatitis ein Cullen- oder Grey-Turner-Zeichen festgestellt werden. Dabei zeigte die Ausbildung dieser Zeichen schwere Komplikationen im Rahmen einer nekrotisierenden Pankreatitis, sowie die Ausbildung von Pankreaspseudozysten an. Die Mortalität bei Vorliegen von Cullen- oder Grey-Turner-Zeichen lag in dieser Studie bei 37% (Dickson and Imrie 1984). Bei der nekrotisierenden Verlaufsform tritt häufig ein paralytischer Ileus auf, der sich durch spärliche Darmgeräusche zeigt. Die generelle Entzündungsreaktion, sowie später im Verlauf die Infektion der Nekrosen bei der schweren Verlaufsform, äußern sich durch die klassischen Zeichen des SIRS, unter anderem durch Fieber und Schüttelfrost, sowie durch einen Schockzustand mit Blutdruckabfall, Oligo- oder Anurie, Blutungen und Koma.

In ca. 85% der Fälle verläuft die Erkrankung als milde, in den meisten Fällen selbstlimitierende Verlaufsform. In einer prospektiven Studie an einem Kollektiv von Patienten mit nur interstitieller Pankreatitis wurde eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von nur 4 Tagen festgestellt. Zudem lag die Mortalitätsrate bei 3% und die Rate an persistierenden Organversagen bei 1% (Singh, Bollen et al. 2011).

1.7 Diagnostik

Die Diagnose „akute Pankreatitis“ kann laut neuer Atlanta-Klassifikation gestellt werden, wenn mindestens zwei von drei Kriterien erfüllt sind. Diese sind:

1. Schwere abdominelle Schmerzen, die persistierend sind, sowie oft in den Rücken ausstrahlen
2. Serum-Lipase- oder -Amylaseerhöhung von mehr als dem Dreifachen der Norm
3. Charakteristische Zeichen einer akuten Pankreatitis in der kontrastmittelverstärkten Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder transabdominalen Sonographie (Banks, Bollen et al. 2013).

Weist ein Patient eine typische Schmerzsymptomatik auf und liegen die Amylase- und Lipasewerte unter dem Schwellenwert, wie es bei erst späterer Vorstellung im Krankenhaus sein kann, kommen bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung zum Einsatz. Wenn jedoch sowohl ein typisches klinisches Bild und erhöhte Pankreasenzymwerte vorliegen, kann auf eine Computertomographie in der Regel verzichtet werden (Banks, Bollen et al. 2013). Es konnte gezeigt werden, dass die Zeit vom Beginn der Schmerzen bis zum Eintreffen im Krankenhaus ebenfalls prognostische Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf und die Schwere der akuten Pankreatitis haben (Andersson, Andersson et al. 2011, Phillip, Schuster et

al. 2013). So werden Patienten mit späterer nekrotisierender Verlaufsform im Schnitt früher in die Klinik aufgenommen, als Patienten mit interstitieller Pankreatitis (Brown, Baillargeon et al. 2002). Wie bereits erwähnt, kommen in der Diagnostik die laborchemischen Parameter Serum-Lipase und –Amylase zum Einsatz. Die Bestimmung der Serum-Lipase sollte hierbei der Serum-Amylase vorgezogen werden, da die Amylase-Bestimmung Schwächen in der Sensitivität zeigte. So stellten Gumaste et al. für die dreifache Erhöhung der Serum-Amylase eine Sensitivität von 72% zur Vorhersage einer akuten Pankreatitis fest. Im Gegensatz dazu lag die Sensitivität der Lipase bei Werten von mehr als dem Dreifachen der Norm bei 100%. Die Spezifität wurde für Amylase und Lipase mit 99% angegeben (Gumaste, Roditis et al. 1993). Die schlechtere Sensitivität der Amylase lässt sich darauf zurückführen, dass sie zwar in der Anfangsphase der Erkrankung erhöht ist, die Werte aber schneller als die der Lipase wieder abfallen. Dies stellt ein Problem dar, wenn die Patienten erst später, nach Beginn der Symptomatik in die Klinik kommen. Zu diesem Zeitpunkt können die Amylase-Werte bereits wieder gefallen sein und somit die Diagnose der akuten Pankreatitis mithilfe dieses Laborparameters nicht mehr gelingen. Besonders in den ersten 48 Stunden nach der Aufnahme ins Krankenhaus fällt die Sensitivität der Amylase dramatisch ab. So stellten Winslet et al. eine anfängliche Sensitivität von 96,1% für die milde Verlaufsform und 87,4% für die schwere Verlaufsform fest. Nach 48 Stunden sank diese auf Werte von 33,3 für die milde Form und 48,2 für die schwere Verlaufsform ab. Zudem war die Sensitivität zur Erkennung der alkoholinduzierten Form geringer als zur Erkennung der biliären Form (Winslet, Hall et al. 1992). Die Amylase wird nur zu etwa 40% im Pankreas produziert, der Rest entfällt hauptsächlich auf die Speicheldrüsen. Somit können auch andere Erkrankungen zu einem Amylaseanstieg führen. Der Hauptproduktionsort der Lipase befindet sich im Pankreas, es gibt keine nennenswerten anderen Produktionsorte. Jedoch kann es bei anderen pankreatischen sowie extrapancreatischen Erkrankungen zu einem Lipaseanstieg kommen. Beide Enzyme können beispielweise bei Niereninsuffizienz erhöht sein (Seno, Harada et

al. 1995). Die Höhe der Enzymaktivität korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Erkrankung, da diese von der Pankreassynthesefunktion abhängt. Bei sehr starker Pankreasschädigung und akuten Schüben einer chronischen Pankreatitis kann es auch vorkommen, dass keine erhöhte Enzymaktivität vorliegt, da die Synthese im Pankreas bereits zu weit eingeschränkt ist.

Eine Reihe weiterer laborchemischer Marker sind verfügbar oder befinden sich in der Erprobung. Die meisten von Ihnen sind jedoch in der Klinik nicht einfach verfügbar oder sehr teuer. Teilweise können sie nicht nur zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden, sondern auch den Verlauf der Erkrankung vorhersagen. Das zum Zeitpunkt von 48 Stunden bestimmte CRP erfüllt am besten diese Anforderungen (Yadav, Agarwal et al. 2002). Zwar konnte gezeigt werden, dass das Interleukin-6 am ersten Tag nach Aufnahme im Krankenhaus dem CRP in Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage eines schweren Verlaufes überlegen ist, jedoch ist es teuer in der Bestimmung und wird nicht routinemäßig angewandt (Chen, Wang et al. 1999). Das CRP weist ab dem zweiten Tag eine mit den etablierten multifaktoriellen Scoring-Systemen vergleichbare Genauigkeit auf und bietet den Vorteil einfach und schnell bestimmt werden zu können (Wilson, Heads et al. 1989).

Ein weiterer Parameter mit prognostischer Bedeutung ist der Blutglukosespiegel eines Patienten. Ein Wert von über 125 mg/dl ist dabei assoziiert mit der Entwicklung von pankreatischen Pseudozysten und einem langen Krankenhausaufenthalt. Die Entwicklung von Pankreasnekrosen kann hierbei mit einer Sensitivität von 83% bei einer Spezifität von 49% vorhergesagt werden (Lankisch, Blum et al. 2001).

Bestehen Zweifel bei der Diagnosestellung durch Klinik und Enzymwerte kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz. Die kontrastmittelgestützte Computertomographie stellt den Goldstandard dar. Sie kann zur Sicherung der Diagnose zu Beginn der Erkrankung eingesetzt werden und weist in der frühen Phase eine vergleichbare Vorhersagekraft wie die etablierten klinischen Scoring-

Systeme auf (Bollen, Singh et al. 2012). Bei Patienten, die keine Verbesserung des klinischen Zustandes nach 48-72 Stunden zeigen und somit ein Verdacht auf einen schweren Verlauf der akuten Pankreatitis besteht, empfehlen die aktuellen amerikanischen Leitlinien die CT zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung und von lokalen Komplikationen, sowie zur Vorbereitung von möglichen Interventionen einzusetzen (Tenner, Baillie et al. 2013). Eine multizentrische niederländische Studie kam zu dem Ergebnis, dass der zu frühe Einsatz der CT (0 - 4. Tag) keinen Nutzen bringt und zu oft eingesetzt wird. Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit akuter Pankreatitis erhielten eine CT, wiederum mehr als die Hälfte dieser innerhalb der ersten vier Tage nach Symptombeginn. Die CT-Auswertung wies keine Unterschiede zwischen den Patienten mit leichter und schwerer Verlaufsform auf. In nur 10% der Fälle ergaben sich aus der CT Konsequenzen für die Behandlung (Spanier, Nio et al. 2010). Der routinemäßige Einsatz in der frühen Phase der Erkrankung wird von vielen Autoren und auch in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (Bollen, Singh et al. 2012, Tenner, Baillie et al. 2013). Es existieren verschiedene, auf der CT basierende Scoring-Systeme, die die Patienten mit erhöhtem Risiko eines schweren Verlaufs identifizieren sollen. Zum Teil basieren diese auf nativen CT-Verfahren, andere benötigen eine Gabe von Kontrastmitteln. Die Magnetresonanztomographie kann ebenfalls in der Diagnostik eingesetzt werden, wird aber in der klinischen Praxis weniger häufig genutzt. Sie bietet jedoch eine mit der CT vergleichbare Sensitivität und Spezifität in der Erkennung der schweren Verläufe. Eingesetzt als MRCP, können mit Hilfe der MRT die Pankreas- und Gallengänge sehr gut beurteilt werden. Somit bietet die MRT einen Vorteil in der genaueren Untersuchung bei biliärer akuter Pankreatitis. In diesen Fällen kann abgeschätzt werden, ob die Patienten von einer therapeutischen ERCP profitieren. Ebenfalls können frühe Pankreasgangrupturen von der MRT erkannt werden. Ein weiterer Vorteil der MRT besteht in der nicht bestehenden Notwendigkeit nephrotoxische Kontrastmittel, wie bei der CT erforderlich, einzusetzen. Besonders bei älteren Patienten und Patienten mit

eingeschränkter renaler Funktion stellt dies einen wichtigen Vorteil dar (Arvanitakis, Delhay et al. 2004).

Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Bestimmung der Ätiologie der akuten Pankreatitis, da die verschiedenen Ätiologien verschieden therapeutische Strategien erfordern. Anamnestisch sollten Informationen eingeholt werden zu vorrausgegangenen Episoden der Erkrankung, dem Alkoholkonsum, bekannten Gallensteinerkrankungen, Einnahme von Medikamenten, Hyperlipidämien, Hyperparathyreodismus, Traumen oder vorrausgegangen ERCP. Auch sollte eine Familienanamnese auf etwaig bestehende familiäre Pankreaserkrankungen durchgeführt werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen zudem einen abdominellen Ultraschall durchzuführen und Leberenzyme zu bestimmen, um eine biliäre Genese erkennen, bzw. ausschließen zu können (2013). Dabei hat ein Serum ALT-Wert von mehr als 150 U/l einen positiv prädiktiven Wert von 95% für die biliäre Pankreatitis (Tenner, Dubner et al. 1994).

Bei unklarer Genese und Verdacht auf eine metabolisch induzierte akute Pankreatitis sollten auch die Triglyzeridwerte bestimmt werden, sowie das Serum-Kalzium. Ein erhöhter Triglyzeridwert von mehr als 1000 mg/dl wird häufig bei dieser Form der akuten Pankreatitis beobachtet. Durch erhöhtes Kalzium ausgelöste Pankreatitiden weisen meist auf einen vorliegenden Hyperparathyreodismus hin.

Bei älteren Patienten sollte ebenfalls an eine Tumorerkrankung gedacht werden (Forsmark, Baillie et al. 2007).

Kann die Ätiologie wiederholt nicht geklärt werden (nach mehrfach durchgeführter Sonographie etc.) kann eine endoskopische Sonographie und die MRCP zum Einsatz kommen. Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass der EUS dabei zuverlässiger im Nachweis von Gallengangssteinen, die MRCP besser in der Erkennung von Pankreasganganomalien ist. In Kombination, konnten mit Hilfe beider Verfahren die Genese in 50% der Fälle geklärt werden (Thevenot, Bournet et al. 2013).

2 SCORING-SYSTEME ZUR PROGNOSE DER AKUTEN PANKREATITIS

Es existieren verschiedene Scoring-Systeme, die Aussagen über die Schwere des Krankheitsverlaufes, der Mortalität, des Auftretens von Organversagen etc. machen. Im Folgenden werden die etabliertesten Systeme beschrieben.

2.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE-II)

Der APACHE-II Score wurde von Knaus et al. 1985 entwickelt (Knaus, Draper et al. 1985). Er dient dazu das Outcome von schwer kranken Patienten in der Intensivmedizin präzise vorherzusagen. Basierend auf dem zuvor entwickelten APACHE Score zu dessen Berechnung 34 Parameter benötigt wurden (Knaus, Zimmerman et al. 1981), wurde der APACHE II Score vereinfacht und auf wenige Parameter reduziert. So wurden Parameter, die im klinischen Alltag nur selten bestimmt werden oder sich als redundant erwiesen eliminiert. Da das Alter des Patienten und schwere chronische Erkrankungen verminderte physiologische Reserven bedingen, wurden diese direkt in den APACHE-II Score einbezogen. Zwölf initial bestimmte, physiologische Parameter, sowie das Alter und der vorherige Gesundheitszustand werden zur Berechnung eines Punktescores herangezogen. Die Abweichung der Parameter von der Norm wird in jeweils vier Bereiche mit hoch abnormalen und niedrig abnormalen Werten sowie den Normalbereich eingeteilt. Es werden Punkte zwischen 0 für normal und maximal +4 für den höchsten abnormalen Wert vergeben. Alterspunkte werden ab einem Alter von mehr als 45 Jahren vergeben. So erhalten Patienten über 45 Jahre zwei Alterspunkte und für jede Lebensdekade bis 75 Jahre einen Punkt mehr bis zu einem Maximum von 6 Punkten. Da nur schwere chronische Organinsuffizienzen oder Immunsuppression einen bedeutenden Einfluss auf das Outcome der Patienten hatten, werden Punkte für den Chronic Health Score nur vergeben wenn eine der genannten Kriterien erfüllt ist. Patienten, die nicht operiert oder notfall-

operiert sind, erhalten 5 Punkte, Patienten nach Elektiv-OP 2 Punkte. Die Summe der für die Abweichungen aller 12 Parameter vergebenen Punkte, sowie die vergebenen Alterspunkte und die Punkte für den Chronic Health Score ergeben den APACHE-II Score. Die Höhe des Scores ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung, wobei ein höherer Wert (Werte von 0-71) mit einem erhöhten Risiko des Todes korreliert

Mehrere Studien zeigten, dass der APACHE-II Score von hohem Nutzen in der Diagnostik und der Beurteilung des klinischen Verlaufes bei akuter Pankreatitis ist. Der Vorteil liegt in der sofortigen Verfügbarkeit bei Aufnahme. Der Score sagt dabei den klinischen Verlauf in 77% der Fälle voraus und zeigt 63% der schweren Verlaufsformen an. Nach 48 Stunden steigt die Genauigkeit auf 88% für den klinischen Verlauf und 69% für die schweren Verlaufsformen. Ein Punktwert von 8 oder mehr wird als Schwellenwert angenommen (Larvin and McMahon 1989).

In einer von Lankisch et al. durchgeführten Untersuchung konnte jedoch nur eine viel geringere Sensitivität von 36% und ein positiv prädiktiver Wert von 24% für die Vorhersage der nekrotisierenden Verlaufsform festgestellt werden (Lankisch, Warnecke et al. 2002).

Der APACHE-II Score kann zu jedem Zeitpunkt bestimmt werden. Dadurch kann das Risiko eines schweren klinischen Verlaufes nach jeder Bestimmung evaluiert werden und gegebenenfalls die Therapie neu überdacht werden. Im Vergleich von APACHE II Score und Ranson Kriterien kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Yeung et al. kamen zum Schluss, der APACHE-II Score sei sensitiver und spezifischer in der Voraussage der Schwere des Verlaufes (Yeung, Lam et al. 2006). Khanna et al. konnten jedoch kein Unterschied in der Vorhersage der Schwere des Verlaufes zwischen APACHE-II und Ranson Score feststellen (Khanna, Meher et al. 2013). Papachristou et al. zeigten, dass der Ranson Score in der Vorhersage einer nekrotisierenden Pankreatitis und von Nekrosen dem APACHE-II Score in Sensitivität und Spezifität überlegen sei, begründeten dies aber mit ihrer Definition der schweren akuten Pankreatitis als

Vorhandensein von Organdysfunktionen von mehr als 48 Stunden (Papachristou, Muddana et al. 2010). Der APACHE-II Score hat zudem den Nachteil, dass eine sehr große Zahl von Parametern bestimmt werden müssen um ihn zu berechnen. Das Profil der chronischen Erkrankungen erfordert eine genauere Kenntnis der Patientengeschichte, die bei einem Notfallpatienten mit eingeschränkter Vigilanz nicht gleich feststellbar sein kann. Im klinischen Alltag auf Normalstationen und in der Notaufnahme ist die Bestimmung somit sehr aufwendig. Da er für den Einsatz auf Intensivstationen konzipiert wurde um das Überleben von Intensivpatienten vorauszusagen werden viele Parameter erhoben, die zur Beurteilung des Verlaufes einer akuten Pankreatitis überflüssig sind. Außerdem bietet er bei der akuten Pankreatitis keine Beurteilung der Pankreasschädigung oder wichtiger regionaler Komplikationen (Papachristou, Muddana et al. 2010).

2.2 Ranson Kriterien

1974 entwickelten Ranson et al. einen Score zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit akuter Pankreatitis. Dazu werden fünf Parameter bei Aufnahme bestimmt, sowie sechs weitere innerhalb der ersten 48 Stunden (Tabelle 4). Um einen dieser sechs Punkte in der jeweiligen Kategorie zu erhalten muss der Wert innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme erreicht werden. Die Kriterien können somit auch schon bei Aufnahme alle erfüllt sein. Diese elf Kriterien sagen einen schweren Verlauf, definiert als Tod oder Aufenthalt auf einer Intensivstation von mehr als 7 Tagen voraus (Ranson, Rifkind et al. 1974). Ein Ranson Wert von mehr als 3 hat sich als Schwelle für die Voraussage eines schweren Verlaufes etabliert (Bradley 1993). Ursprünglich wurde der Ranson Score mit verschiedenen Kriterien für biliäre und nicht-biliäre akute Pankreatitis beschrieben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ranson Score (Ranson, Rifkind et al. 1974)

| Wert bei Aufnahme | Wert innerhalb von 48 h |
|--|---------------------------------|
| Alter >55 (>70) | Hämatokrit-Abfall >10% |
| Leukozyten >16.000 (>18.000) / μ l | Harnstoff-Anstieg >5 (>2) mg/dl |
| Glukose im Serum >200 (>220) mg/dl | Kalzium im Serum <8 mg/dl |
| Serum-AST >250 IU/l | PaO ₂ <60 mm Hg |
| Serum-LDH >350 (>400) IU/l | Basendefizit >4 mmol/l |
| | Flüssigkeitsbedarf >6 (>4) l |

Werte für biliäre akute Pankreatitis in Klammern

Der Ranson Score weist in der Vorhersage einer schweren akuten Pankreatitis in einer groß angelegten Metastudie eine Sensitivität von 75%, eine Spezifität von 74%, einen positiv prädiktiven Wert von 49% und negativ prädiktiven Wert von 91% auf, wenn ein Ranson Wert von mehr als 3 angenommen wird (Larvin 1997). Der Ranson Score zeigt somit eine relativ hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen an. Zudem enthält er viele Parameter, die in der Routinediagnostik auf Station oder Notaufnahme nicht erhoben werden, was es sehr schwer macht ihn zu vervollständigen. Ein weiterer Nachteil ist, dass es bis zu 48 Stunden dauern kann bis der Ranson-Wert bestimmt werden kann. Somit kann der Score in einem wichtigen therapeutischen Fenster der ersten zwei Tage oft keine Angaben liefern.

2.3 Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)

2008 wurde ein neuer Score zur Vorhersage der Mortalität bei akuter Pankreatitis entwickelt. Wu et al. hatten das Ziel ein einfacheres System zu entwickeln bei dem weniger Parameter bestimmt werden müssen. Es konnten fünf Variablen identifiziert werden, die die Mortalität genauso gut wie etablierte Scoring-Systeme vorhersagen konnten. BISAP, ein Akronym der zu bestimmenden Variablen **BUN** (Serum-Harnstoff), **I**mpaired Mental Status (beeinträchtigter mentaler Status), **S**ystemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), **A**ge (Alter über 60 Jahre), sowie **P**leural Effusion (das Vorhandensein eines Pleuraergusses), muss innerhalb der ersten 24 Stunden bestimmt werden. Für jede erfüllte Variable wird ein Punkt vergeben. In einer Subgruppen-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Score von mehr als 3 ein stark erhöhtes Risiko hatten während des Krankenhausaufenthalts zu versterben (5-20%), demgegenüber hatten Patienten mit einem Score von 2 nur ein Risiko von 2% (Wu, Johannes et al. 2008).

Tabelle 5: BISAP Score nach (Wu, Johannes et al. 2008)

| | |
|---|-------|
| Harnstoff >25 mg/dl | 1 Pkt |
| Beeinträchtigter mentaler Status | 1 Pkt |
| Vorliegen eines SIRS bei mind. 2 der folgenden Variablen: | 1 Pkt |
| Herzfrequenz >90/min | |
| Atemfrequenz >20/min, PaCO ₂ <32 mmHg | |
| Temperatur <36 °C oder >38 °C | |
| Leukozyten <4000/μl oder >12000/μl | |
| Alter über 60 Jahre | 1 Pkt |
| Pleuraerguss | 1 Pkt |

Eine prospektive Studie konnte die hohe Sensitivität und Spezifität des BISAP Scores bestätigen. Bei einem Score von 3 wurde für die Vorhersage der Mortalität eine Sensitivität von 71%, Spezifität von 83%, ein positiv prädiktiver Wert von 17,5% und ein negative prädiktiver Wert von 99% festgestellt. Ebenso konnte ein BISAP Score von mehr als 3 die Entwicklung von Organversagen, persistierenden Organversagen sowie Pankreasnekrosen vorhersagen (Singh, Wu et al. 2009). Im Vergleich zum Ranson Score schloss der BISAP Score laut Papachristou et al. mit einer Sensitivität von 38% schlechter ab in der Unterscheidung zwischen transientem und persistierendem Organversagen (Papachristou, Muddana et al. 2010). Der Vorteil gegenüber anderen multifaktoriellen Scoring-Systemen besteht in der schnelleren Verfügbarkeit, da der Score innerhalb von 24 Stunden bestimmt wird, sowie in der Beschränkung auf wenige und in der Praxis häufiger bestimmte Parameter.

2.4 Radiologische Scoring-Systeme

1990 entwickelten Balthazar et al. einen auf der Kontrastmittelgestützten CT basierenden Score zur Risikoeinschätzung bei akuter Pankreatitis. Dieser „CT Severity Index (CTSI)“ ist der in der Klinik am häufigsten benutzte radiologische Score. Er besteht aus zwei Komponenten. Zum einen werden die inflammatorischen Vorgänge im Pankreas beurteilt, zum anderen das Vorhandensein und das Ausmaß von Pankreasnekrosen. Der Punktwert kann von 0-10 reichen. Das Ausmaß der Inflammation wird von A-E mit 0-4 Punkten eingeteilt, für die Nekrosenbeurteilung werden Punkte von 0, 2, 4 oder 6 Punkten vergeben (Tabelle 6).

Tabelle 6: CT-Severity Index nach (Balthazar, Robinson et al. 1990)

| | | |
|-------------------------------|--|-----|
| Pankreatische Inflammation | A Normales Pankreas | 0 P |
| | B Fokale oder diffuse Vergrößerung | 1 P |
| | C Pankreatische Veränderungen und peripankreatische Inflammation | 2 P |
| | D Einzelne Flüssigkeitsansammlung | 3 P |
| | E Zwei/mehrere Flüssigkeitsansammlungen und/oder Gas im Pankreas oder umgebendem inflammatorischem Gewebe | 4 P |
| Pankreatische Nekrosen | Keine Nekrosen | 0 P |
| | 0 – 30% Nekrosen | 2 P |
| | 30 – 50% Nekrosen | 4 P |
| | >50% Nekrosen | 6 P |

In der von Balthazar et al. durchgeführten Studie, wiesen Patienten mit jedweder Ausprägung von Nekrosen eine Mortalität von 23% auf, Patienten ohne Nekrose 0%. Sie konnten dabei auch zeigen, dass Nekrosen, die mehr als 30% des Gewebes umfassten eine starke Assoziation mit der Mortalität und Morbidität hatten. Ein hoher Punktwert des Scores ging in dieser Studie mit einer hohen Morbidität von 82% und einer Mortalität von 17% einher; ein niedriger mit einer Morbidität von 2% und 0% Mortalität (Balthazar, Robinson et al. 1990). Eine prospektive Studie konnte für einen CTSI von mehr als 3 im Vergleich mit APACHE-II und CRP höhere Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit von 85%, 98%, 92%, 95% und 95% nachweisen in der Vorhersage der Schwere der Erkrankung (Gurleyik, Emir et al. 2005). Studien aus Großbritannien und den USA kamen zu dem Ergebnis, dass die

kontrastmittelgestützte CT zwar zuverlässig pankreatische Nekrosen erkannte, jedoch kein, bzw. nur ein geringer Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der Ausbildung von Nekrosen bestand. Die Spezifität lag in der britischen Studie bei nur 65% in der Vorhersage eines schweren Verlaufs (London, Leese et al. 1991, Perez, Whang et al. 2002). Eine andere prospektive Studie stellte jedoch eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Nekrosen und dem Auftreten eines Organversagens, sowie eine Assoziation zwischen infizierten Nekrosen und der Mortalität fest (Garg, Madan et al. 2005). Eine modifizierte Version des CTSI wurde eingeführt nachdem sich gezeigt hatte, dass die Unterscheidung zwischen der Gruppe „30-50% Nekrosen“ und „mehr als 50% Nekrosen“ keinen Informationsgewinn bot. Zudem wurde eine weitere Gruppe der „extrapancreatischen Komplikationen“, wie Pleuraerguss, Aszites, vaskuläre und das Parenchym betreffende Komplikationen und gastrointestinale Auswirkungen, eingeführt. Dieser Score korrelierte besser mit der Länge des Krankenhausaufenthalts und der Vorhersage von Organversagen (Mortele, Wiesner et al. 2004). Bollen et al. konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden, sowie anderen CT-basierten Scoring-Systemen bestätigen in der Vorhersage der Mortalität, sowie der Erkrankungsschwere. Zudem wurde auch kein signifikanter Unterschied zwischen den etablierten klinischen Scoring-Systemen und den CT-Scores festgestellt. Somit sollte die CT nicht generell zur Risikostratifizierung genutzt werden, sondern Patienten mit vermutetem schweren Verlauf, Ausbleiben des Behandlungserfolgs durch konservative Therapiemaßnahmen, sowie schweren Komplikationen vorbehalten bleiben (Bollen, Singh et al. 2011, Bollen, Singh et al. 2012, Yadav, Yadav et al. 2015).

3 THERAPIE UND KLINISCHES MANAGEMENT DER AKUTEN PANKREATITIS

Die Therapie der akuten Pankreatitis kann eingeteilt werden in einerseits allgemeine Gesichtspunkte, die die Behandlung der allgemeinen Komplikationen der Erkrankung einschließen, sowie je nach Ätiologie die jeweiligen Ursachen der Erkrankung.

Zur allgemeinen Behandlung gehört eine adäquate Volumensubstitution, da durch Erbrechen, paralytischen Ileus, und Flüssigkeitsverlusten in den dritten Raum ein Volumenmangel auftreten kann. Eine retrospektive Studie an 340 Patienten zeigte, dass eine frühe Volumensubstitution mit einem selteneren Auftreten eines SIRS, von Organversagen, selteneren Aufnahmen auf eine Intensivstation und kürzerem Intensivaufenthalt einhergeht (Warndorf, Kurtzman et al. 2011). In einer anderen Studie konnte auch eine Abnahme der Mortalität beobachtet werden (Wall, Badalov et al. 2011). Eine zu aggressive Volumentherapie sollte vor allem bei älteren und kardial vorgeschädigten Patienten jedoch vermieden werden, da diese zu Komplikationen, resultierend aus einem Volumenüberschuss (respiratorisches Versagen, septische Komplikationen, erhöhter intraabdomineller Druck), führen und das Outcome verschlechtern kann (De-Madaria, Soler-Sala et al. 2011). Basierend auf einer Studie von Wu et al. (Wu, Hwang et al. 2011) empfehlen die aktuellen amerikanischen Leitlinien Ringer-Laktat als Infusion zu verwenden und betonen die besondere Bedeutung der Volumentherapie in den ersten 12 bis 24 Stunden der Erkrankung (Tenner, Baillie et al. 2013, Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013). Eine adäquate Substitution kann durch die Orientierung am Harnstoff-Wert erreicht werden (Wu, Johannes et al. 2009, Wu, Bakker et al. 2011, Wu and Banks 2013). Bei Intensivpatienten sollten die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings herangezogen werden (Huber, Umgelter et al. 2008) (Trepte, Bachmann et al. 2013). Der mit dem PiCCO System bestimmte intrathorakale Blutvolumen Index (ITBI) zeigte sich hierbei dem zentralvenösen Druck und dem Hämatokrit überlegen im Volumenmanagement (Huber, Umgelter et al. 2008).

Der Behandlung der Schmerzen kommt eine große Bedeutung zu, da sie das primäre Symptom der Erkrankung sind. Lange Zeit wurde, gestützt auf theoretische Überlegungen, angenommen, dass klassische Opioide nicht eingesetzt werden sollten, da sie den Tonus des Sphinkter Oddi erhöhten. Ausgehend davon wurde klassischerweise Pethidin eingesetzt. Ein systematischer Medline Review fand jedoch keine Studien, die diese Annahme stützten (Thompson 2001). Zudem besteht die Gefahr der Bildung neurotoxischer Metabolite beim Abbau von Pethidin. Wegen des Überwiegens der negativen Aspekte von Pethidin werden deshalb normalerweise klassische Morphinderivate eingesetzt.

Im Intensivsetting kann ebenso die epidurale Anästhesie eingesetzt werden um eine gute Schmerzkontrolle zu erreichen (Demirag, Pastor et al. 2006, Richards, Kabir et al. 2013). Wichtig ist besonders die frühzeitige Erkennung eines potentiell schweren Verlaufs anhand der prognostischen Parameter und Scores und gegebenenfalls die frühzeitige intensivmedizinische Behandlung der Komplikationen. Der früher propagierte totale Verzicht auf enterale Ernährung („Nil per os“) bei akuter Pankreatitis gilt heute nicht mehr. Bei milder Verlaufsform können die Patienten selbst bestimmen, wann sie mit der oralen Ernährung wieder beginnen möchten (Teich, Aghdassi et al. 2010), dies verkürzt die Hospitalisierungszeit bei gleichem Outcome (Li, Xue et al. 2013).

Bei der nekrotisierenden Verlaufsform konnten mehrere Studien einen Vorteil der frühzeitigen enteralen Ernährung im Hinblick auf infektiöse Komplikationen und Organversagen (Petrov, Kukosh et al. 2006), Verweildauer im Krankenhaus (Gupta, Patel et al. 2003), Mortalität und chirurgischer Interventionsrate (Yi, Ge et al. 2012) belegen.

Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika ist nicht indiziert und verbessert nicht das Outcome (Bai, Gao et al. 2010, Jiang, Huang et al. 2012). Liegen infizierte Nekrosen vor ist der Einsatz von Antibiotika ein wichtiges Mittel in der Behandlung (Runzi, Niebel et al. 2005), ebenso wie beim Auftreten von extrapancreatischen

Infektionen, da ein großer Teil der Todesfälle auf diese zurückzuführen sind (Blum, Maisonneuve et al. 2001, Wu, Johannes et al. 2008).

Bei infizierten Nekrosen kommen zudem die offen chirurgische Therapie, sowie endoskopische Verfahren zum Einsatz, wobei die chirurgische Intervention erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen sollte (Mofidi, Lee et al. 2007).

Bei biliärer Ätiologie kommt der ERCP eine große Bedeutung zu. Studien belegen, dass kein positiver Effekt besteht, wenn die ERCP früh, ohne Vorliegen einer Cholangitis, durchgeführt wird, da Steine auch oft spontan ins Duodenum abgehen (De Waele, Peterson et al. 1997). Aus diesem Grund sollte hier die ERCP vermieden werden, da die möglichen Komplikationen keiner Verbesserung des Outcomes gegenüberstehen (Folsch, Nitsche et al. 1997, Petrov, van Santvoort et al. 2008). Diagnostisch werden der EUS und die MRCP zum Steinnachweis bevorzugt, falls dieser nicht mit einer Oberbauchsonographie erbracht werden kann. Besteht jedoch eine Cholangitis profitieren die Patienten von einer frühen ERCP (Moretti, Papi et al. 2008). Hier kann auch ein biliärer Stent von Nutzen sein um eine Drainage zu ermöglichen (Chopra, Peters et al. 1996). Das Stenting zeigte auch gute Langzeitergebnisse (Maxton, Tweedle et al. 1995). Eine Cholezystektomie sollte bei biliärer Pankreatitis so schnell wie möglich erfolgen um einen weiteren Schub zu verhindern (Yadav, O'Connell et al. 2012). Bei der milden biliären Pankreatitis sollte diese vor der Entlassung des Patienten erfolgen, bei nekrotisierender Verlaufsform sollte damit bis zum Abklingen der Inflammation und der Resorption oder Stabilisierung von Flüssigkeitsansammlungen gewartet werden (Tenner, Baillie et al. 2013). Es hat sich gezeigt, dass Nekrosen und Flüssigkeitsansammlungen sehr gut durch EUS-kontrollierte Punktionen behandeln lassen und dabei eine bessere Komplikationsrate aufweisen als die offen chirurgische Resektion (Varadarajulu, Lopes et al. 2008, Seewald, Ang et al. 2009, Raraty, Halloran et al. 2010).

Bleiben die minimalinvasiven Verfahren erfolglos, kann eine offen chirurgische Intervention erfolgen. Diese sollte jedoch möglichst spät (nach 4 Wochen) erfolgen,

da die späte Intervention aufgrund der stabilen Nekroseränder bessere Ergebnisse erzielt (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013).

4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Bei der akuten Pankreatitis ist der klinische Verlauf sehr variabel. So kann die Erkrankung als milde Form verlaufen und nur eine kurze Verweildauer der Patienten in einer Klinik erfordern. Im anderen Extrem kann es jedoch zu einer schweren nekrotisierenden Verlaufsform kommen, die einen fulminanten klinischen Verlauf aufweist und zum Multiorganversagen und Tod des Patienten führen kann.

Für den Kliniker ist bei der Erstaufnahme nicht sofort erkenntlich, ob der Patient eine milde oder schwere Verlaufsform haben wird. Eine frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten ist jedoch elementar um rechtzeitige diagnostische und therapeutische Schritte ergreifen zu können. Die bisherige Forschung evaluierte eine Vielzahl von klinischen und laborchemischen Parametern und entwarf Scoring-Systeme um eine gute Prognoseabschätzung bei akuter Pankreatitis zu ermöglichen. Ziel dieser Studie ist eine Evaluierung von Patientendaten anhand eines Patientenkollektivs von 281 Patienten mit akuter Pankreatitis. Um in Zukunft bessere Aussagen über die Prognose eines Patienten treffen zu können wurden Parameter und Scores bei verschiedenen klinischen Szenarien untersucht. Im zweiten Schritt wurde untersucht inwiefern Aussagen über die Genese der Erkrankung anhand verschiedener Parameter getroffen werden können. Dies stellt einen wichtigen Schritt in der Behandlung der Patienten dar, da bei unbekannter Ätiologie keine kausale Therapie der akuten Pankreatitis erfolgen kann und ein schlechteres Outcome damit assoziiert ist. Der dritte Teil der Studie beinhaltet einen prospektiven Ansatz. Patienten, deren Ätiologie beim ersten Krankenhausaufenthalt nicht geklärt werden konnte, wurden nachverfolgt. Es wurde untersucht, ob sich im Nachhinein eine Ursache der akuten Pankreatitis

finden lies und ob durch bessere Diagnostik bereits primär eine spezifische Ursache gefunden hätte werden können. Dies ist ins besonders vor dem Hintergrund der schlechteren Prognose bei nicht geklärter Ätiologie relevant (Levy and Geenen 2001).

II. Material und Methoden

1 ÜBERBLICK

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Auswertung von Patientendaten im Zeitraum vom 01.09.2009 bis zum 10.10.2013. Die Daten wurden im Rahmen der EAGLE-Studie (Early Goal-directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00894907) erhoben. Die EAGLE-Studie ist eine multizentrische Studie, die das Outcome der frühen durch hämodynamisches Monitoring gesteuerten Volumentherapie bei nekrotisierender akuter Pankreatitis auf untersucht.

Mithilfe des PiCCO-Systems wird anhand folgender Parameter die Volumengabe gesteuert:

- Intra-thoracic Blood Volume Index (ITBI)
- Extravascular Lung Water Index (ELWI)
- Stroke Volume Variation Index (SVV)

So soll einerseits eine ausreichende Hydrierung gewährleistet werden und andererseits pulmonale Ödeme durch eine zu hohe Volumengabe verhindert werden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden alle Patienten mit akuter Pankreatitis, die im Rahmen der EAGLE-Studie am Klinikum Rechts der Isar gescreent wurden, eingeschlossen.

Dabei handelt es sich um Patienten, die selbst in der Notaufnahme des Klinikums vorstellig wurden, Notfallpatienten, die durch den Rettungswagen eingeliefert wurden, sowie Patienten, die aus anderen Kliniken zuverlegt wurden. Wurde die Diagnose „akute Pankreatitis“ bestätigt, wurden die Patienten nach initialer Behandlung in der Notaufnahme auf andere Stationen der 2. Medizinischen Klinik verlegt. Die weitere Behandlung erfolgte je nach klinischem Zustand der Patienten

entweder auf Normalstationen oder der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar.

2 EINSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden alle Patienten des Klinikums rechts der Isar, die in der Notaufnahme der Medizinischen Klinik (NOMED) oder auf die Stationen 2/2, 2/3, 2/4, 2/5, 2/11, Toxikologische Station/ Intensivstation mit der Diagnose „akute Pankreatitis“ (ICD 10: K 85.00 bis K 85.31 und K 85.80 bis K 85.91) aufgenommen wurden. Die Diagnose „akute Pankreatitis“ wurde anhand der Kriterien der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation gestellt (Banks, Bollen et al. 2013). Das bedeutet bei einer Serum-Lipase-/Amylaseerhöhung von mehr als dem Dreifachen der Norm (>180 U/l) und typischer klinischer Symptomatik gestellt. Die typische klinische Symptomatik wurde definiert als akute epigastrische Schmerzen oder Schmerzen im oberen rechten Quadranten mit eventueller Ausstrahlung zur Flanke oder Rücken. Konnte die Diagnose durch Klinik und Enzymwerte nicht bestätigt werden, wurde die kontrastmittelgestützte CT oder MRT eingesetzt.

3 DATENERHEBUNG

Zur Erhebung der Patientendaten wurde das klinikinterne System ISH-Med (SAP) verwendet.

Mit diesem System wurden Parameter und Scores ermittelt (Tabelle 7). Falls nicht anders gekennzeichnet, sind die Laborparameter Anfangswerte. Das bedeutet sie wurden unmittelbar nach Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus bestimmt. Werden maximale Werte angegeben, können diese zu jedem Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts vorgelegen haben.

Tabelle 7: Parameter

Parameter

Geschlecht (männlich/weiblich)

Körpergröße in cm

Körpergewicht in kg

Dauer von Schmerzbeginn bis Einweisung in ein Krankenhaus (h)

Schmerzhöhe (1-10)

Genese der akuten Pankreatitis

Typischer Schmerzcharakter (ja/nein)

APACHE-II Score

Leukozyten (G/l)

CRP bei Aufnahme (mg/dl)

CRP max. (mg/dl)

Hämatokrit (%)

MCV (fl)

Glukose im Serum (mg/dl)

Kalzium (mmol/l)

Eiweiß gesamt (g/dl)

Harnstoff (BUN) (mg/dl)

Kreatinin (mg/dl)

Kreatinin >24 h (mg/dl)

Creatinkinase (CK) (U/l)

LDH (U/l)

Serum-Lipase bei Aufnahme (U/l)

Serum-Lipase max. (U/l)

GOT (U/l)

GPT (U/l)

Bilirubin (mg/dl)

γ -GT (U/l)

AP (U/l)

Röntgen-Thorax bei Aufnahme (Pleuraerguss: ja/nein)

Übernahme auf Intensivstation (ja/nein)

Organversagen

0. Kein Organversagen
1. Kreislauf
2. Niere
3. Lunge
4. Sonstige
5. Kreislauf und Lunge
6. Niere und Lunge
7. Kreislauf und Niere und Lunge

Intervention erfolgt

ERCP

Punktion

Drainage

Cholezystektomie

Sonstige

Liegedauer in Tagen

Tod (ja/nein)

BISAP Score (Tabelle 5)

RANSON Score (Tabelle 4)

4 NACHUNTERSUCHUNG DER IDIOPATHISCHEN PANKREATITIDEN

Patienten, bei denen beim ersten Krankenhausaufenthalt keine Ursache gefunden werden konnte wurden nach ihrer Entlassung weiterverfolgt.

Ziel war, zu einem späteren Zeitpunkt die Ätiologie der akuten Pankreatitis klären zu können. Dies erfolgte durch:

1. Spätere Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz des Klinikums
2. Klärung bei einem weiteren Klinikaufenthalt aufgrund einer Pankreatitis
3. Rücksprache mit den behandelnden Hausärzten

5 STATISTISCHE ANALYSE

Für die statistische Auswertung der erfassten Daten wurde die Software IBM SPSS Statistics Version 22 von IBM eingesetzt. Bei der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse für Parameter mit Intervallskalenniveau entweder als Mittelwert plus Standardabweichung und/oder als Median angegeben. Zudem wurden Minima und Maxima angegeben. Bei Parametern mit Nominalskalenniveau wurden die Ergebnisse mit Häufigkeiten und prozentualen Verteilungen dargestellt.

Für die induktive Statistik kamen in der Auswertung von qualitativen Variablen Kreuztabellen zum Einsatz. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. In der Analyse der quantitativen Variablen wurden zuerst Mittelwertvergleiche durchgeführt und signifikante Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test festgestellt.

Korrelationen wurden mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Dichotome Variablen wurden hierbei als ordinale Variablen aufgefasst und ebenfalls mit dem Spearman-Test untersucht. Die Ergebnisse wurden in Form von Korrelationskoeffizienten, die Werte zwischen -1 und 1 annehmen können,

dargestellt. Ein Wert von 1 steht für eine vollständige positive Korrelation, ein Wert von -1 für eine vollständig negative.

Variablen, die eine signifikante Korrelation aufwiesen, wurden in eine multiple Regressionsanalyse einbezogen. Waren abhängige Variablen dichotom kamen binär logistische Regressionsmodelle zum Einsatz. Bei der binär logistischen Regressionsanalyse wurde zur Findung des besten Modells die Backward Elimination Methode mit der Log-Likelihood-Funktion verwendet. Auf diese Weise wurden, ausgehend von einem Maximalmodell, schrittweise unabhängige Variablen, die nicht zur Stärkung des Modells beitrugen entfernt. Die Güte des Modell-Fits wurde mit dem Hosmer-Lemeshow Test und dem Nagelkerke-R-Quadrat-Wert bemessen. Der Hosmer-Lemeshow Test vergleicht, ob die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten in Subgruppen der Modellpopulation signifikant voneinander abweichen. Tun sie dies nicht ($p > 0,05$), kann von einer guten Kalibrierung ausgegangen werden. Ein hoher Nagelkerke-R-Quadrat-Wert zeigt ebenso eine hohe Güte des Fits an. Dieser kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

Die unabhängigen Variablen wurden auch einzeln auf Signifikanz getestet. Zudem wurden für die unabhängigen Variablen im endgültigen Modell die Odds Ratios mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall angegeben.

Anschließend wurden Receiver Operating Characteristic Kurven zur Grenzwertoptimierung eingesetzt und die Ergebnisse graphisch dargestellt. Der optimale Cut-Off-Wert für die beste kombinierte Sensitivität und Spezifität wurde mithilfe des Youden Index berechnet (Youden 1950). Die Area under the Curve (AUC) wurde für jede untersuchte Variable angegeben. Diese bewertet die statistische Genauigkeit mit der der Test die Gruppe den jeweiligen Ausprägungen der untersuchten abhängigen Variablen zuordnet. Werte von 0,5, die nahe der Bezugstangente liegen, bedeuten, dass die Zuordnungen zufällig sind. Ein Wert von 1 zeigt einen perfekten Test an.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet.

III. Ergebnisse

1 PATIENTENMERKMALE

Die Studie umfasst 281 Patienten mit der Diagnose „Akute Pankreatitis“. Von diesen waren 63% männlich und 37% weiblich (Tabelle 8).

Tabelle 8: Geschlechterverteilung

| | Häufigkeit | Prozent |
|-------------|------------|---------|
| männlich | 177 | 63,0 |
| weiblich | 104 | 37,0 |
| Gesamtsumme | 281 | 100,0 |

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug im Mittel $52,3 \pm 17,5$ Jahre. Der jüngste Patient war 17 Jahre alt, der älteste 95. Der mittlere BMI lag bei $25,5 \pm 4,7$ mit einem Minimum von 17 und Maximum von 47 (Tabelle 9).

Tabelle 9: Patientenmerkmale

| | Alter bei Aufnahme | Größe in cm | Gewicht in kg | BMI |
|--------------------|-----------------------|-------------|---------------|------|
| Mittelwert | 52,3 | 173,1 | 76,5 | 25,5 |
| Median | 50,7 | 173,5 | 75,0 | 25,1 |
| Standardabweichung | 17,5 | 10,2 | 15,5 | 4,7 |
| Bereich | 77 | 52 | 80 | 31 |
| Minimum | 17 | 148 | 45 | 17 |
| Maximum | 95 | 200 | 125 | 47 |

Die explorative Datenanalyse ergab für das männliche Geschlecht ein durchschnittliches Alter von 50 Jahren, der durchschnittliche BMI war 25,2. Bei Frauen lag das Durchschnittsalter bei 54 Jahren und der Durchschnitts-BMI bei 26,1 (Tabelle 10).

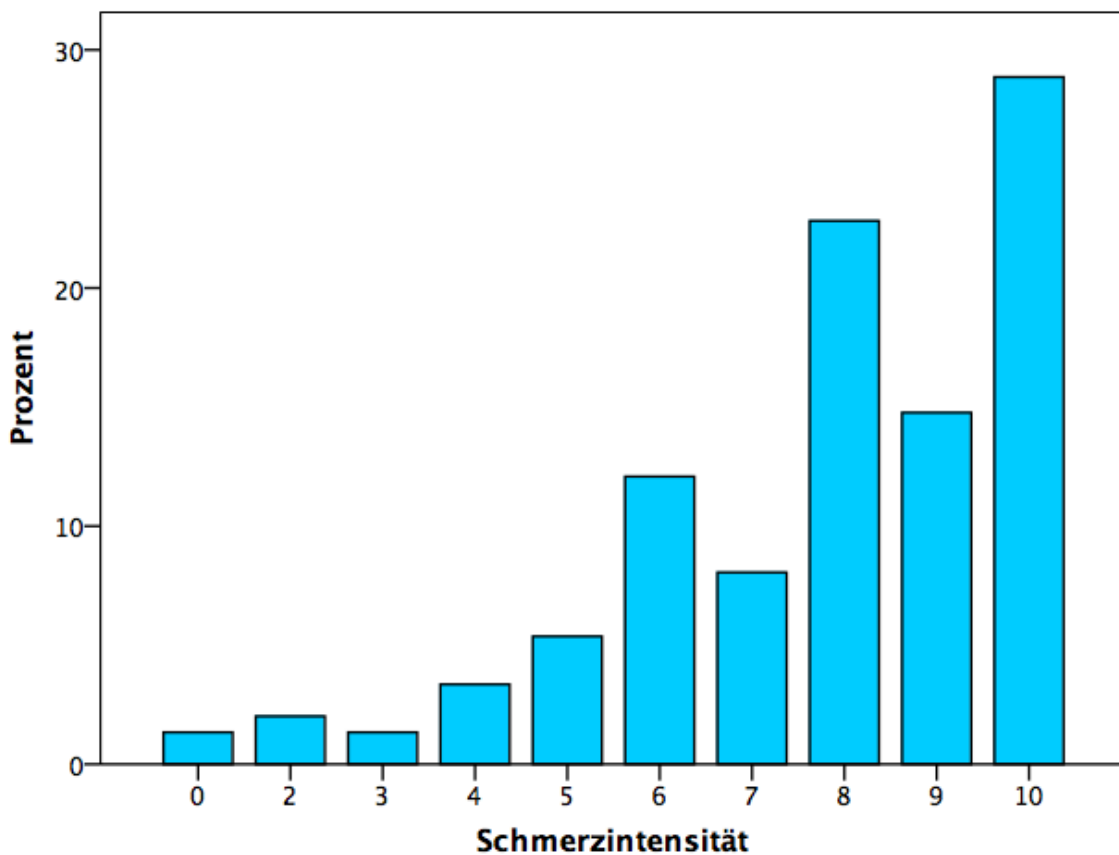
Tabelle 10: Geschlechterverteilung für BMI und Alter

| | | | |
|---------------------------|----------|---------------------------------|-------------|
| BMI | männlich | Mittelwert ± Standardabweichung | 25,2 ± 4,0 |
| | | Median | 25,0 |
| | | Minimum | 17 |
| | | Maximum | 39 |
| | weiblich | Mittelwert ± Standardabweichung | 26,1 ± 5,5 |
| | | Median | 25,4 |
| | | Minimum | 17 |
| | | Maximum | 47 |
| Alter bei Aufnahme | männlich | Mittelwert ± Standardabweichung | 50,7 ± 15,6 |
| | | Median | 49,3 |
| | | Minimum | 17 |
| | | Maximum | 89 |
| | weiblich | Mittelwert ± Standardabweichung | 54,9 ± 20,2 |
| | | Median | 54,5 |
| | | Minimum | 18 |
| | | Maximum | 95 |

2 SCHMERZEN

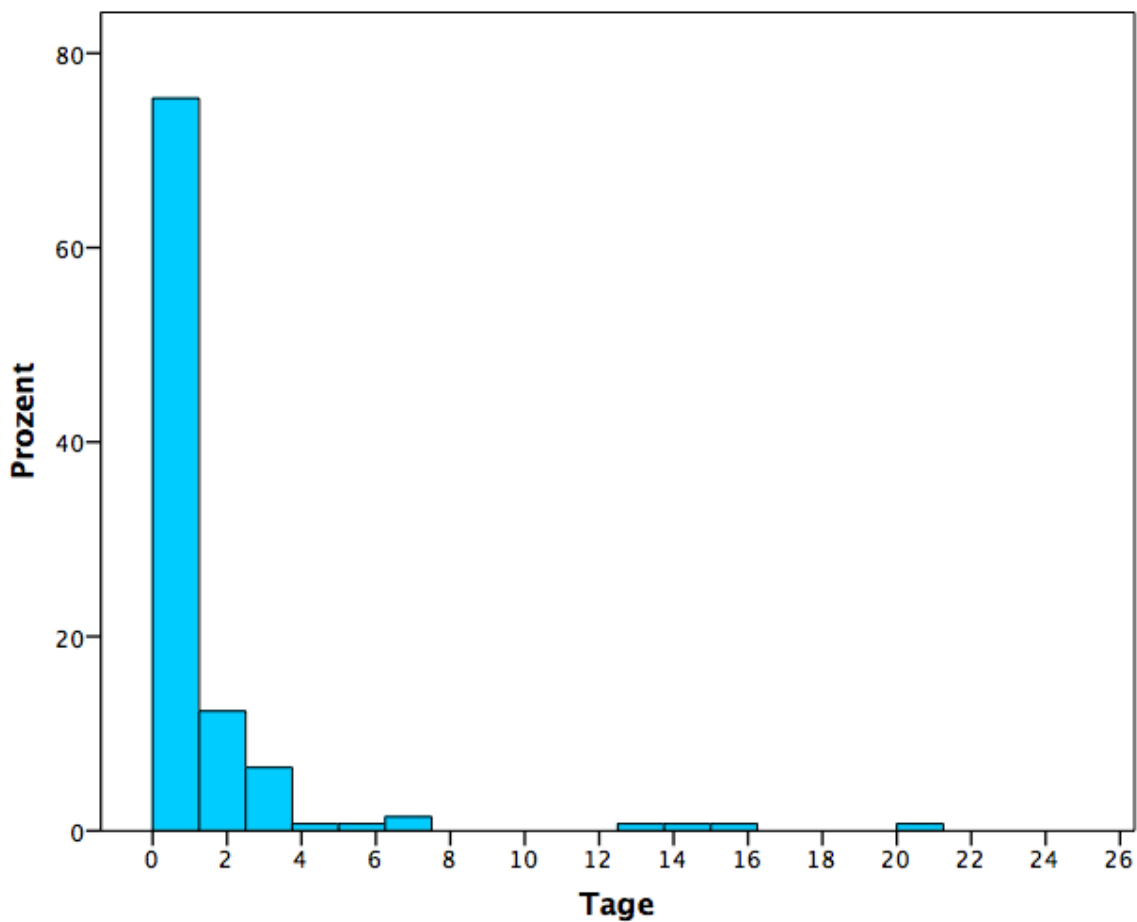
Beim Screening der Patienten wurde mithilfe einer Schmerzskala das Schmerzempfinden der Patienten erfasst. Die Skala umfasste Werte von 0-10. Höhere Werte korrelieren mit höherer Intensität. Der Mittelwert der empfundenen Schmerzen lag bei $7,8 \pm 2,2$. Die größte Anzahl an Patienten stellte die Gruppe mit einem Schmerzniveau von 10. So vergaben 29% aller Patienten die höchste Punktzahl 10 für extrem hohe Schmerzen. (Abbildung 1).

Abbildung 1: Angegebene Schmerzen



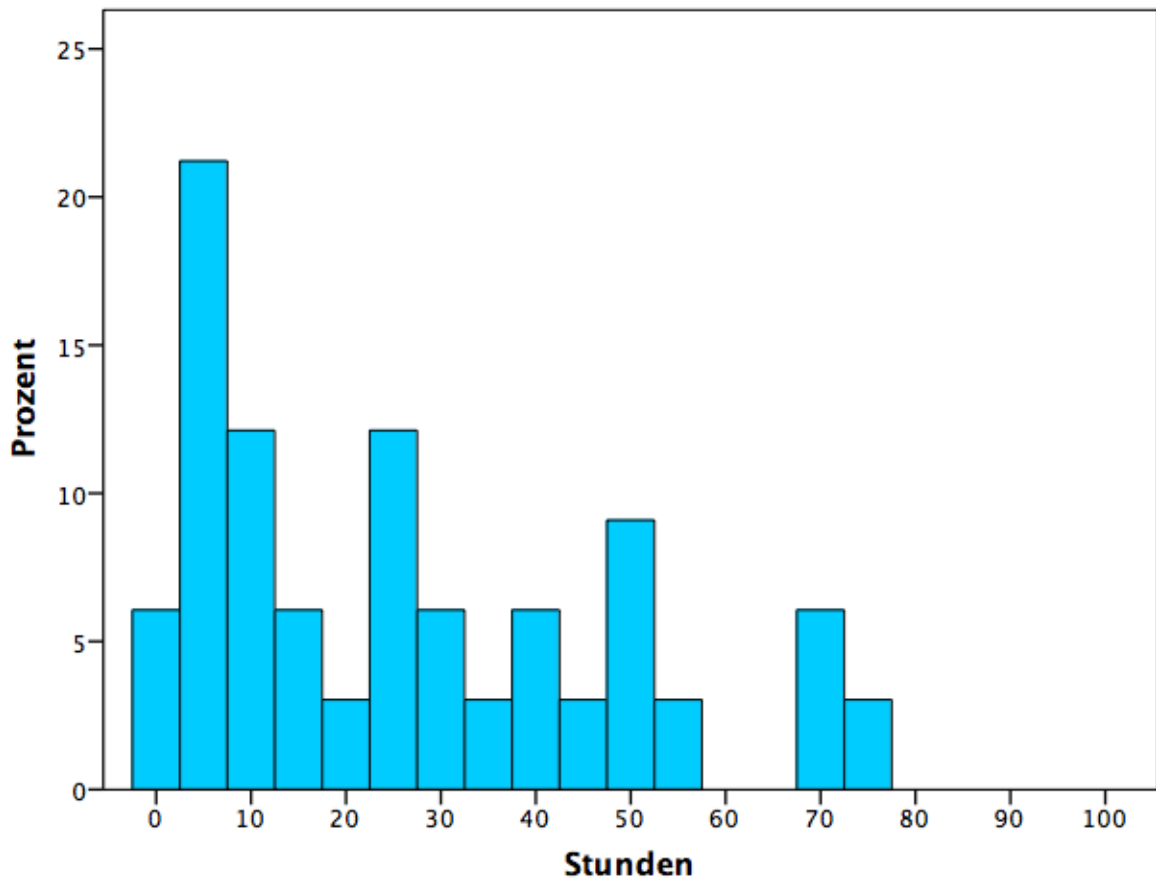
Zusammen mit der Schwere der Schmerzen wurde die Zeit vom Beginn dieser bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus erfasst. Es gab mehrere deutliche Ausreißer mit über 12 Tagen bis zur Einlieferung. Der Mittelwert lag deshalb mit $24,6 \pm 49,6$ Stunden deutlich über dem Median von 7,5 Stunden. Die Werte haben eine sehr große Breite und reichen von einem Minimum von 1 Stunde bis zu 21 Tagen (Abbildung 2).

Abbildung 2: Zeit von Schmerzbeginn bis Aufnahme Krankenhaus in Tagen



Die meisten Patienten kamen innerhalb der ersten vier Tage in ein Krankenhaus. Abbildung 3 zeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten innerhalb eines Tages nach Schmerzbeginn aufgenommen wurden.

Abbildung 3: Zeit von Schmerzbeginn bis Aufnahme Krankenhaus 0-100 h



3 LABORWERTE UND KLINISCHE SCORES

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die erfassten Laborparameter in dieser Studie. Es wurden die Werte für Leukozyten, Hämatokrit, MCV, CRP bei Aufnahme und maximal, Serum-Glukose, Kalzium, Eiweiß gesamt, Harnstoff, Creatinkinase, LDH, Lipase bei Aufnahme sowie maximal, GOT, GPT und die Cholestaseparameter Bilirubin, Gamma-GT und Alkalische Phosphatase bestimmt.

Tabelle 11: Laborwerte

| | Mittelwert | Standardabweichung | Median | Min. | Max. |
|--------------------------|------------|--------------------|---------|-------|---------|
| Leukozyten G/l | 11,7 | 4,8 | 11,0 | 1,9 | 25,7 |
| Hkt% | 38,9 | 5,4 | 40,0 | 24,0 | 47,0 |
| MCV (fl) | 89,2 | 6,6 | 89,0 | 58,0 | 109,0 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 5,7 | 9,0 | 1,0 | 0,0 | 40,9 |
| CRP max. (mg/dl) | 8,7 | 11,1 | 1,0 | 0,0 | 50,5 |
| Glukose (mg/dl) | 138,2 | 67,9 | 121,0 | 57,0 | 789,0 |
| Kalzium (mmol/l) | 2,2 | 0,3 | 2,2 | 1,0 | 4,2 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | 6,5 | 1,3 | 6,8 | 0,2 | 8,9 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 18,3 | 16,7 | 14,0 | 3,0 | 173,0 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,0 | 1,0 | 0,8 | 0,3 | 8,9 |
| CK (U/l) | 434,4 | 2503,0 | 99,0 | 17,0 | 31415,0 |
| LDH (U/l) | 507,7 | 1342,2 | 274,0 | 126,0 | 16050,0 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | 2254,7 | 3460,3 | 925,0 | 6,0 | 26666,0 |
| Lipase max. (U/l) | 2446,4 | 3662,1 | 1038,50 | 6,0 | 26666,0 |
| GOT (U/l) | 224,6 | 1413,0 | 41,0 | 12,0 | 21543,0 |
| GPT (U/l) | 129,8 | 348,2 | 37,0 | 4,0 | 4475,0 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,6 | 3,5 | 0,7 | 0,2 | 49,3 |
| y-GT (U/l) | 246,0 | 344,8 | 110,0 | 7,0 | 2105,0 |
| AP (U/l) | 130,8 | 126,6 | 88,0 | 33,0 | 862,0 |

Für die klinischen Scores wurde ein Mittelwert von $5,7 \pm 4,6$ für den APACHE-II, für den BISAP Score $0,8 \pm 1,1$ und für den Ranson Score $2,1 \pm 1,8$ berechnet (Tabelle 12).

Tabelle 12: Klinische Scores

| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-----------|---------|---------|------------|--------------------|
| APACHE-II | 0 | 31 | 5,7 | 4,6 |
| BISAP | 0 | 9 | 0,8 | 1,1 |
| Ranson | 0 | 9 | 2,1 | 1,8 |

4 KLINISCHES MANAGEMENT DER PATIENTEN

Von den 281 Patienten wurden 237 (84,7%) direkt in das Klinikum rechts der Isar aufgenommen, 44 (15,7%) waren Verlegungen aus anderen Kliniken.

Bei Aufnahme in das Krankenhaus wurde bei 109 Patienten (38,8%) der Patienten ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Bei 31/281 Patienten (11%) konnte ein Pleuraerguss nachgewiesen werden. Die restlichen 27,8% (78/281) der Patienten hatten keine röntgenologisch nachweisbaren Pleuraergüsse (Tabelle 13).

Tabelle 13: Pleuraergüsse (Röntgen-Thorax)

| | Häufigkeit | Prozent |
|----------------------------------|------------|---------|
| Pleuraerguss | 31 | 11,0 |
| kein Pleuraerguss | 78 | 27,8 |
| kein Röntgen-Thorax durchgeführt | 172 | 61,2 |
| Gesamtsumme | 281 | |

Die Behandlungsdauer von der Aufnahme bis zur Entlassung betrug $8 \pm 6,6$ Tage und reichte von 1 bis 53 Tagen.

Bei 99 (35,2%) der Patienten wurden verschiedene, z.T. mehrere Interventionen durchgeführt. In 65,7% der Fälle war dies eine ERCP, in 21,2% eine Drainage und 13,1% eine Punktion. 9,1% der Patienten wurden cholezystektomiert, bei 6,1% wurden sonstige Maßnahmen durchgeführt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Durchgeführte Interventionen

| | | Anzahl | Prozent | Prozent der Fälle |
|------------------------------|--------------------|--------|---------|-------------------|
| Durchgeführte Interventionen | ERCP | 65 | 57,0% | 65,7% |
| | Punktion | 13 | 11,4% | 13,1% |
| | Drainage | 21 | 18,4% | 21,2% |
| | Cholezystektomie | 9 | 7,9% | 9,1% |
| | Sonstige Maßnahmen | 6 | 5,3% | 6,1% |
| Gesamtsumme | | 114 | 100,0% | 115,2% |

Ein Teil der Patienten wurde nach ihrer ersten Behandlung im Klinikum rechts der Isar erneut aufgenommen, dabei wurden verschiedene Maßnahmen durchgeführt. Bei 185 (65,8%) Patienten erfolgte eine Wiederaufnahme. Der häufigste Grund hierfür war in 46,5% der Fälle eine Kontrolluntersuchung. 20,5% (38/185) wurden cholezystektomiert, bei 15,7% (29/185) eine Stentextraktion oder ein Stentwechsel durchgeführt. 15,1% (28/185) kamen in die Klinik, da sie einen erneuten akuten Schub einer Pankreatitis hatten. In 20% (37/185) der Fälle wurden sonstige Maßnahmen durchgeführt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Wiederaufnahme der Patienten

| | | Anzahl | Prozent | Prozent der Fälle |
|----------------|------------------------------|--------|---------|-------------------|
| Wiederaufnahme | Cholezystektomie | 38 | 17,4% | 20,5% |
| | Stentextraktion/- wechsel | 29 | 13,3% | 15,7% |
| | Erneuter Schub | 28 | 12,8% | 15,1% |
| | Kontrolle | 86 | 39,4% | 46,5% |
| | Sonstiges | 37 | 17,0% | 20,0% |
| Gesamtsumme | | 218 | 100,0% | 117,8% |

5 ORGANVERSAGEN

31/281 (11%) der Patienten entwickelten ein Organversagen, die zum Teil transient waren und nach 48 Stunden nicht mehr bestanden, zum Teil jedoch auch ersatzpflichtige persistierende Organversagen beinhalteten.

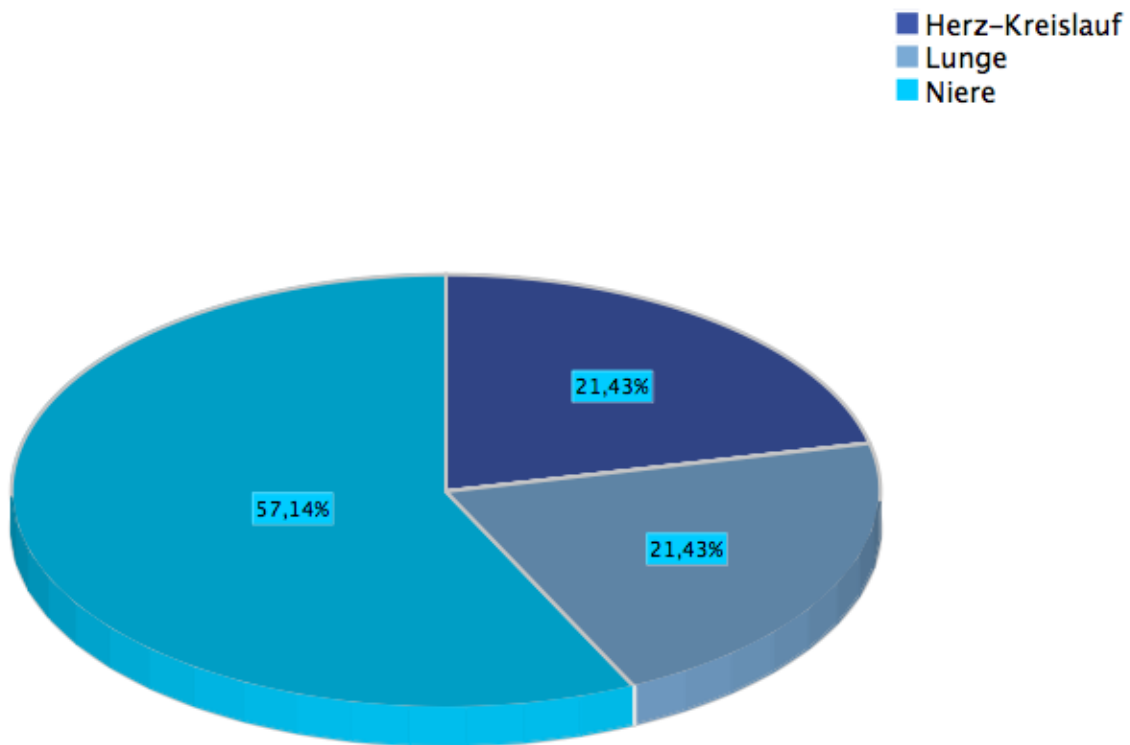
Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Art des Organversagens.

Tabelle 16: Art des Organversagens

| | Häufigkeit | Prozent |
|---------------------------|------------|---------|
| Niere | 12 | 38,7 |
| Kreislauf + Niere + Lunge | 10 | 32,3 |
| Lunge | 6 | 19,4 |
| Niere + Lunge | 2 | 6,5 |
| Kreislauf + Niere | 1 | 3,2 |
| Gesamtsumme | 31 | 100,0 |

Bei 5% (14/281) Patienten entwickelte sich ein persistierendes Organversagen mit Organersatzpflichtigkeit. In 57,1% (8/14) der Fälle war dies ein Nierenversagen, die restlichen Fälle verteilten sich zu je 21,4% (3/14) auf Lungen und Herz-Kreislauf-Versagen (Abbildung 4).

Abbildung 4: Persistierendes Organversagen



Mittelwerte von Patienten mit und ohne persistierendem Organversagen wurden verglichen. Diese wurden für alle mindestens ordinal skalierten Parameter mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Nicht signifikant unterschiedlich waren die Mittelwerte der Leukozyten ($p=0,923$), Serum-Glukose ($p=0,214$), Lipase bei Aufnahme ($p=0,309$) und der maximalen Lipasewerte ($p=0,846$).

Tabelle 17 zeigt die signifikant unterschiedlichen Mittelwerte und Standardabweichungen im Vergleich von Patienten mit bzw. ohne persistierendem Organversagen.

Tabelle 17: Mittelwertvergleiche persistierendes Organversagen

| | Kein persistierendes Organversagen | Persistierendes Organversagen | Signifikanz (2-seitig) |
|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | MW± SD | MW± SD | p-Wert |
| Gewicht (kg) | 75,7± 15,2 | 89,6± 15,8 | 0,002 |
| BMI | 25,4± 4,6 | 28,7± 5,3 | 0,018 |
| APACHE-II Score | 5,2± 3,9 | 15,1± 6,2 | <0,001 |
| Hämatokrit (%) | 41,4± 25,2 | 35,7± 9,1 | 0,017 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 5,2± 8,2 | 15,3± 14,8 | 0,002 |
| CRP max. (mg/dl) | 8,2± 10,7 | 18,1± 15,8 | 0,043 |
| Kalzium (mmol/l) | 2,2± 0,3 | 1,8± 0,4 | 0,002 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | 6,6± 1,3 | 5,3± 1,0 | 0,001 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 17,0± 15,0 | 40,6± 25,2 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,0± 0,8 | 2,6± 2,1 | <0,001 |
| Kreatinin >24 h | 0,9± 0,7 | 2,6± 1,5 | <0,001 |
| CK (U/l) | 147,3± 361,4 | 5158,1± 9553,3 | 0,006 |
| LDH (U/l) | 385,2± 668,4 | 2263,9± 4407,4 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 135,9± 533,9 | 1821,8± 5682,8 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 120,0± 320,6 | 315,3± 686,9 | 0,028 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,3± 1,7 | 7,1± 12,7 | <0,001 |
| γ-GT (U/l) | 231,8± 322,6 | 516,2± 590,9 | 0,018 |
| AP (U/l) | 123,9± 111,8 | 253,2± 260,3 | 0,010 |
| ICU Dauer in Tagen | 0,4± 1,5 | 9,8± 9,2 | <0,001 |
| Liegedauer in Tagen | 7,7± 6,3 | 14,0± 9,7 | 0,049 |
| BISAP Score | 0,7± 1,0 | 2,5± 1,4 | <0,001 |
| Ranson Score | 2,0± 1,7 | 4,5± 2,4 | <0,001 |

Eine Korrelationsanalyse nach Spearman identifizierte Variablen, die mit einem persistierenden Organversagen assoziiert waren.

Den höchsten positiv korrelierenden Wert hatte dabei das Kreatinin nach 24 h, LDH, BISAP Score und APACHE-II Score. Negativ korrelierte am höchsten das Eiweiß gesamt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Spearman-Korrelation persistierendes Organversagen

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|--|-------------------------|---------------------------|
| Gewicht in kg | 0,191 | 0,002 |
| BMI | 0,146 | 0,018 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 0,198 | 0,002 |
| Zeitpunkt von CRP max. (h nach Aufnahme) | 0,130 | 0,043 |
| Kalzium (mmol/l) | -0,220 | 0,002 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | -0,364 | 0,001 |
| Harnstoff-N (BUN) (mg/dl) | 0,294 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,219 | <0,001 |
| Kreatinin nach mehr als 24 h | 0,317 | <0,001 |
| CK (U/l) | 0,200 | 0,005 |
| LDH (U/l) | 0,302 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 0,239 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 0,137 | 0,027 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,260 | <0,001 |
| y-GT (U/l) | 0,148 | 0,017 |
| AP (U/l) | 0,159 | 0,010 |
| APACHE-II Score | 0,325 | <0,001 |
| BISAP Score | 0,302 | <0,001 |
| Ranson Score | 0,238 | <0,001 |

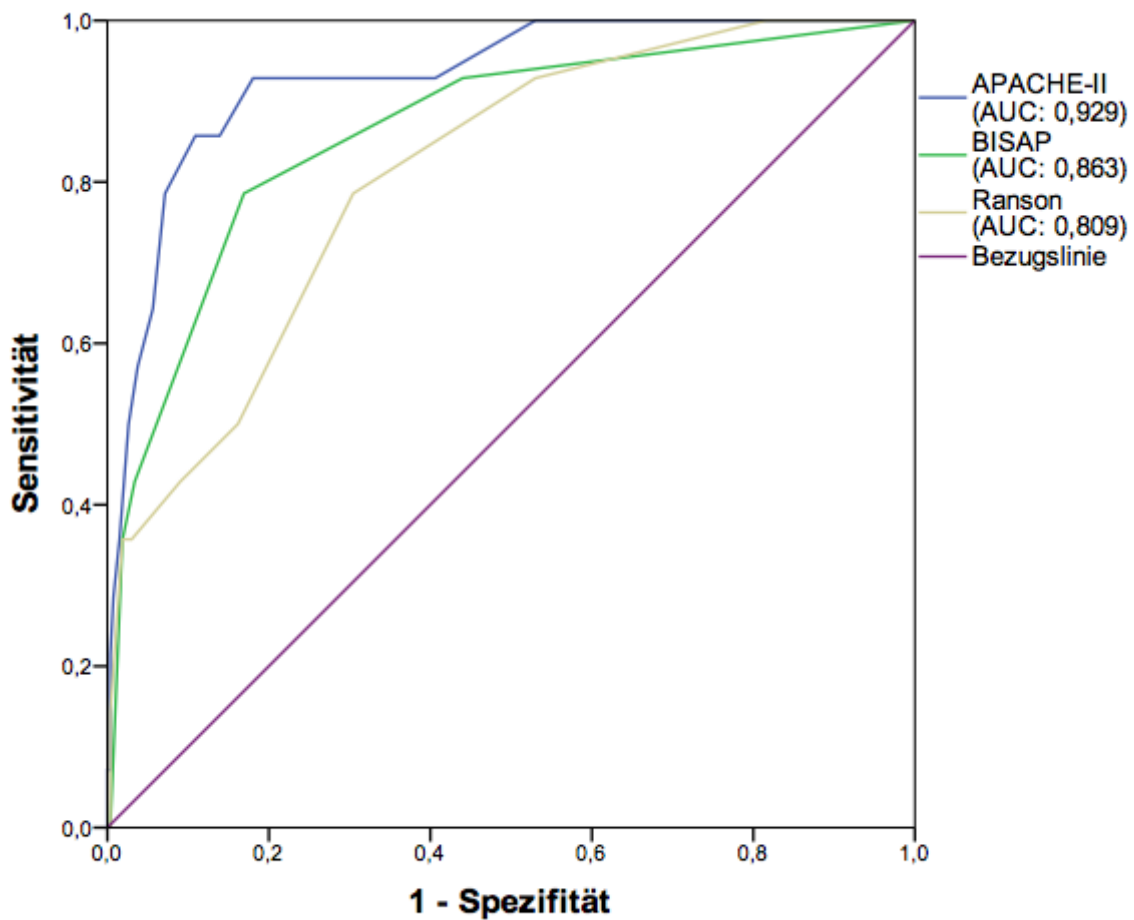
Die signifikant korrelierenden Werte der Variablen aus der Spearman Korrelation wurden zur Findung eines Modells in die binär logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Es wurde eine Backward Elimination durchgeführt, die ein Modell aus APACHE-II Score, BMI und Bilirubin als das bestmögliche befand (Tabelle 19). Der Hosmer-Lemeshow-Test lehnte die Nullhypothese ab ($p=0,438$). Der Nagelkerke-R-Quadrat-Wert lag bei 0,575.

Tabelle 19: Logistische Regression persistierendes Organversagen

| | | 95% Konfidenzintervall für Odds Ratio | | |
|-------------------|--------|---------------------------------------|---------|--------|
| | Sig. | Odds Ratio | Unterer | Oberer |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,001 | 1,470 | 1,161 | 1,861 |
| APACHE-II Score | <0,001 | 1,408 | 1,204 | 1,647 |
| BMI | 0,046 | 1,155 | 1,003 | 1,330 |
| Konstante | <0,001 | <0,001 | | |

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der ROC-Analyse für die klinischen Scores. Ein APACHE-II Score ≥ 9 hatte die größte AUC mit 0,929 (Sensitivität: 93%, Spezifität: 82%, $p<0,001$), gefolgt von einem BISAP ≥ 2 mit einer AUC von 0,863 (Sensitivität: 79%, Spezifität: 83%; $p<0,001$) und einem Ranson Score ≥ 3 mit einer AUC von 0,809 (Sensitivität: 79%, Spezifität: 70%; $p<0,001$).

Abbildung 5: ROC-Analyse Scores persistierendes Organversagen



Die in der ROC-Analyse untersuchten Laborparameter lieferten ebenfalls signifikante Ergebnisse. So hatte ein Harnstoff (BUN) ≥ 25 mg/dl eine AUC von 0,830 (Sensitivität: 82%, Spezifität: 89%; $p < 0,001$). Ein GOT ≥ 99 mg/dl hatte eine AUC von 0,812 (Sensitivität: 82%, Spezifität: 73%; $p = 0,001$), ein Bilirubin ≥ 1 mg/dl eine AUC von 0,796 (Sensitivität: 100%, Spezifität: 58%; $p = 0,001$), ein CRP $\geq 0,7$ mg/dl eine AUC von 0,794 (Sensitivität: 100%, Spezifität: 44%; $p = 0,001$), ein Serum-Kalzium $\leq 1,8$ mmol/l eine AUC von 0,774 (Sensitivität: 64%, Spezifität:

96%; $p=0,003$) und ein Kreatinin $\geq 1,4$ mg/dl eine AUC von 0,731 (Sensitivität: 55%, Spezifität: 91%; $p=0,011$) (Abbildung 6).

Abbildung 6: ROC-Analyse Laborparameter persistierendes Organversagen

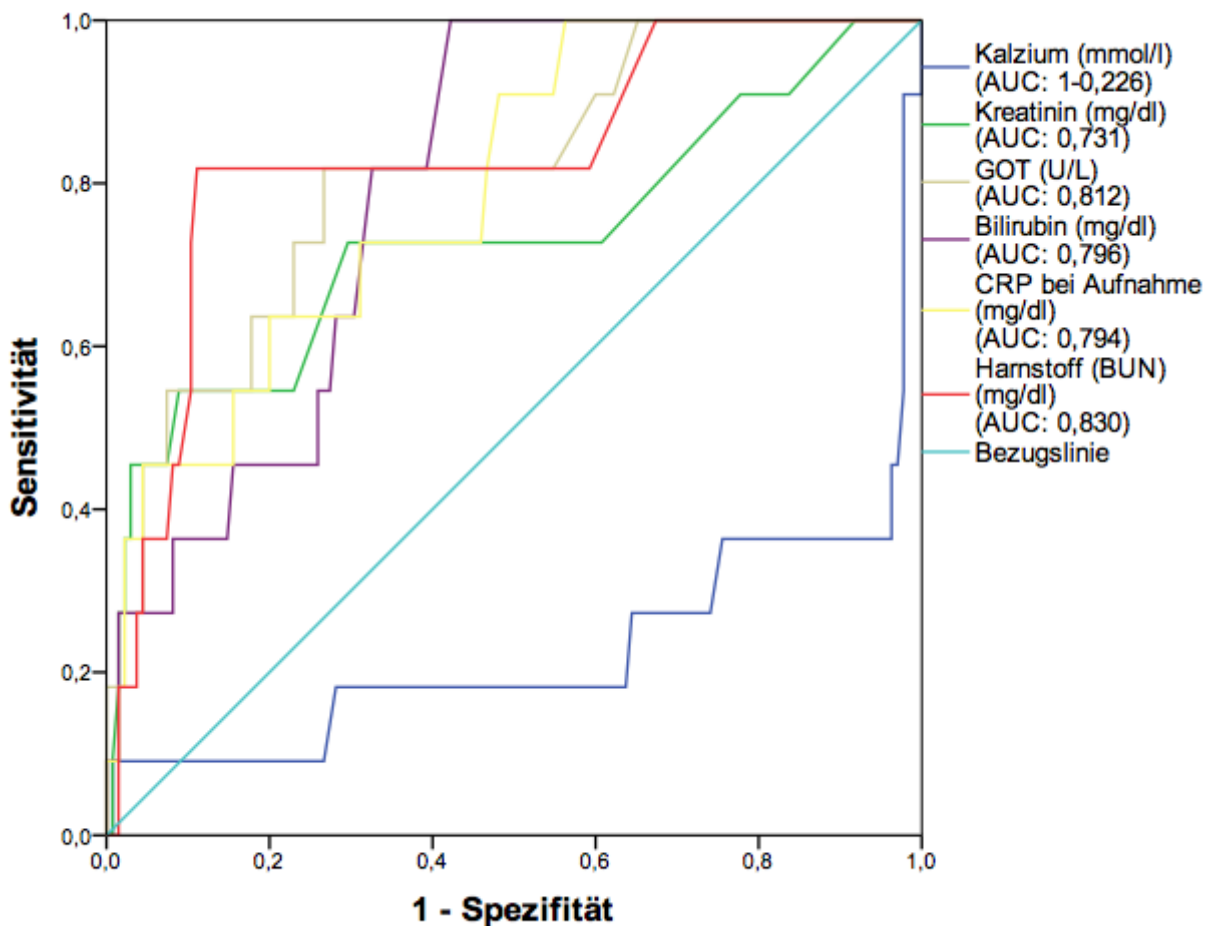
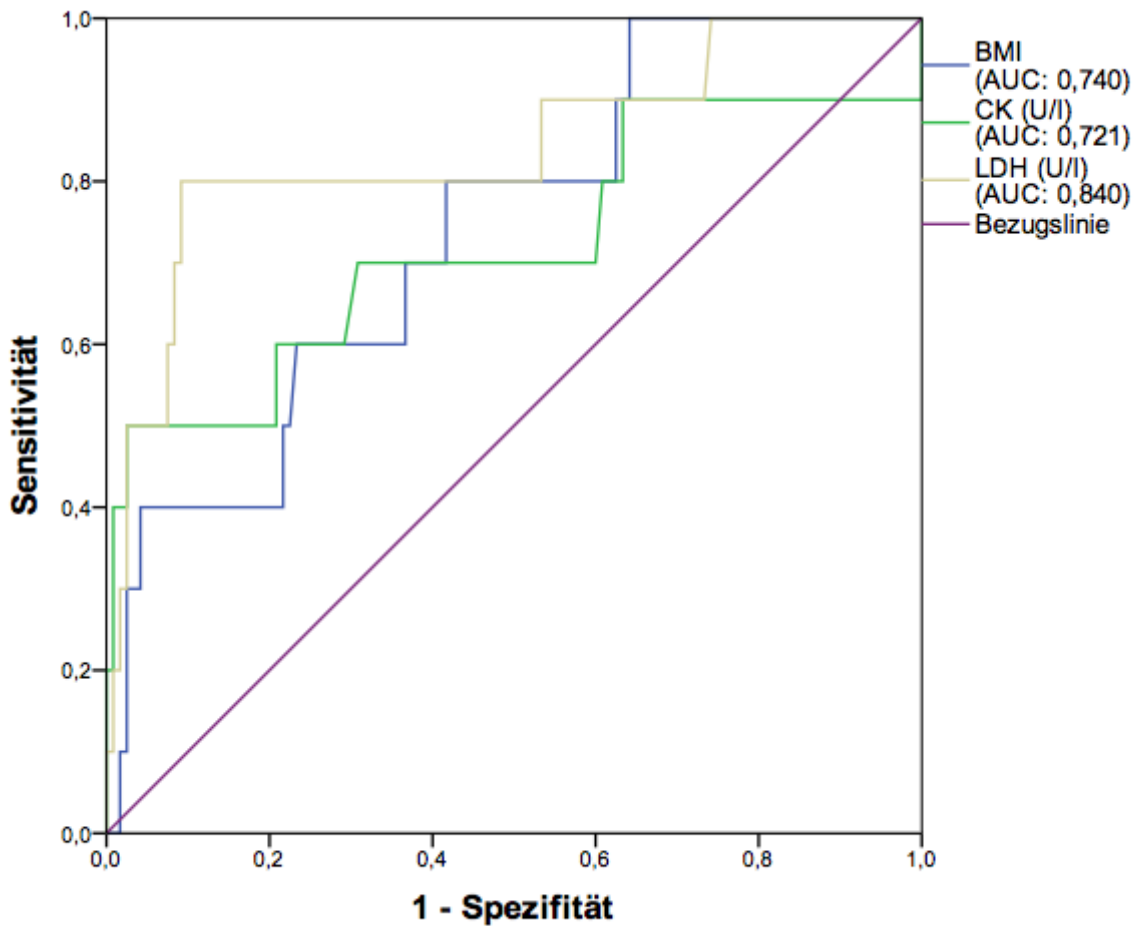


Abbildung 7 zeigt die ROC-Kurven für die Laborwerte Creatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH), sowie den BMI. Die LDH ≥ 611 U/l wies die höchste AUC von 0,840 (Sensitivität: 80%, Spezifität: 91%; $p < 0,001$) auf, die Creatinkinase ≥ 429 U/l hatte eine AUC von 0,721 (Sensitivität: 50%, Spezifität: 98%; $p = 0,002$).

Ein BMI ≥ 28 hatte eine AUC von 0,740 (Sensitivität: 60%, Spezifität: 63%; $p=0,012$).

Abbildung 7: ROC-Analyse Laborparameter/BMI persistierendes Organversagen



6 INTENSIVAUFENTHALT

40 (14,2%) der 281 Patienten mussten intensivmedizinisch betreut werden (Tabelle 20).

Tabelle 20: Intensivaufenthalt

| | Häufigkeit | Prozent |
|-------------------------|------------|---------|
| Kein Intensivaufenthalt | 241 | 85,8 |
| Intensivaufenthalt | 40 | 14,2 |

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde untersucht ob sich die Mittelwerte von Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden signifikant von denen, die keiner intensivmedizinischen Therapie bedurften, unterschieden. Die signifikant unterschiedlichen Werte zeigt Tabelle 21. Die Schmerzintensität zeigte signifikant unterschiedliche Höhen in den beiden Gruppen, die Zeit vom Schmerzbeginn bis zur Krankenhausaufnahme wies jedoch keine signifikanten Unterschiede auf. Nicht signifikant unterschiedlich waren auch die Mittelwerte der Creatinkinase (CK) ($p=0,190$), sowie der Lipase bei Aufnahme ($p=0,794$) und maximal ($p=0,887$).

Tabelle 21: Mittelwertvergleiche Intensivaufenthalt

| | Kein Intensivaufenthalt | Intensivaufenthalt | Signifikanz (2- seitig) |
|--|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| | MW± SD | MW± SD | p-Wert |
| Alter (Jahre) | 51,1± 17,4 | 59,3± 16,9 | 0,005 |
| Gewicht (kg) | 75,4± 15,3 | 82,1± 15,7 | 0,010 |
| BMI | 25,1± 4,5 | 27,6± 5,2 | 0,005 |
| Schmerzintensität | 7,7± 2,2 | 9,3± 0,9 | 0,003 |
| Dauer von Schmerzbeginn bis KH-Aufnahme (h) | 33,8± 73,0 | 13,3± 13,5 | 0,512 |
| APACHE-II Score | 4,7± 3,5 | 11,8± 5,4 | <0,001 |
| Leukozyten G/l | 11,3± 4,4 | 14,1± 6,2 | 0,004 |
| Hämatokrit (%) | 40,3± 4,8 | 46,3± 64,0 | 0,004 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 4,6± 7,7 | 11,5± 12,3 | <0,001 |
| CRP max. (mg/dl) | 6,9± 9,7 | 19,0± 13,2 | <0,001 |
| Glukose (mg/dl) | 132,2± 49,9 | 168,6± 120,8 | 0,012 |
| Kalzium (mmol/l) | 2,3± 0,24 | 1,9± 0,4 | <0,001 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | 6,8± 1,2 | 5,5± 1,1 | <0,001 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 16,3± 15,1 | 28,7± 19,8 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9± 0,8 | 1,7± 1,6 | <0,001 |
| Kreatinin nach mehr als 24 h | 0,9± 0,6 | 1,6± 1,3 | 0,014 |
| LDH (U/l) | 328,0± 300,1 | 1246,5± 2888,4 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 98,1± 142,6 | 961,0± 3626,3 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 99,5± 160,2 | 318,6± 833,0 | 0,009 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,3± 1,7 | 3,5± 7,8 | 0,003 |
| γ-GT (U/l) | 219,9± 310,0 | 389,7± 474,2 | 0,012 |
| AP (U/l) | 121,6± 105,0 | 183,5± 206,3 | 0,047 |
| BISAP Score | 0,6± 0,9 | 2,0± 1,3 | <0,001 |
| Ranson Score | 1,7± 1,3 | 4,6± 2,0 | <0,001 |

Im Anschluss wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Daraus ergaben sich signifikante Korrelationen für die Aufnahme auf eine Intensivstation (Tabelle 22). Die höchsten positiven Korrelationen lagen mit dem Vorhandensein von Organversagen, dem Vorhandensein von Pleuraergüssen und SIRS, sowie den Scores BISAP, APACHE-II und Ranson vor. Die höchsten negativen mit den Werten für Eiweiß gesamt und Serum-Kalzium.

Tabelle 22: Spearman-Korrelation Intensivaufenthalt

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alter in Jahren | 0,169 | 0,04 |
| Gewicht | 0,160 | 0,10 |
| BMI | 0,173 | 0,005 |
| Schmerzintensität | 0,242 | 0,003 |
| Akutes Organversagen | 0,440 | <0,001 |
| Persistierendes Organversagen | 0,462 | <0,001 |
| Leukozyten (G/l) | 0,173 | 0,004 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 0,283 | <0,001 |
| CRP max. (mg/dl) | 0,318 | <0,001 |
| Glukose (mg/dl) | 0,163 | 0,012 |
| Kalzium (mmol/l) | -0,420 | <0,001 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | -0,488 | <0,001 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 0,284 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,231 | <0,001 |
| Kreatinin nach mehr als 24 h | 0,173 | 0,013 |
| LDH (U/l) | 0,346 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 0,248 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 0,161 | 0,009 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,179 | 0,003 |
| γ-GT (U/l) | 0,157 | 0,011 |
| AP (U/l) | 0,123 | 0,047 |
| Pleuraerguss (Röntgen) | 0,401 | <0,001 |

| | | |
|-----------------|-------|--------|
| SIRS | 0,291 | <0,001 |
| BISAP Score | 0,425 | <0,001 |
| Ranson Score | 0,491 | <0,001 |
| APACHE-II Score | 0,470 | <0,001 |

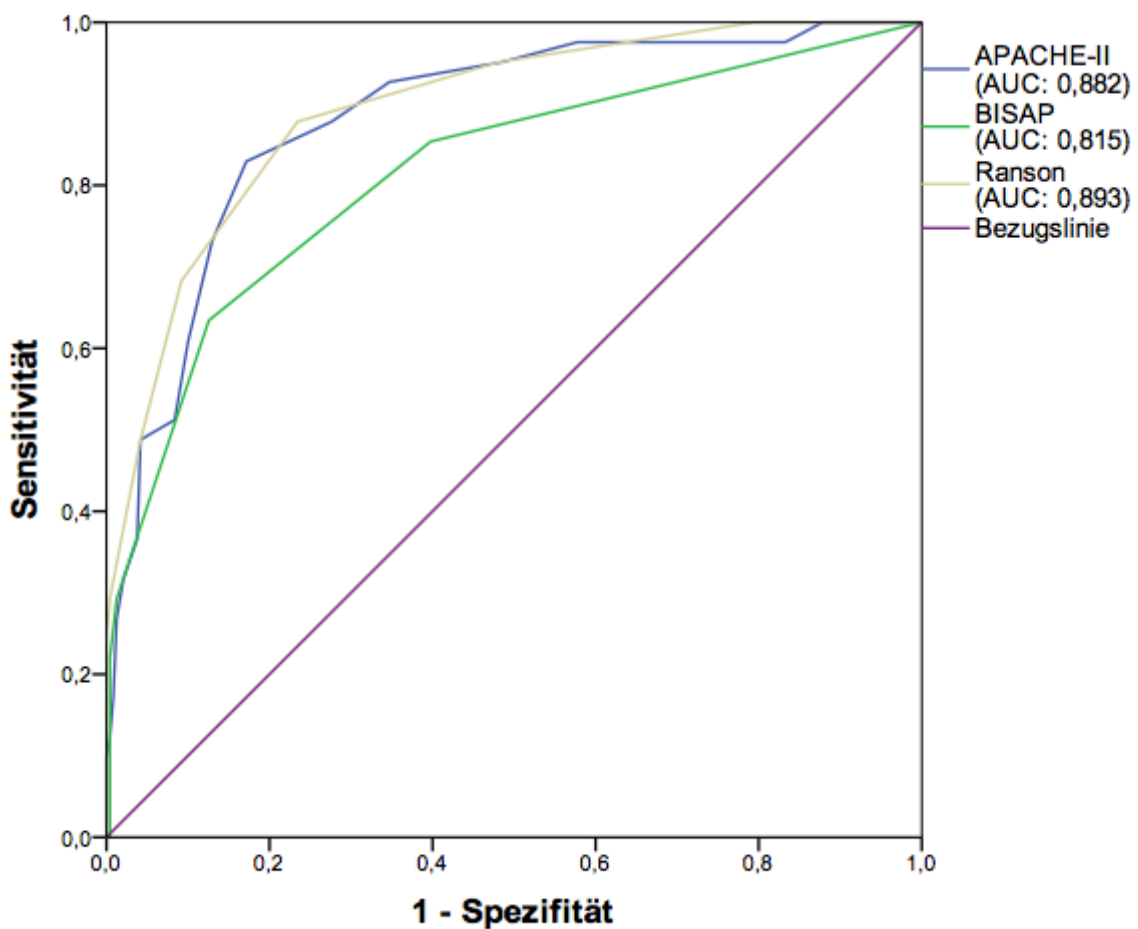
Die logistische Regressionsanalyse bestätigte ein Modell bestehend aus APACHE-II Score, Ranson Score, Hämatokrit und Serum-Kalzium als das beste in der Vorhersage der Intensivpflichtigkeit eines Patienten (Tabelle 23). Der Hosmer-Lemeshow-Test lieferte einen p-Wert von 0,878, der Nagelkerke-R-Quadrat-Wert für den Fit des Modells lag bei 0,737.

Tabelle 23: Logistische Regression Intensivaufenthalt

| | | 95% Konfidenzintervall für Odds Ratio | | |
|------------------|--------|---------------------------------------|---------|--------|
| | Sig. | Odds Ratio | Unterer | Oberer |
| Kalzium (mmol/l) | 0,007 | 0,019 | 0,001 | 0,340 |
| Hämatokrit (%) | 0,007 | 0,853 | 0,761 | 0,957 |
| Ranson Score | <0,001 | 2,974 | 1,817 | 4,868 |
| APACHE-II-Score | 0,002 | 1,307 | 1,101 | 1,551 |
| Konstante | 0,051 | 1523,376 | | |

Die durchgeführte ROC-Analyse für die klinischen Scores bestätigte einen Ranson Score ≥ 3 (Sensitivität: 88%, Spezifität 77%; AUC: 0,893; $p < 0,001$), APACHE-II Score ≥ 8 (Sensitivität: 83%, Spezifität 83%; AUC: 0,882; $p < 0,001$) und BISAP Score ≥ 2 (Sensitivität: 63,4%, Spezifität 87%; AUC: 0,815; $p < 0,001$) als gute Prädiktoren für die Intensivpflichtigkeit bei akuter Pankreatitis (Abbildung 8).

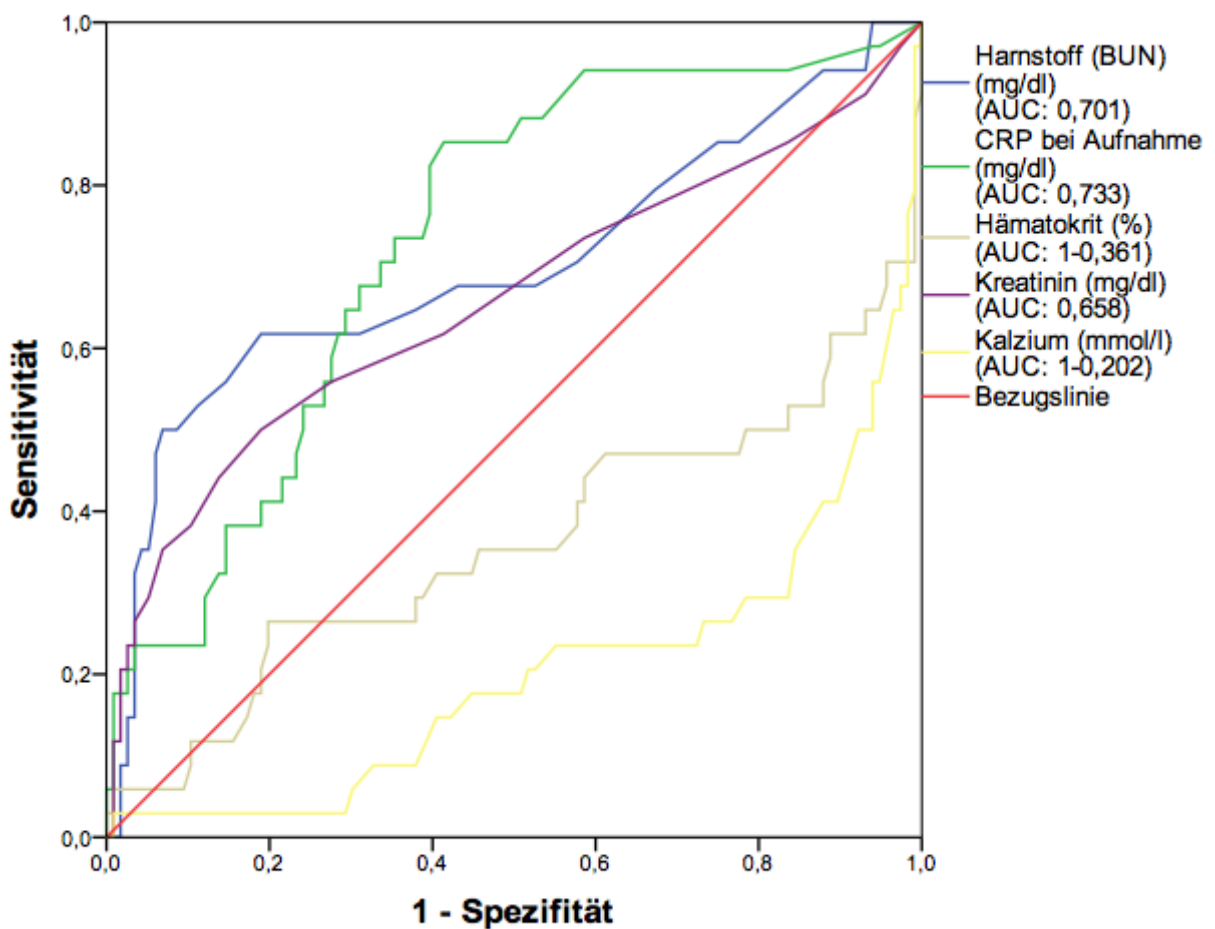
Abbildung 8: ROC-Analyse klinische Scores Intensivaufenthalt



Für die Laborparameter ergab die ROC-Analyse für Serum-Kalzium $\leq 2,03$ mmol/l eine AUC von 0,798 (Sensitivität: 71%, Spezifität: 84%; $p < 0,001$), ein CRP von

≥1,1 mg/dl eine AUC von 0,733 (Sensitivität 85%, Spezifität 59%; $p < 0,001$), Harnstoff (BUN) ≥25 mg/dl eine AUC von 0,701 (Sensitivität: 50%, Spezifität: 93%, $p < 0,001$, für ein Kreatinin ≥1,2 mg/dl eine AUC von 0,658 (Sensitivität: 44%, Spezifität: 86%; $p = 0,005$) und für einen Hämatokrit ≤44,5 eine AUC von 0,658 (Sensitivität: 27%, Spezifität: 74%; $p = 0,014$) (Abbildung 9).

Abbildung 9: ROC-Kurve Laborparameter Intensivaufenthalt



Die Patienten, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften, hatten eine mittlere Verweildauer auf der Intensivstation von $6,38 \pm 6,18$ Tagen. Die

Verweildauer bei den verschiedenen Patienten lag zwischen 1 und 26 Tagen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Dauer des Intensivaufenthalts

| | Anzahl | Min. | Max. | Mittelwert | Standardabweichung |
|--|--------|------|------|------------|--------------------|
| Dauer des Intensivaufenthalts in Tagen | 40 | 1 | 26 | 6,4 | 6,2 |

7 MORTALITÄT

Die Gesamtmortalität der akuten Pankreatitis lag in dieser Studie bei 4%.

Alle verstorbenen Patienten (11/281) waren zuvor intensivmedizinisch behandelt worden. Die Mortalität auf der Intensivstation lag bei 27,5% (11/40).

Zum Vergleich von Mittelwerten bei verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Signifikant unterschiedliche Variablen zeigt Tabelle 25. Nicht signifikant unterschiedlich waren die mittleren Werte der Lipase bei Aufnahme ($p=0,366$), der maximalen Lipase ($p=0,651$), der Serum-Glukose ($p=0,944$) und der Leukozyten ($p=0,292$).

Tabelle 25: Mittelwertvergleiche Mortalität

| | Nicht verstorben | Verstorben | Signifikanz (2-seitig) |
|--|------------------|----------------|------------------------|
| | MW± SD | MW± SD | p-Wert |
| Alter (Jahre) | 51,9± 17,6 | 62,2± 12,9 | 0,042 |
| Gewicht (kg) | 75,9± 15,3 | 89,3± 15,6 | 0,007 |
| BMI | 25,4± 4,6 | 28,6± 5,1 | 0,032 |
| APACHE-II Score | 5,3± 3,9 | 17,3± 5,9 | <0,001 |
| Hämatokrit (%) | 41,4± 25,1 | 35,3± 10,1 | 0,033 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 5,3± 8,4 | 16,7± 15,9 | 0,005 |
| CRP max. (mg/dl) | 8,2± 10,6 | 23,1± 17,1 | 0,016 |
| Kalzium (mmol/l) | 2,2± 0,26 | 1,6± 0,4 | <0,001 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | 6,6± 1,24 | 4,8± 1,1 | 0,001 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 17,3± 15,9 | 40,0± 18,5 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,0± 0,9 | 2,6± 1,7 | <0,001 |
| Kreatinin nach mehr als 24 h | 0,9± 0,7 | 2,9± 1,4 | <0,001 |
| CK (U/l) | 118,8± 105,3 | 6177,9± 9698,3 | <0,001 |
| LDH (U/l) | 350,9± 320,1 | 3237,3± 5089,9 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 102,9± 145,0 | 3047,6± 6574,9 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 102,1± 160,0 | 759,0± 1435,4 | <0,001 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | 2241,2± 3473,7 | 2584,1± 3250,2 | 0,366 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,3± 1,7 | 8,5± 14,1 | <0,001 |
| Dauer des Intensivaufenthalts in Tagen | 0,6± 2,0 | 9,7± 9,7 | <0,001 |
| BISAP Score | 0,7± 1,0 | 3,3± 1,1 | <0,001 |
| Ranson Score | 2,0± 1,6 | 5,3± 2,3 | <0,001 |

Tabelle 26 stellt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dar. Am besten positiv korrelierten das Vorhandensein eines persistierenden Organversagens, Organversagens allgemein, sowie die Intensivpflichtigkeit eines Patienten. Negativ korrelierten am höchsten das Eiweiß gesamt und das Serum-Kalzium.

Tabelle 26: Spearman-Korrelation Mortalität

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alter bei Aufnahme | 0,122 | 0,041 |
| Gewicht in kg | 0,167 | 0,007 |
| BMI | 0,133 | 0,032 |
| CRP bei Aufnahme (mg/dl) | 0,380 | 0,027 |
| Kalzium (mmol/l) | -0,297 | <0,001 |
| Eiweiß gesamt (g/dl) | -0,362 | 0,001 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 0,289 | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,227 | <0,001 |
| Kreatinin nach mehr als 24 h | 0,340 | <0,001 |
| CK (U/l) | 0,259 | <0,001 |
| LDH (U/l) | 0,299 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 0,292 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 0,179 | 0,004 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,244 | <0,001 |
| Intensivaufenthalt | 0,488 | <0,001 |
| Organversagen | 0,584 | <0,001 |
| Ersatzpflichtiges Organversagen | 0,713 | <0,001 |
| Beeinträchtiger mentaler Status | 0,296 | <0,001 |
| SIRS | 0,227 | <0,001 |
| BISAP Score | 0,332 | <0,001 |
| APACHE-II Score | 0,317 | <0,001 |
| Ranson Score | 0,255 | <0,001 |

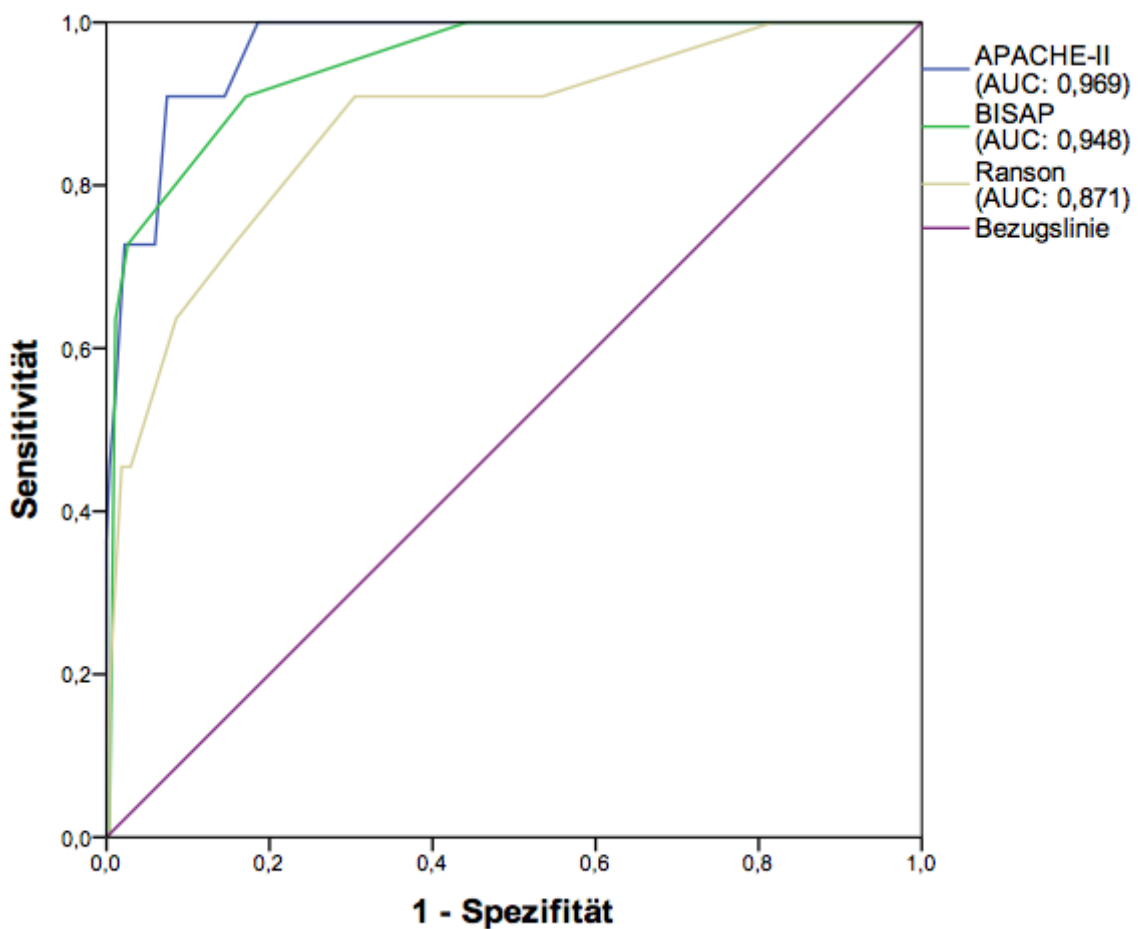
Die logistische Regression bestätigte eine Kombination aus APACHE-II Score, BISAP Score und Serum-Kalzium als das beste Modell in der Vorhersage der Mortalität (Tabelle 27). Der Wert des Hosmer-Lemeshow-Tests lag bei 1,0. Der Nagelkerke-R-Quadrat-Wert bei 0,814.

Tabelle 27: Logistische Regression Mortalität

| | | | 95% Konfidenzintervall für Odds Ratio | |
|------------------|-------|------------|--|--------|
| | Sig. | Odds Ratio | Unterer | Oberer |
| Kalzium (mmol/l) | 0,013 | 0,002 | <0,001 | 0,285 |
| BISAP Score | 0,005 | 3,930 | 1,506 | 10,253 |
| APACHE-II Score | 0,019 | 1,489 | 1,066 | 2,081 |
| Konstante | 0,734 | 3,978 | | |

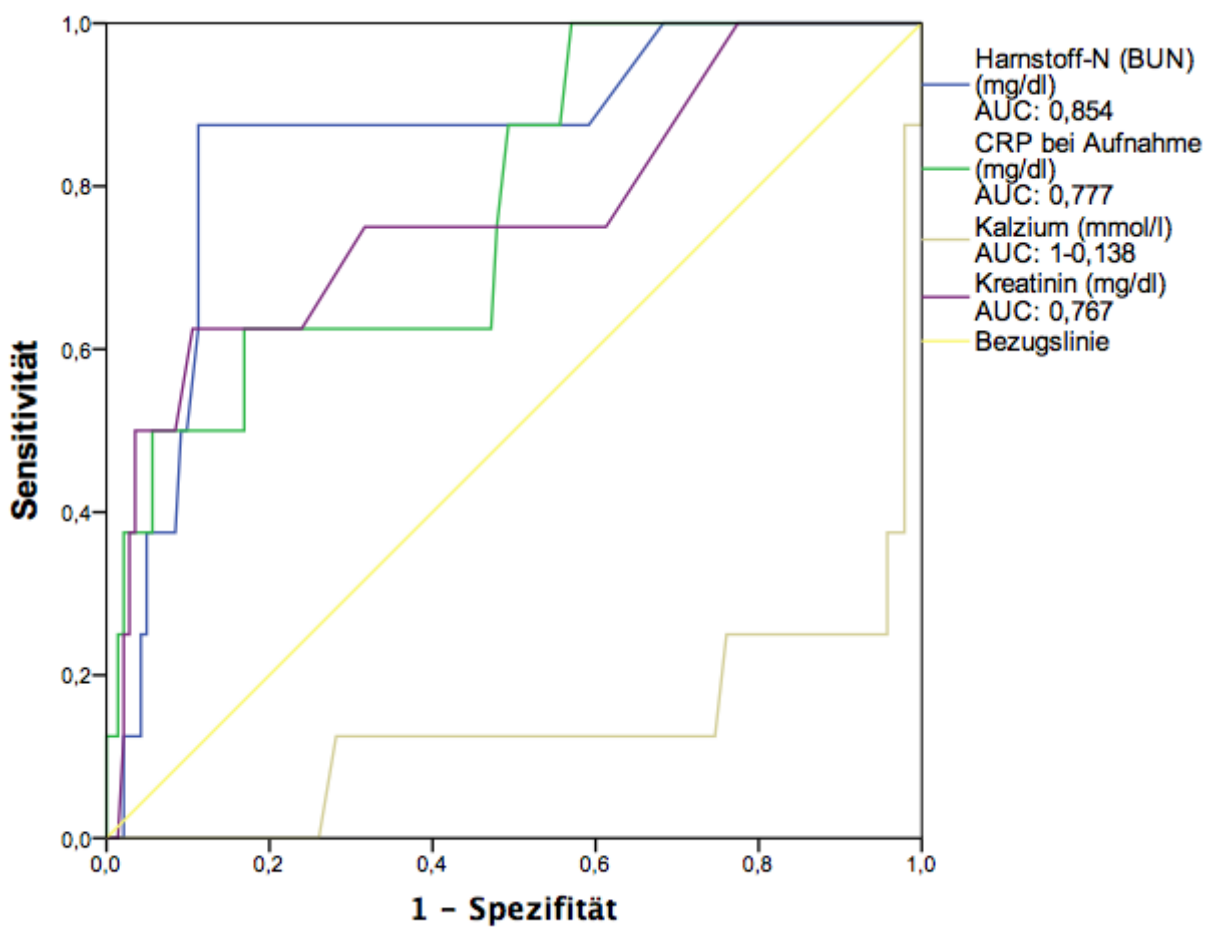
Die ROC-Analyse in Bezug auf die Mortalität gab für einen APACHE-II ≥ 9 eine AUC von 0,969 (Sensitivität: 100%, Spezifität: 81%; $p < 0,001$), für einen BISAP Score ≥ 2 eine AUC von 0,948 (Sensitivität: 91%, Spezifität: 83%; $p < 0,001$), und einen Ranson Score ≥ 3 eine AUC von 0,871 (Sensitivität: 91%, Spezifität: 70%; $p < 0,001$) (Abbildung 10).

Abbildung 10: ROC-Analyse klinische Scores Mortalität



Bei den bei Aufnahme bestimmten Laborwerten hatte ein Serum-Kalzium $\leq 1,8$ mmol/l die größte AUC von 0,862 (Sensitivität: 75%, Spezifität: 96%; $p=0,001$), gefolgt von einem Harnstoff-Wert (BUN) ≥ 26 mg/dl mit einer AUC von 0,854 (Sensitivität 87,5%, Spezifität: 89%; $p=0,001$), CRP $\geq 1,1$ mg/dl mit einer AUC von 0,777 (Sensitivität: 88%, Spezifität: 51%, $p=0,009$). Das Kreatinin $\geq 1,4$ mg/dl hatte eine AUC von 0,767 (Sensitivität: 62,5%, Spezifität: 89%, $p=0,001$) (Abbildung 11).

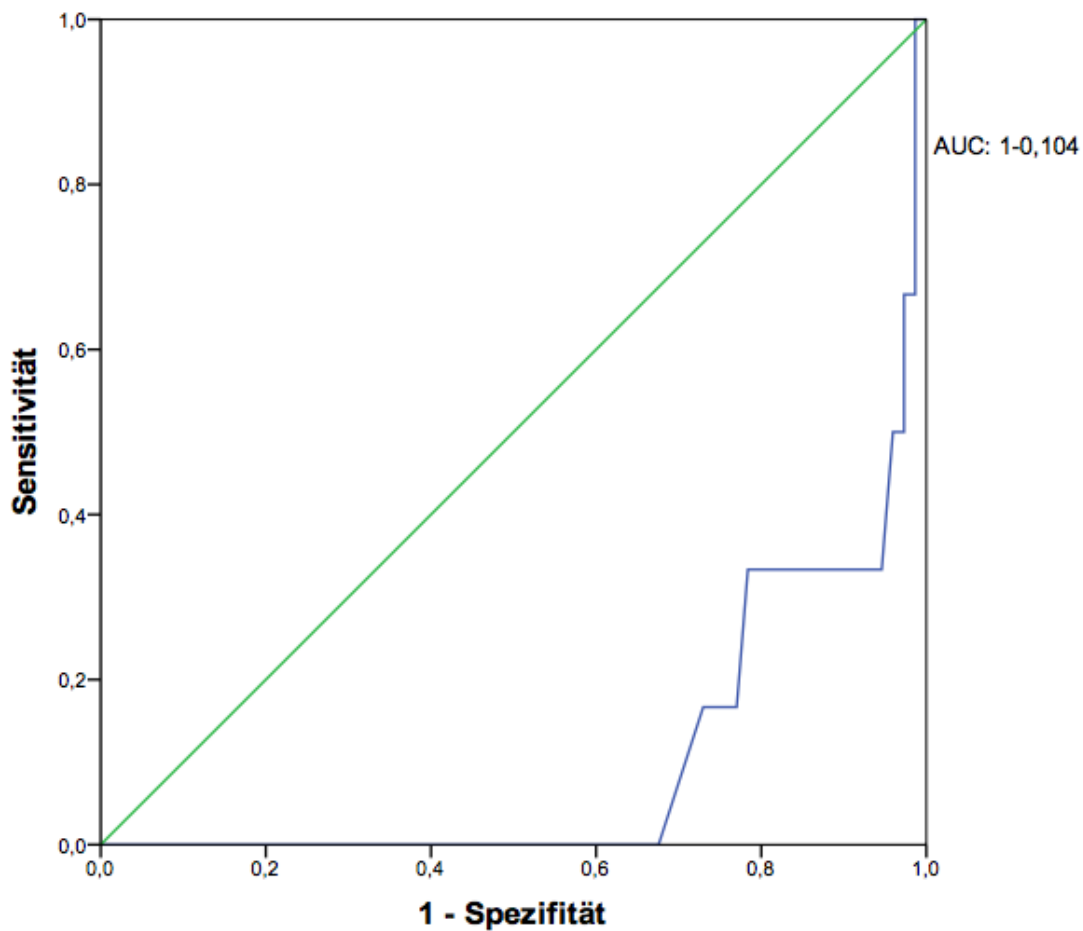
Abbildung 11: ROC-Analyse Laborparameter Mortalität



Der Laborwert „Eiweiß gesamt“ wurde nur in 80 Fällen der 281 bestimmt. Er wurde deshalb in eine eigene ROC-Analyse integriert (Abbildung 12).

Ein Eiweiß gesamt von $\leq 6,35$ mg/dl hatte eine AUC von 0,896 (Sensitivität 100%, Spezifität: 67%; $p=0,001$).

Abbildung 12: ROC-Analyse Eiweiß gesamt Mortalität



Die Variablen Patientenalter ($p=0,374$), BMI ($p=0,767$), Hämatokrit ($p=0,307$), Leukozyten ($p=0,117$) und Glukose ($p=0,300$) waren nicht signifikant.

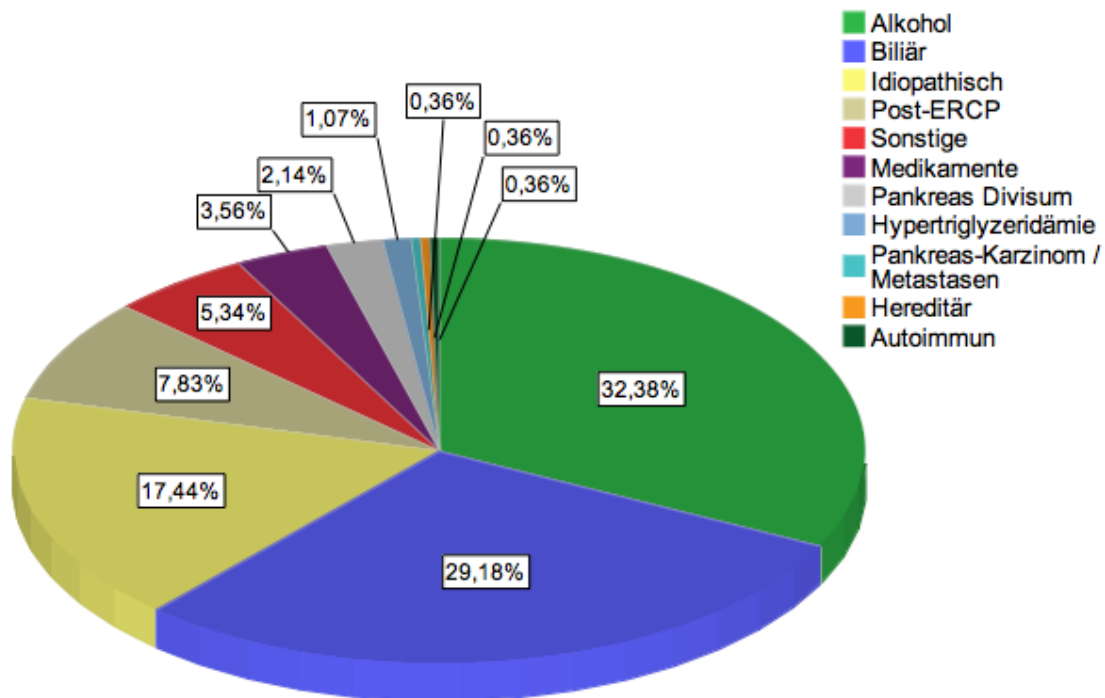
8 ÄTIOLOGIEN DER AKUTEN PANKREATITIS

Die häufigste Ätiologie der akuten Pankreatitis war in diesem Patientenkollektiv die alkoholinduzierte Pankreatitis mit 32,7%. Gefolgt wurde sie von der biliären Genese mit 28,8%. In 17,4% der Fälle konnte bei der primären Aufnahme in das Krankenhaus keine Ursache für die Erkrankung gefunden werden, sie wurden somit als akute idiopathische Pankreatitis diagnostiziert. Der Anteil an Post-ERCP Patienten lag bei 7,8%. Die restlichen Ätiologien lagen jeweils unter 5% (Tabelle 28, Abbildung 13).

Tabelle 28: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Ätiologien

| | Häufigkeit | Prozent |
|--------------------------------|------------|---------|
| Alkohol | 92 | 32,7 |
| Biliär | 81 | 28,8 |
| Idiopathisch | 49 | 17,4 |
| Post-ERCP | 22 | 7,8 |
| Sonstige | 15 | 5,3 |
| Medikamente | 10 | 3,6 |
| Pankreas Divisum | 6 | 2,1 |
| Hypertriglyzeridämie | 3 | 1,1 |
| Pankreas-Karzinom / Metastasen | 1 | 0,4 |
| Autoimmun | 1 | 0,4 |
| Hereditär | 1 | 0,4 |
| Gesamtsumme | 281 | 100,0 |

Abbildung 13: Verteilung auf die verschiedenen Ätiologien



Betrachtet man die verschiedenen Ätiologien für Männer und Frauen getrennt, ergeben sich wesentliche Unterschiede in der Verteilung der Ursachen der akuten Pankreatitis. Abbildung 14 stellt absolute Häufigkeiten der Verteilung dar und zeigt den sehr hohen Anteil von 45,2% an alkoholinduzierten Pankreatitiden bei Männern. Tabelle 29 gibt die prozentuale Verteilung beider Geschlechter an. Die biliäre Genese bei den 177 Männern lag bei 21,5%, bei den 104 Frauen war diese mit Abstand die häufigste mit 41,3%. Alkohol als Ursache stand bei Frauen nur an vierter Stelle mit 11,5%. Bei 22,5% der weiblichen Patienten und 14,7% der männlichen konnte keine Genese eruiert werden, sie wurden als idiopathisch eingestuft. In dieser Gruppe fällt zudem der sehr hohe Anteil an Post-ERCP

Pankreatitiden von 12,5% bei Frauen auf. Dieser stellt die dritthäufigste Ätiologie dar.

Abbildung 14: Verteilung der Ätiologien auf die Geschlechter (absolut)

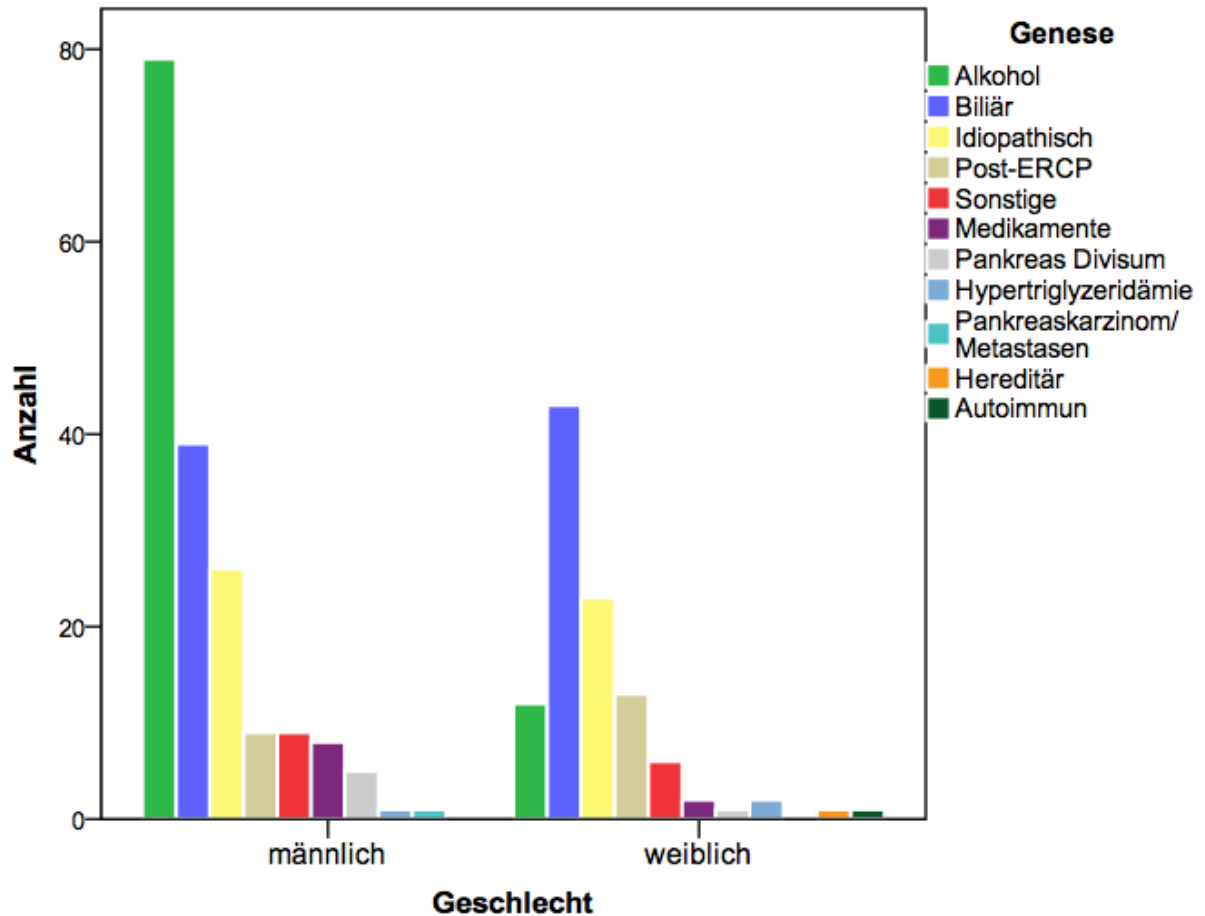


Tabelle 29: Prozentuale Verteilung der Ätiologien pro Geschlecht

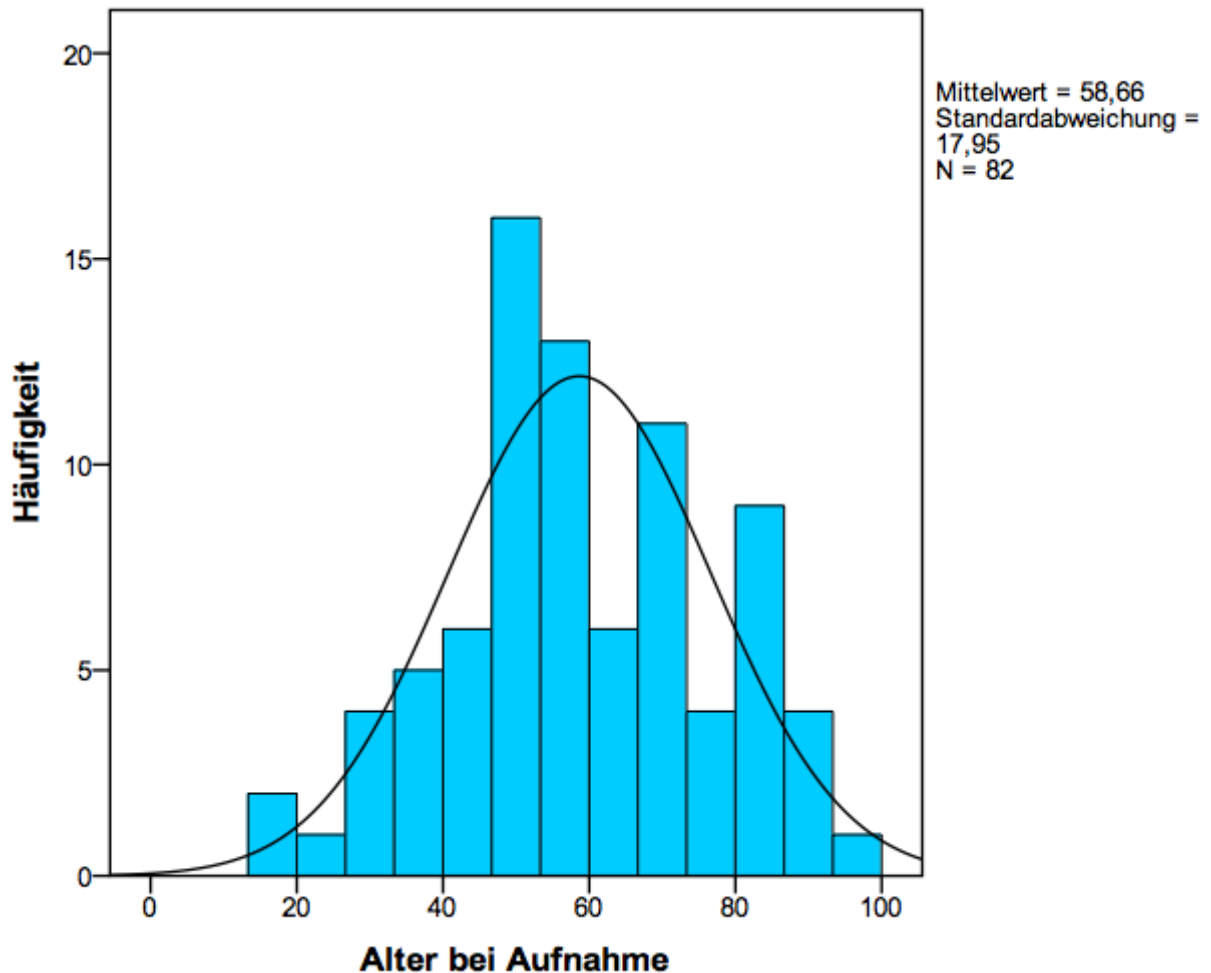
| | weiblich | männlich |
|--------------------------------|----------|----------|
| Biliär | 41,3 | 21,5 |
| Alkohol | 11,5 | 45,2 |
| Post-ERCP | 12,5 | 5,1 |
| Medikamente | 1,9 | 4,5 |
| Idiopathisch | 22,1 | 14,7 |
| Sonstige | 5,8 | 5,1 |
| Pankreas-Karzinom / Metastasen | 0 | 0,6 |
| Pankreas Divisum | 1 | 2,8 |
| Hypertriglyzeridämie | 1,9 | 0,6 |
| Autoimmun | 1 | 0 |
| Hereditär | 1 | 0 |

8.1 Biliäre akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis war in diesem Patientenkollektiv in 28,8% biliärer Genese. Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass Frauen signifikant häufiger ($p < 0,001$) eine biliäre Ätiologie aufwiesen als Männer. Die Anteile lagen bei weiblichen Patienten bei 41,3%, bei männlichen bei 21,5% aller Ätiologien. Tabelle 30 stellt die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche des Mann-Whitney-U-Tests dar, die zwischen der biliären und nicht-biliären Gruppe von Patienten Unterschiede aufwiesen. Es bestanden signifikante Unterschiede für das Alter bei Aufnahme und die Körpergröße der Patienten in den beiden Gruppen mit biliärer und nicht-biliärer Genese. Für das Körpergewicht konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt

werden. Die Patienten mit biliärer Genese waren im Mittel fast 9 Jahre älter und 4 cm kleiner als Patienten anderer Genese (Abbildung 15, Tabelle 30)

Abbildung 15: Altersverteilung bei biliärer Ätiologie



Für die Variablen BMI, Lipase maximal und 1. Wert der Lipase nach der Aufnahme ins Krankenhaus, Ranson Score, sowie Leberenzyme und Cholestaseparameter bestanden signifikante Unterschiede in beiden Gruppen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Mittelwertvergleiche biliäre Pankreatitis

| | Nicht-biliäre Genese | Biliäre Genese | Signifikanz (2-seitig) |
|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|
| | MW± SD | MW± SD | p-Wert |
| Alter (Jahre) | 49,6± 16,6 | 58,8± 18,0 | <0,001 |
| Größe (cm) | 174,4± 9,7 | 170,1± 10,7 | 0,001 |
| BMI | 25,1± 4,6 | 26,7± 4,6 | 0,009 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | 1840,7± 3362,6 | 3284,4± 3505,8 | <0,001 |
| Lipase max. (U/l) | 1992,7± 3595,8 | 3542,1± 3615,1 | <0,001 |
| GOT (U/l) | 209,7± 206,2 | 231,1± 1685,7 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 95,5± 222,3 | 211,6± 222,3 | <0,001 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,1± 1,6 | 2,8± 5,7 | <0,001 |
| γ-GT (U/l) | 206,6± 340,4 | 340,0± 339,3 | <0,001 |
| AP (U/l) | 111,7± 103,6 | 175,2± 160,7 | <0,001 |
| Ranson Score | 1,9± 1,8 | 2,5± 1,8 | 0,001 |

Alle erfassten Variablen wurden einer Korrelationsanalyse nach Spearman unterzogen. Signifikant positiv korrelierten die Variablen weibliches Geschlecht, Patientenalter, BMI, der erste bestimmte und maximale Lipasewert, sowie die Leberenzymwerte und Cholestaseparameter. Negativ korrelierten die Körpergröße, sowie die Anzahl der stattgefundenen akuten Pankreatitisschübe (Tabelle 31).

Tabelle 31: Spearman-Korrelation biliäre Genese

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alter (Jahre) | 0,229 | <0,001 |
| Geschlecht | 0,212 | <0,001 |
| Größe (cm) | -0,211 | 0,001 |
| BMI | 0,161 | 0,009 |
| Rezidivierender akuter Schub | -0,161 | 0,007 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | 0,235 | <0,001 |
| Lipase max. (U/l) | 0,257 | 0,257 |

Die Parameter mit signifikanten Ergebnissen in der Korrelationsanalyse wurden zur Findung des besten Modelles einer multivariaten binär logistischen Regression herangezogen (Tabelle 32). So konnten ein hohes Patientenalter, weibliches Geschlecht und erhöhtes Bilirubin als geeignete Prädiktoren bestätigt werden.

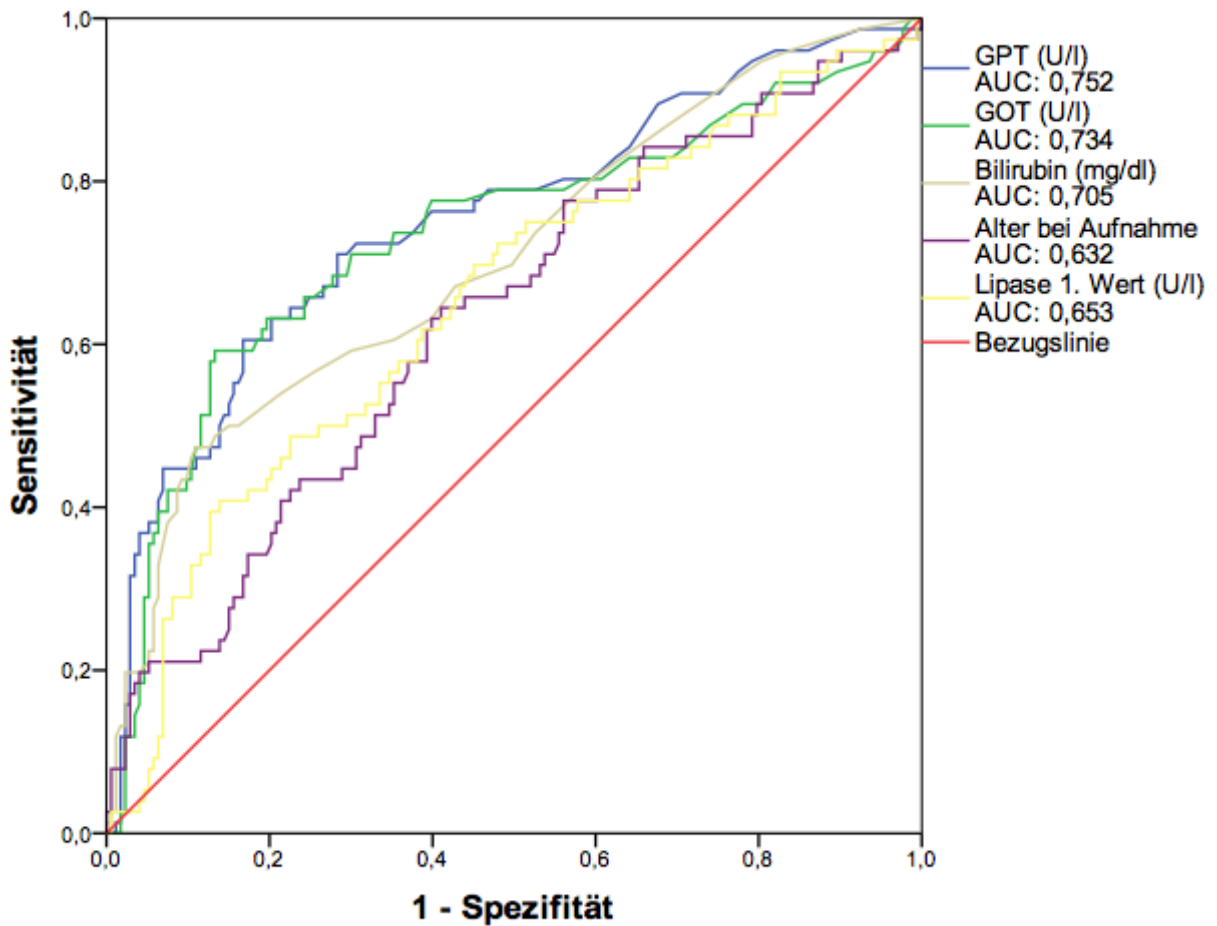
Der nichtsignifikant ausgefallene Hosmer-Lemeshow-Test ($p=0,695$) zeigt, dass die durch den Test gebildeten Subgruppen nicht signifikant unterschiedlich voneinander sind und somit das Modell gut geeignet ist in der Vorhersage der abhängigen dichotomen Variable „biliäre Genese“. Der R-Quadrat-Wert nach Nagelkerke lag bei 0,234.

Tabelle 32: Logistische Regression biliäre Genese

| | Sig. | Odds Ratio | 95% Konfidenzintervall für Odds Ratio | |
|-----------------------|--------|------------|--|--------|
| | | | Unterer | Oberer |
| Weibliches Geschlecht | <0,001 | 3,003 | 1,680 | 5,368 |
| Alter bei Aufnahme | 0,003 | 1,025 | 1,009 | 1,042 |
| Bilirubin (mg/dl) | <0,001 | 1,412 | 1,186 | 1,682 |
| Konstante | <0,001 | 0,039 | | |

Für das Vorhandensein einer biliären Genese ergab die ROC-Analyse für eine GPT (ALAT) ≥ 84 U/l eine AUC von 0,752 (Sensitivität: 61%, Spezifität: 83%; $p < 0,001$), für eine GOT (ASAT) ≥ 127 U/l eine AUC von 0,734 (Sensitivität: 59%, Spezifität: 87%, $p < 0,001$), für ein Bilirubin $\geq 1,9$ mg/dl eine AUC von 0,705 (Sensitivität: 47%, Spezifität: 89%; $p < 0,001$), für ein Patientenalter ≥ 52 Jahre eine AUC von 0,632 (Sensitivität: 65%, Spezifität: 59%, $p = 0,001$) und für eine Lipase bei Aufnahme ≥ 2900 U/l eine AUC von 0,653 (Sensitivität: 41%, Spezifität: 87%, $p < 0,001$) (Abbildung 16).

Abbildung 16: ROC-Kurve biliäre Genese



8.2 Alkoholinduzierte akute Pankreatitis

Die alkoholinduzierte akute Pankreatitis hatte bei Männern einen signifikant höheren Anteil als bei Frauen (45,2 vs. 11,5%). Der Mann-Whitney-U-Test ergab signifikante Unterschiede bei den Mittelwerten in beiden Gruppen (Tabelle 33). So waren Patienten mit alkoholinduzierter akuter Pankreatitis im Mittel 6 Jahre jünger und 6 cm größer, zudem hatten sie einen niedrigeren BMI, Harnstoffwerte,

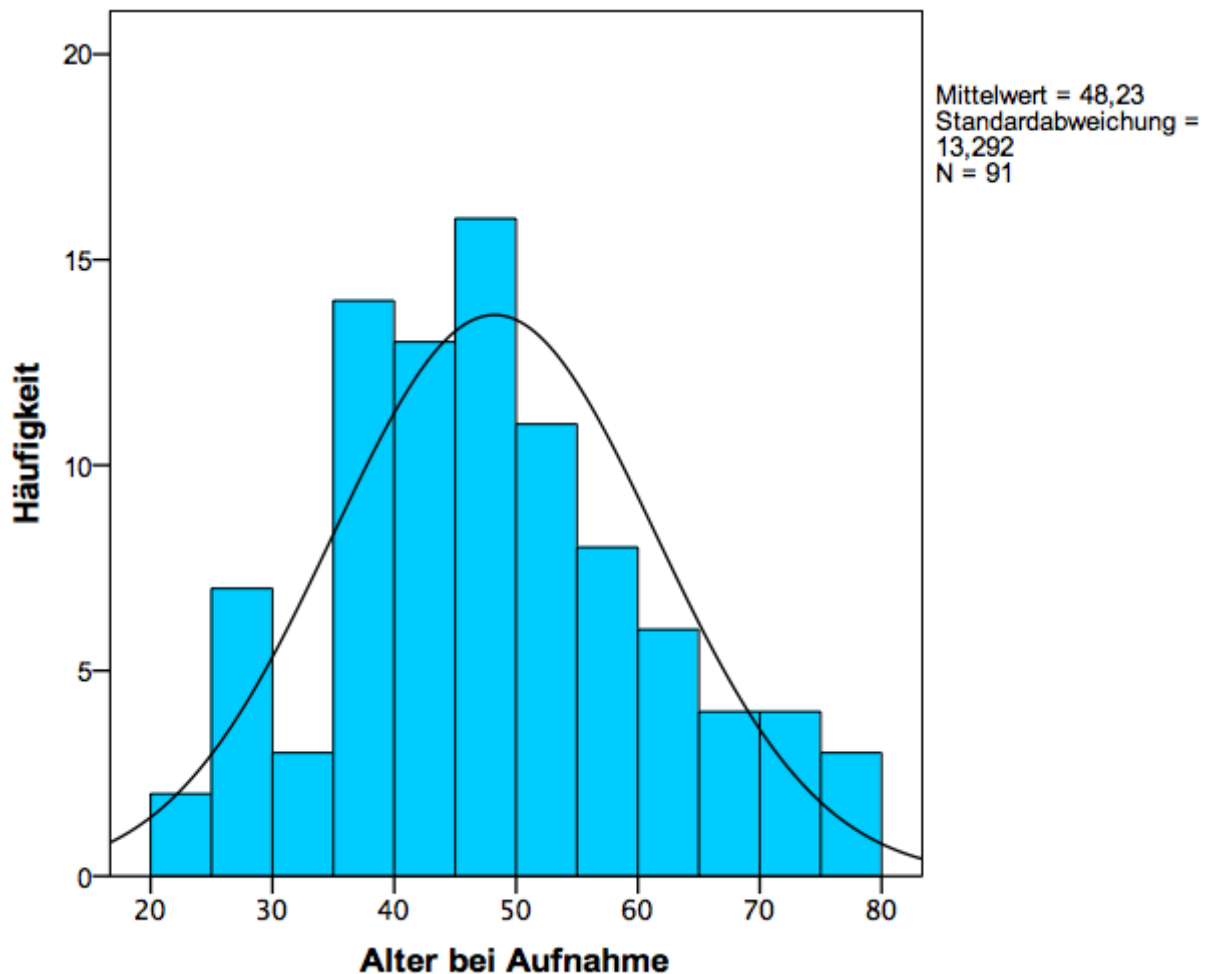
Lipasewerte und niedrigeren BISAP Score. Erhöht waren der mittlere MCV und die mittleren Werte der Serum-Glukose.

Tabelle 33: Mittelwertvergleiche alkoholinduzierte Pankreatitis

| | Nicht-alkoholinduzierte Genese | Alkoholinduzierte Genese | Signifikanz (2- seitig) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | MW± SD | MW± SD | p-Wert |
| Alter (Jahre) | 54,2± 19,0 | 48,2± 13,2 | 0,006 |
| Größe (cm) | 171,1± 10,6 | 177,2± 8,0 | <0,001 |
| BMI | 26,1± 4,8 | 24,4± 4,2 | 0,015 |
| Screening Anzahl | 1,3± 1,1 | 1,5± 1,0 | 0,026 |
| MCV (fl) | 88,0± 6,0 | 91,9± 6,9 | <0,001 |
| Glukose (mg/dl) | 132,3± 52,5 | 149,2± 89,4 | 0,043 |
| Harnstoff (BUN) (mg/dl) | 19,0± 17,4 | 17,2± 15,1 | 0,034 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | 2699,3± 3688,3 | 1336,3± 2730,2 | <0,001 |
| Lipase max. (U/l) | 2999,2± 3856,4 | 1318,0± 2944,4 | <0,001 |
| BISAP Score | 0,9± 1,2 | 0,5± 0,8 | 0,013 |

Abbildung 17 zeigt, dass der Alterspeak bei alkoholischer Genese zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzent lag und damit im Mittel 6 Jahre niedriger als bei Patienten mit nicht alkoholinduzierter Pankreatitis (Tabelle 33).

Abbildung 17: Altersverteilung bei alkoholischer Ätiologie



Die Spearman Korrelationsanalyse ergab signifikant positive Werte für die Variablen Körpergröße, Anzahl der Pankreatitisschübe und MCV. Negativ korrelierten das Alter, das weibliche Geschlecht, der BMI, Lipasewerte bei Aufnahme, maximaler Lipasewert und ein hoher BISAP Wert. Zudem war bei alkoholischer Genese die Erkrankung mit dem Vorhandensein eines rezidivierenden Schubes assoziiert (Tabelle 34).

Tabelle 34: Spearman-Korrelation alkoholinduzierte Pankreatitis

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alter (Jahre) | -0,166 | 0,005 |
| Geschlecht | -0,346 | <0,001 |
| Größe (cm) | 0,296 | <0,001 |
| BMI | -0,151 | 0,014 |
| Rezidivierender akuter Schub | 0,131 | 0,028 |
| MCV (fl) | 0,285 | <0,001 |
| Lipase 1. Wert (U/l) | -0,217 | <0,001 |
| Lipase max. (U/l) | -0,290 | <0,001 |
| BISAP Score | -0,149 | 0,012 |

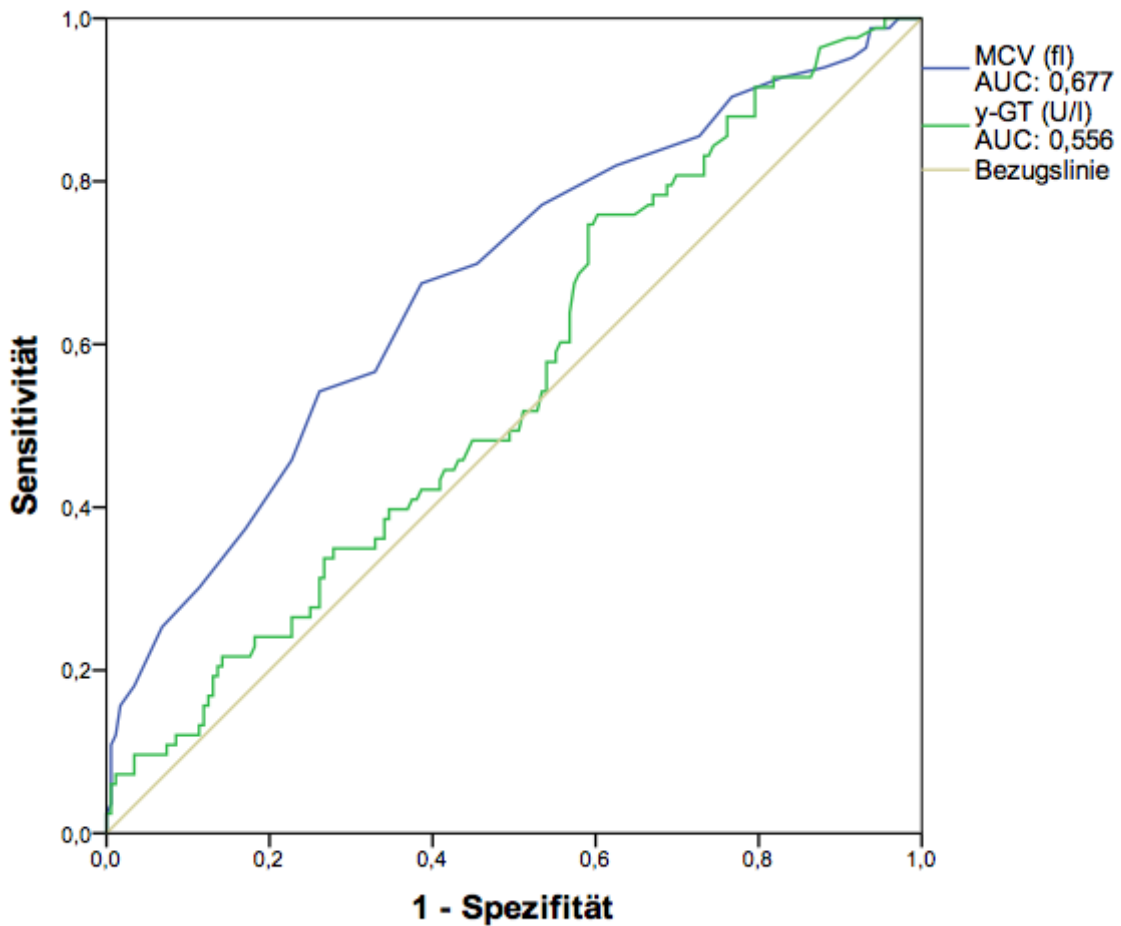
Die durchgeführte binär logistische Regressionsanalyse zeigte, dass ein Modell aus den Variablen Patientenalter, Geschlecht, BMI, MCV und dem ersten Lipasewert bei Aufnahme das best passendste ist, um die abhängige Variable „alkoholinduzierte Genese“ vorherzusagen (Tabelle 35). Der abgelehnte Hosmer-Lemeshow-Test ($p=0,540$) und der Nagelkerke-R-Quadrat-Wert 0,377 bestätigten dies.

Tabelle 35: Logistische Regression alkoholinduzierte Genese

| | Sig. | Odds Ratio | 95% Konfidenzintervall für Odds Ratio | |
|------------------------|--------|------------|--|--------|
| | | | Unterer | Oberer |
| Patientenalter (Jahre) | 0,029 | 0,979 | 0,960 | 0,998 |
| Männliches Geschlecht | <0,001 | 0,125 | 0,057 | 0,274 |
| MCV (fl) | <0,001 | 1,132 | 1,072 | 1,194 |
| BMI | 0,016 | 0,907 | 0,837 | 0,982 |
| Lipase 1.Wert (U/l) | 0,025 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Konstante | 0,003 | 0,001 | | |

In einer anschließend durchgeführten ROC-Analyse wurde nur das MCV als einzelner Prädiktor identifiziert. Bei einem Cut-Off von ≥ 90 fl hatte es jedoch eine schlechte Genauigkeit mit einer AUC von 0,677 (Sensitivität: 68%, Spezifität: 61%; $p < 0,001$). Das Gamma-GT erreichte nicht das geforderte Signifikanzniveau ($p = 0,1439$) (Abbildung 18).

Abbildung 18: ROC-Analyse alkoholinduzierte Genese



8.3 Idiopathische akute Pankreatitis

Bei der Aufnahme ins Krankenhaus konnte bei 17,4% der Patienten die Ätiologie nicht genau bestimmt werden. Diese wurden als idiopathisch klassifiziert. Bei Frauen lag der Anteil höher bei 22,1% vs. 14,7% bei Männern. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Unterschiede bei der Anzahl der Aufnahmen eines Patienten in das Screening (Tabelle 36). So wurden Patienten

weniger häufig wegen eines rezidivierenden Pankreatitisschubes in das Screening für die EAGLE-Studie aufgenommen.

Im Vergleich der idiopathischen vs. nicht-idiopathischen Fälle bestanden auch signifikante Unterschiede bei den Leberenzymen und Cholestaseparametern.

Tabelle 36: Mittelwertvergleiche idiopathische Pankreatitis

| | Nicht-idiopathische Genese | Idiopathische Genese | Signifikanz (2-seitig) |
|-------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | MW ± SD | MW± SD | p-Wert |
| Screening Anzahl | 1,4 ± 1,1 | 1,0 ± 0,2 | 0,010 |
| GOT (U/l) | 165,4 ± 574,3 | 507,8 ± 3170,6 | <0,001 |
| GPT (U/l) | 135,8 ± 341,0 | 100,7 ± 383,7 | 0,005 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,7 ± 3,7 | 1,1 ± 2,3 | 0,050 |
| γ-GT (U/l) | 281,0 ± 368,7 | 91,4 ± 122,4 | <0,001 |
| AP (U/l) | 141,6 ± 136,5 | 81,3 ± 34,6 | <0,001 |

Auffällig waren die signifikanten Unterschiede für Laborparameter, die eine biliäre Genese anzeigen. Deshalb wurde im nächsten Zug untersucht, ob die Unterschiede der Leberenzymwerte und der Cholestaseparameter immer noch bestehen, wenn aus der Vergleichsgruppe die Patienten mit, beim ersten Aufenthalt in der Klinik oder bei der darauffolgenden Nachverfolgung festgestellter biliärer Genese, herausgerechnet werden. Für die GOT ($p=0,009$), Gamma-GT ($p<0,001$) und AP ($p=0,001$) bestanden weiterhin signifikante Unterschiede (Tabelle 37).

Die GOT war dabei mit einem Mittelwert von 586 U/l bei den idiopathischen Pankreatitiden mehr als viermal so hoch wie bei den nicht idiopathischen (141 U/l). Die γ -GT, sowie die AP waren bei idiopathischer Genese im Mittel niedriger als bei nicht-idiopathischer.

Tabelle 37: Mittelwertvergleiche idiopathische vs. sonstige Pankreatitis (ohne biliäre)

| | Keine idiopathische Genese | Idiopathische Genese | Signifikanz (2-seitig) |
|--------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| | MW \pm SD | MW \pm SD | p-Wert |
| GOT (U/l) | 140,8 \pm 705,2 | 586,2 \pm 3444,1 | 0,009 |
| γ -GT (U/l) | 248,0 \pm 383,1 | 79,5 \pm 107,8 | <0,001 |
| AP (U/l) | 122,7 \pm 117,0 | 81,3 \pm 35,0 | 0,001 |

Die Spearman-Analyse ergab für die Anzahl der durchgeführten Aufnahmen in das Screening, die Zeitdauer bis zum Erreichen des maximalen Lipasewertes und alle Marker einer biliären Genese (GPT, GOT, Gamma-GT, AP, Bilirubin) eine signifikante negative Korrelation.

Tabelle 38: Spearman-Korrelation idiopathische Pankreatitis

| | Korrelationskoeffizient | Signifikanz (2-seitig) |
|--|-------------------------|------------------------|
| Screening Anzahl | -0,155 | 0,009 |
| Zeitpunkt von Lipase max. (h nach Aufnahme) | -0,167 | 0,017 |
| GOT (U/l) | -0,245 | <0,001 |
| GPT (U/l) | -0,176 | 0,004 |
| Bilirubin (mg/dl) | -0,120 | 0,044 |
| y-GT (U/l) | -0,295 | <0,001 |
| AP (U/l) | -0,263 | <0,001 |

Der klinische Verlauf unterschied sich nicht von dem der anderen Ätiologien. So konnte keine signifikant höhere Mortalität, häufigeres Auftreten von Organversagen oder Einweisungen auf eine Intensivstation festgestellt werden.

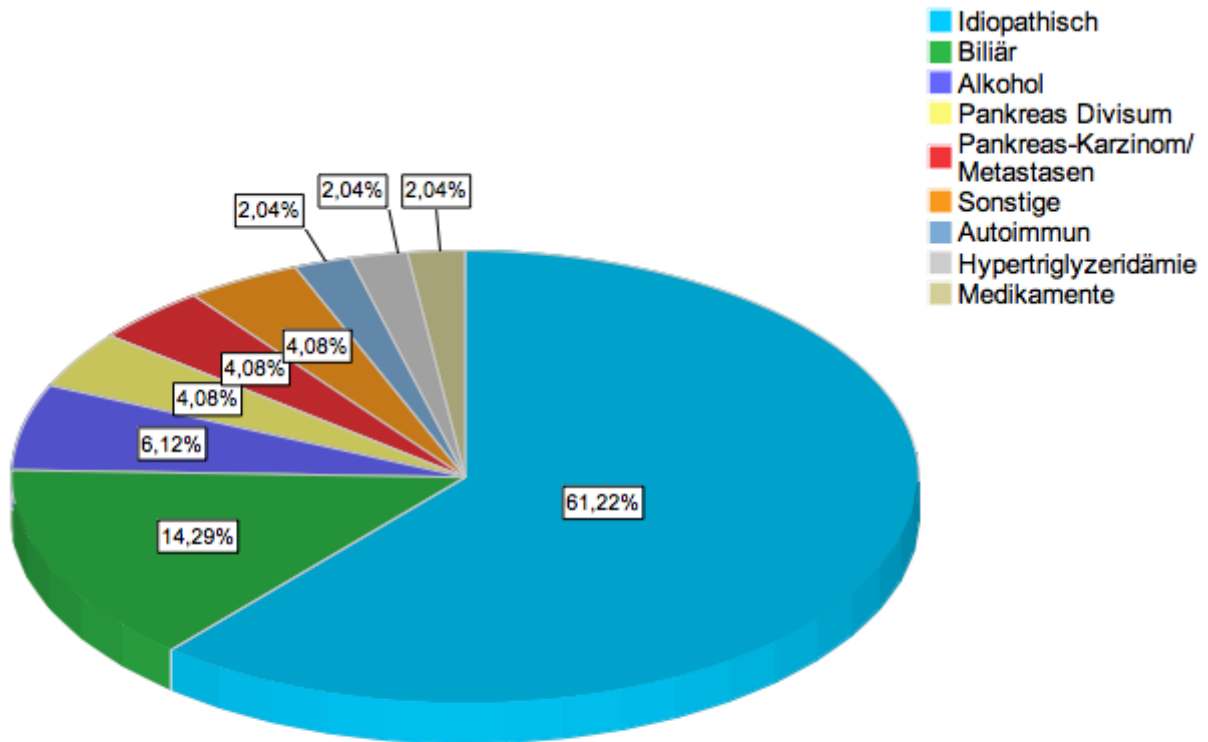
8.4 Follow-Up bei idiopathischer akuter Pankreatitis

Patienten, die mit idiopathischer akuter Pankreatitis diagnostiziert wurden, wurden nachverfolgt und konnten zum Teil entweder durch eine spätere im Klinikum rechts der Isar durchgeführte Kontrolluntersuchung, oder Untersuchungen durch andere Kliniken und niedergelassene Ärzte einer ätiologischen Gruppe zugeordnet werden. Auf diese Weise konnte bei 38,8% der Patienten (19/49) eine spezifische Ursache festgestellt werden. Den bei weiten größten Anteil hatte die biliäre, gefolgt von der alkoholinduzierten Ätiologie. 4,1% (2/49) entfielen auf Pankreaskarzinome oder Metastasen. Bei weiteren 4,1% (2/49) der Patienten wurde ein Pankreas Divisum diagnostiziert. Die restlichen kleineren Anteile entfielen auf die medikamenteninduzierte, autoimmune und durch Hypertriglyzeridämie verursachte akute Pankreatitis (Tabelle 39).

Tabelle 39: Follow-Up: Neue Diagnose bei idiopathischer Pankreatitis

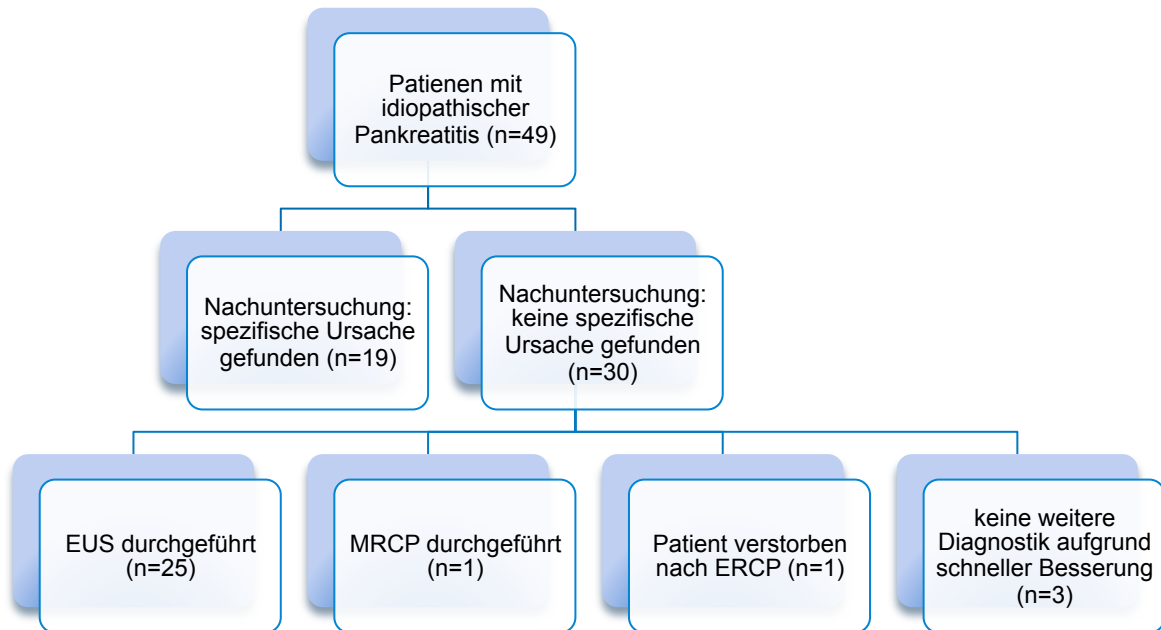
| | Häufigkeit | Prozent |
|--------------------------------|------------|---------|
| Idiopathisch | 30 | 61,2 |
| Biliär | 7 | 14,3 |
| Alkohol | 3 | 6,1 |
| Sonstige | 2 | 4,1 |
| Pankreas-Karzinom / Metastasen | 2 | 4,1 |
| Pankreas Divisum | 2 | 4,1 |
| Medikamente | 1 | 2,0 |
| Hypertriglyzeridämie | 1 | 2,0 |
| Autoimmun | 1 | 2,0 |

Abbildung 19: Verteilung der Ätiologien bei der Nachuntersuchung



Bei den verbleibenden 30 idiopathischen Pankreatitiden wurde bei 83% (25/30) ein EUS durchgeführt. 10% der Patienten (3/30) wurden nicht über die Standarduntersuchungen hinausgehend untersucht, da sich der klinische Verlauf so schnell besserte, dass sie entlassen werden konnten. In einem Fall wurde eine MRCP mit Sekretgabe und eine explorative Laparotomie durchgeführt. Ein aus einer anderen Klinik überwiesener Patient verstarb, hatte jedoch zuvor eine ERCP erhalten (Abbildung 20). Trotz dieser Untersuchungen konnte die Ätiologie nicht geklärt werden.

Abbildung 20: Durchgeführte Diagnostik bei idiopathischer Pankreatitis



IV. Diskussion

Die Doktorarbeit hatte zum Ziel eine retrospektive Analyse an einem prospektiv angelegten Datensatz von Patienten mit akuter Pankreatitis durchzuführen. Zum einen bestand das Ziel darin, die in der Praxis verwendeten klinischen Scores, Laborparameter und klinischen Parameter zu evaluieren und für verschiedene klinische Szenarien geeignete Prädiktoren zu finden, sowie systematisch die wichtigsten Parameter darzustellen.

Zudem hatte die Studie einen prospektiven Ansatz, indem Patienten mit idiopathischer akuter Pankreatitis nachverfolgt wurden.

Die Hypothese war, dass bei einem Großteil der zuvor idiopathisch diagnostizierten akuten Pankreatitiden im Verlauf eine genauere ätiologische Einordnung möglich ist und in Folge daraus sich Schlussfolgerungen für eine effizientere Diagnostik beim Erstkontakt mit den Patienten ziehen lassen.

1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Der Datensatz bestand aus 281 Patienten, von denen 63% männlich und 37% weiblich waren. Die Patienten waren im Schnitt 52,3 Jahre alt, wobei Frauen im Schnitt 4 Jahre älter waren als Männer.

182/281 Patienten (64,8%) wurden konservativ behandelt, bei 35,2% (99/281) erfolgten Interventionen.

65,7% (65/281) der Patienten erhielten eine ERCP, 21,2% (21/281) Drainagen, 13,1% (13/281) Punktionen und 9,1% (9/281) wurden cholezystektomiert.

Ein persistierendes Organversagen trat bei 5% (14/281) der Patienten auf. Mehr als die Hälfte davon (57,1%; 8/14) waren Nierenversagen. In der univariaten Analyse korrelierten mit einem persistierenden Organversagen am besten das Eiweiß gesamt, Kreatinin nach 24 h, LDH, BISAP und APACHE-II Score. Die multivariate logistische Regression befand ein Modell aus BMI, APACHE-II und

Bilirubin als das beste in der Vorhersage eines persistierenden Organversagens. Die ROC-Analyse bestätigte den APACHE-II als Score mit der größten ROC-AUC, sowie die Parameter Harnstoff, LDH und GOT.

Die Aufnahme auf eine Intensivstation war bei 14,2% (40/281) der Patienten erforderlich. Univariat hatte dabei der Ranson Score den höchsten Korrelationskoeffizienten unter den Scores, bei den Laborparametern waren dies das Eiweiß gesamt, Kalzium und LDH. Die logistische Regression befand den Ranson Score, APACHE-II Score, Kalzium und Hämatokrit als gut geeignetes Modell.

In der ROC-Analyse der Scores hatte der Ranson Score die höchste AUC. Weiterhin zeigten sich das Serum-Kalzium, Eiweiß gesamt und LDH als gute Prädiktoren.

Die Mortalität der akuten Pankreatitis lag in dieser Studie bei 4% (11/281). Univariat zeigte der BISAP Score unter den Scores die höchste Korrelation mit der Mortalität. Das CRP bei Aufnahme, Eiweiß gesamt, Kreatinin nach 24 h, LDH und Kalzium zeigten die höchsten Korrelationen unter den Laborparametern.

Die logistische Regression fand ein Modell aus APACHE-II Score, BISAP Score und Serum-Kalzium als gut geeignet zur Vorhersage der Mortalität.

In der ROC-Analyse war der APACHE-II am genauesten in der Vorhersage. Serum-Kalzium und Harnstoff hatten die größte AUC unter den Laborparameter, ebenso wie das Eiweiß gesamt.

In dieser Studie hatte die alkoholische Genese den höchsten Anteil (32,7%), gefolgt von der biliären Genese (28,8%). Auffällig hoch war auch der Anteil der Post-ERCP-Pankreatitis (7,4%). Die idiopathische Genese lag bei 17,4%.

Bei Männern überwog deutlich die alkoholische, bei Frauen die biliäre Genese.

Bei biliärer Genese korrelierte univariat das weibliche Geschlecht, höheres Alter, höherer BMI, hohe Lipasewerte, kleine Körpergröße und eine geringe Anzahl stattgefundener Pankreatitisschübe. Die logistische Regression bestätigte ein

Modell aus den unabhängigen Variablen weibliches Geschlecht, Patientenalter und Bilirubin als prädiktiv für die biliäre Genese. In der ROC-Analyse wies die ALAT die höchste AUC auf.

Die alkoholinduzierte Genese wies signifikante univariate Korrelationen mit dem männlichen Geschlecht, hohem MCV, niedrigem BMI und niedrigeren Lipasewerten auf. In der multivariaten logistischen Regression wurden diese Parameter als Prädiktoren bestätigt. In der ROC-Analyse hatte lediglich das MCV einen signifikanten p-Wert. Die Genauigkeit war jedoch schlecht.

Die idiopathische Genese trat häufiger bei Frauen auf (22,1% vs. 14,7%).

Signifikante Unterschiede im Mittelwertvergleich lagen nur für die Anzahl der bei einem Patienten durchgeführten Screening Untersuchungen (niedriger), dem Lipasewert bei Aufnahme (höher), sowie den Parametern GOT (höher), Gamma-GT (niedriger) und AP (niedriger) vor.

Im daraufhin durchgeführten Follow-Up konnten in 38,2% der Fälle eine Erklärung für die Erkrankung gefunden werden. Am häufigsten war hier die biliäre Genese, gefolgt von der alkoholinduzierten.

2 ALTER UND GESCHLECHTERVERTEILUNG

Die Geschlechterverteilung von ca. 2/3 Männern und 1/3 Frauen deckt sich mit den Beobachtungen vorangegangener Studien (Lankisch, Assmus et al. 2002, Phillip, Huber et al. 2011). Ebenso wie der Alterspeak in der 6. Lebensdekade und ein höheres Alter bei Frauen und niedrigeres bei Männern (Yadav and Lowenfels 2006).

3 SCHMERZEN

Die von den Patienten empfundenen Schmerzen waren meist sehr hoch und die Zeit vom Auftreten dieser bis zur Einlieferung ins Krankenhaus lag im Median bei 7,5 Stunden, hatte jedoch eine sehr große Variabilität. Die durchschnittlich angegebene Schmerzstärke lag mit 8 von 10 Punkten gleich wie bei Phillip et al. (Phillip, Schuster et al. 2013). Das Schmerzniveau und die Dauer bis zur Einlieferung waren jedoch weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse prädiktiv für Mortalität oder Organversagen und konnte die Ergebnisse zweier vorheriger Studien in diesem Punkt nicht bestätigen (Andersson, Andersson et al. 2011, Phillip, Schuster et al. 2013). Lediglich für die Aufnahme auf eine Intensivstation ergab sich eine positive Korrelation mit der Schmerzintensität. Grund dafür könnte der Aufnahmezeitpunkt ins Screening sein. Zum Teil erfolgte dieser nicht gleich bei der Aufnahme ins Krankenhaus, sondern erst am nächsten Tag. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten bereits eine adäquate Schmerztherapie erhalten und die Erinnerung an die Schmerzstärke könnte dadurch verzerrt worden sein.

4 ORGANVERSAGEN

Der Anteil an Patienten, die ein Organversagen entwickelten lag in dieser Studie mit 11% (31/281) erfreulicherweise niedriger als in anderen Studien, die um die 18% beobachteten (Singh, Wu et al. 2009, Chen, Ke et al. 2015). Das Auftreten eines persistierenden Organversagens war gleich häufig wie bei Singh et al. mit 5% (14/281) (Singh, Wu et al. 2009). Das Auftreten eines persistierenden Organversagens korrelierte mit hohen Kreatinin-, LDH- und niedrigen Eiweiß-Werten. LDH als Enzym, das generell Zelluntergang anzeigt ist auch bei schweren Formen der akuten Pankreatitis deutlich erhöht, was die positive Korrelation mit dem Auftreten von Organversagen erklärt. Da mehr als die Hälfte der Organversagen Nierenversagen waren lässt sich die deutliche Korrelation mit

einem erhöhten Kreatininwert erklären. Unter den Scoring Systemen hatte der APACHE-II Score ≥ 9 exzellente Genauigkeit, gefolgt vom BISAP ≥ 2 und Ranson Score ≥ 3 , die gute Werte erreichten. Aufgrund der Komponenten der jeweiligen Scores ist der APACHE-II mehr ausgerichtet auf die Vorhersage der Intensivdauer, der BISAP Score mehr auf die Immunreaktion und höheres Alter und der Ranson Score mehr auf die Vorhersage von Organversagen (Papachristou, Muddana et al. 2010). Die abweichenden Beobachtungen mit dem APACHE-II als am geeignetsten Score könnte durch das Studiendesign erklärt werden. Das Screening der Patienten für die EAGLE-Studie beinhaltete den APACHE-II Score, da ein Score über 8 Punkte Teil der Einschlusskriterien war. Dieser wurde also bei allen Patienten erhoben, wohingegen bei Patienten auf Normalstation nicht immer alle Parameter des Ranson und BISAP Scores erfasst wurden. Trotzdem erzielten auch der BISAP und Ranson Score eine gute Genauigkeit. Der Cut-Off Wert für den APACHE-II Score lag jedoch einen Punkt höher als von anderen Autoren angegeben (Banks and Freeman 2006, Papachristou, Muddana et al. 2010).

Mounzer et al. beobachteten für Harnstoff (BUN) und Kreatinin eine mit den multifaktoriellen Scoring-Systemen vergleichbare Genauigkeit (Mounzer, Langmead et al. 2012). In dieser Studie hatte BUN unter den einzelnen Laborparametern tatsächlich die besten Werte, das Kreatinin erreichte nur akzeptable Werte. Hohe Werte für die GOT und das Bilirubin waren auch Prädiktoren eines Organversagens. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die alkoholinduzierte Pankreatitis häufiger chronifiziert und diese Fälle seltener fulminante klinische Verläufe mit Organversagen haben, die Patienten mit biliärer Pankreatitis hingegen häufiger schwere Verläufe zeigen.

5 INTENSIVAUFENTHALT

Für die Aufnahme auf eine Intensivstation konnten in der Regressionsanalyse Hämatokrit und Serum-Kalzium, sowie der APACHE-II und Ranson Score als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden. Auffällig hingegen war, dass ein

niedrigerer Hämatokrit-Wert mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Intensivpflichtigkeit einherging. Patienten mit schwerer oder vermuteter schwerer Verlaufsform erhielten bereits vor und während des Zeitpunkts der ersten Blutentnahme im Krankenhaus große Mengen an Flüssigkeit. Bei den Patienten, die auf der Intensivstation lagen, handelte es sich zudem häufiger um Verlegungen aus anderen Krankenhäusern, die bereits eine Therapie mit hoher Flüssigkeitszufuhr begonnen hatten. Somit lag der bei Aufnahme in das Klinikum rechts der Isar bestimmte Hämatokrit-Wert niedriger besonders bei den schwer kranken Patienten und kann somit nicht als Prädiktor gesehen werden. Brown et al. hatten im Gegensatz dazu einen Hämatokrit von $\geq 44\%$ als prädiktiv für eine schwere Verlaufsform und Auftreten von Organversagen abgeleitet (Brown, Orav et al. 2000). Lankisch et al. fanden keine gute Genauigkeit in der Vorhersage für Organversagen und Mortalität, bestätigten jedoch den hohen negativ prädiktiven Wert des Hämatokrits (Lankisch, Mahlke et al. 2001).

Der Ranson Score war etwas genauer als der APACHE-II Score in der Vorhersage, der BISAP Score rangierte etwas hinter den beiden anderen Scores. Alle drei zeigten eine gute Genauigkeit. Die Cut-Off Werte in der ROC-Analyse lagen für den APACHE-II Score bei ≥ 8 , Ranson Score ≥ 3 und BISAP Score ≥ 2 . Der Schwellenwert beim APACHE-II von 8 bestätigt die Wahl der Einschlusskriterien für die EAGLE-Studie, für die ebenfalls ein Schwellenwert von ≥ 8 gilt und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Banks and Freeman 2006, Papachristou, Muddana et al. 2010).

Unter den Laborparametern wies nur das Serum-Kalzium eine gute Genauigkeit in der Vorhersage der Intensivpflichtigkeit auf. Blamey et al. hatten das Serum-Kalzium als prognostische Variable bei akuter Pankreatitis identifiziert. Ein Wert von ≤ 2 mmol/l wurde dabei angenommen (Blamey, Imrie et al. 1984). Dieser deckte sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Das Kalzium im Serum fällt bei akuter Pankreatitis ab, da sich Kalkseifen in den Fettgewebsnekrosen bilden, was die Prognose verschlechtert (Lankisch and Büchler 2000). Ebenfalls eine gute

Vorhersagekraft hatte der Serum-Harnstoff ≥ 26 mg/dl. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Wu et al. überein, sie fanden für einen Serum Harnstoff ≥ 25 mg/dl eine hohe Vorhersagekraft für die Mortalität. Die gute Genauigkeit des Harnstoffs wurde deshalb auch in den BISAP Score integriert (Wu, Johannes et al. 2008). Da alle Patienten in dieser Studie, die verstarben auch auf einer Intensivstation behandelt worden waren, erklärt sich die hohe Genauigkeit des Serum-Harnstoffs und des Kalziums auch für die Vorhersage der Intensivpflichtigkeit.

6 MORTALITÄT

Die Mortalität lag in dieser Studie bei 4%. Dies beinhaltete Patienten mit interstitieller und nekrotisierender Verlaufsform. Fagenholz et al. und Wu et al. gaben die Mortalität mit 2% und 1,9% an (Fagenholz, Castillo et al. 2007, Wu, Johannes et al. 2008). Banks et al. fanden bei ihrem Review Raten, die von 2% bis 9% reichten. Der Median lag bei 5% (Banks and Freeman 2006). Die niedrigere Mortalitätsrate bei Fagenholz und Wu im Vergleich zu dieser Studie lässt sich durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklären. Bei Fagenholz und Wu wurde ein großer populationsbasierter Datensatz verwendet, der einen Querschnitt aller Krankenhäuser in dieser Region darstellt. Bei dieser Studie bestand das Kollektiv aus Patienten eines Universitätskrankenhauses und Zentrums für ERCP's, beinhaltete deshalb Verlegungen schwerer Fälle von umliegenden kleineren Krankenhäusern. Somit war der Anteil der nekrotisierenden akuten Pankreatitiden höher und damit auch die Mortalität. Jedoch lag sie im Vergleich mit den Daten von Banks im normalen Rahmen. Aus der logistischen Regression gingen der APACHE-II, BISAP Score und ein niedriges Serum-Kalzium als unabhängige Prädiktoren der Mortalität hervor.

In der ROC-Analyse hatte der APACHE-II und BISAP Score bei einem Cut-Off von 9 bzw. 2 Punkten eine exzellente Genauigkeit in der Vorhersage der Mortalität. Für den Ranson Score ergaben sich gute Werte bei einem Cut-Off von 3. In dieser

Studie lag der Schwellenwert für den APACHE-II Score einen Punkt höher als bei anderen Studien (Banks and Freeman 2006, Papachristou, Muddana et al. 2010). Ebenso wie für die Vorhersage der Intensivpflichtigkeit waren auch für die Mortalität Harnstoff und Kalzium gute Prädiktoren und anderen einzelnen Parametern überlegen im direkten Vergleich. Der Cut-Off Wert von 25 mg/dl war gleich wie bei Wu et al. (Wu, Johannes et al. 2008) Beim Kalzium lag er in dieser Studie etwas niedriger bei 1,8 mmol/l. Sehr gut in der Vorhersage war auch das Eiweiß gesamt. Jedoch wurde diese Analyse separat durchgeführt, da der Parameter bei nur 80/281 Patienten bestimmt wurde. Somit lässt sich kein direkter Vergleich zu den anderen Laborparametern ziehen. Eine Erklärung für die hohe Genauigkeit des Eiweiß gesamt ist, dass bei Pankreasinsuffizienz die intestinale Resorption von Proteinen sinkt, zugleich kommt es aufgrund der Kapillarschädigung zur Exsudation mit Verlust von Proteinen in das Interstitium. Ein Eiweißmangel ist in diesem Sinne ein Anzeiger einer schweren Pankreasschädigung und dadurch auch prädiktiv für die Mortalität.

7 DIE VERSCHIEDENEN ÄTIOLOGIEN DER AKUTEN PANKREATITIS

Alkohol als Auslöser einer akuten Pankreatitis stand vor der biliären Genese an erster Stelle. Der Stellenwert dieser beiden Ätiologien variiert je nach geographischer Lage und Vorliegen von Risikofaktoren wie Übergewicht und damit einhergehender höherer Neigung zur Bildung von Gallensteinen, sowie Höhe des Alkoholkonsum. Auch der unterschiedliche Einsatz der Diagnostik ist einflussgebend. So herrscht in Großbritannien (Yadav and Lowenfels 2006), Griechenland und Italien (Gullo, Migliori et al. 2002) ein höherer Anteil der biliären Genese vor als in allen anderen europäischen Ländern, in Frankreich war eine leichte, in Ungarn eine starke Prädominanz der alkoholischen Genese festzustellen. In Deutschland fanden Gullo et al. einen sehr geringen Vorsprung der alkoholischen Ätiologie (Gullo, Migliori et al. 2002). Lankisch et al. sahen in ihrer Studie in Norddeutschland eine höhere Prävalenz der biliären Ätiologie

(Lankisch, Assmus et al. 2002). In dieser Studie wurden die Ergebnisse von Beobachtungen an einem anderen Patientenkollektiv in der gleichen geographischen Lage bezüglich der alkoholischen und biliären Ätiologie bestätigt. Auch bei Phillip et al. wurde Alkohol als die führende Ursache der akuten Pankreatitis angegeben (Phillip, Huber et al. 2011). Laut einer von der DKV durchgeführten Untersuchung liegt der Anteil von Menschen mit ungesundem Alkoholkonsum in Bayern bundesweit an zweiter Stelle mit 20,1%. Nur in Rheinland-Pfalz war der Anteil höher. In Niedersachsen und Bremen lag dieser niedriger bei 14,5% (DKV Deutsche Krankenversicherung AG 2010). Dies kann als Erklärung für die weniger häufige alkoholinduzierte Pankreatitis in Lüneburg gegenüber München dienen.

Frauen wiesen fast doppelt so häufig eine biliäre Genese auf wie Männer. Dies stimmt überein mit bisherigen Beobachtungen (Yadav and Lowenfels 2006) und ist erklärbar durch den niedrigeren Alkoholkonsum bei Frauen und das höhere Risiko zur Ausbildung von Gallensteinen (Lankisch, Assmus et al. 2001). Ebenso lag das durchschnittliche Alter fast 9 Jahre höher bei Patienten mit biliärer Genese, was sich auch mit Angaben in verschiedenen Studien deckt (Yadav and Lowenfels 2006). In der in dieser Studie durchgeführten Regressionsanalyse zeigten sich die Faktoren weibliches Geschlecht, hohes Patientenalter und hohes Bilirubin als geeignete Prädiktoren der biliären Genese. Das Modell hatte jedoch einen relativ geringen Nagelkerke-R-Quadrat-Wert von 0,234. Das bedeutet, dass nur 23% aller biliären Genesen durch dieses Modell erklärt werden konnten. Die ROC-Analyse lieferte die höchste AUC für das Enzym ALAT mit 0,752. Die Sensitivität lag jedoch nur bei 61%. Kein anderer Parameter erreichte eine bessere Genauigkeit. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der diagnostischen bildgebenden Verfahren in der Diagnosefindung wie transabdominale Abdomensonographie, EUS, MRCP und in therapeutischer Absicht die der ERCP.

Die alkoholische Genese hatte einen deutlich höheren Anteil bei Männern als bei Frauen (45,2% vs. 11,5%), die Patienten waren im Schnitt 6 Jahre älter. Dies

stimmt mit den Angaben von anderen Autoren überein (Lankisch, Assmus et al. 2001, Gullo, Migliori et al. 2002, Yadav and Lowenfels 2006). Die logistische Regression fand mehrere unabhängige Prädiktoren, die für eine alkoholische Genese sprechen. Darunter waren ein niedriges Patientenalter, männliches Geschlecht, hoher MCV, niedriger BMI und ein niedrigerer Lipasewert. Die höheren MCV-Werte sind einem chronischen Alkoholkonsum der meisten Patienten mit alkoholinduzierter akuter Pankreatitis geschuldet, der eine Makrozytose der Erythrozyten hervorruft (Koivisto, Hietala et al. 2006). Die Lipasewerte sind im Mittel niedriger bei alkoholinduzierter Pankreatitis, da diese häufig einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis darstellt und somit bereits eine Schädigung des Pankreas vorgelegen hat. Ein vorgeschädigtes Pankreas kann nicht die gleiche Menge an Lipase produzieren, was die geringer ausfallenden Mittelwerte bei der alkoholischen Ätiologie erklärt. Die ROC-Analyse fand keine guten Prädiktoren, auch das MCV erreichte nur eine schlechte Genauigkeit. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Diagnose einer alkoholinduzierten Pankreatitis nicht aufgrund aussagekräftiger Prädiktoren gestellt werden kann. Vielmehr müssen behandelnde Ärzte eine genaue Alkoholanamnese, sowie einen Ausschluss anderer Ursachen durchführen und sich auf ihre klinische Erfahrung verlassen.

Besondere Beachtung erhielt die idiopathische akute Pankreatitis. Sie hatte einen Anteil von 17,4%, wobei dieser bei Frauen einen deutlich höheren Anteil ausmachte als bei Männern (22,1% vs. 14,7%). In der Literatur werden Anteile von 10-30% an idiopathischen Fällen und gleich hohe Anteile bei Männern und Frauen angegeben (Van Brummelen, Venneman et al. 2003, Lara and Levy 2004, Yadav and Lowenfels 2006, Lee and Enns 2007). Der höhere Anteil von idiopathischen Fällen bei Frauen in diesem Kollektiv kann durch den höheren Anteil der biliären Genese bei Frauen erklärt werden. Konnte im Nachhinein eine Ursache der Pankreatitis gefunden werden, war dies in den meisten Fällen eine biliäre.

In dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes festgestellt. So war weder eine erhöhte Mortalität, noch mehr Patienten mit Organversagen oder Intensivpflichtigkeit festzustellen. Im Gegensatz dazu geben andere Studien einen höheren Anteil von Komplikationen und Mortalität an (Lee and Enns 2007, Weitz, Woitalla et al. 2015).

Ebenso kommt es bei idiopathischen akuten Pankreatitiden häufiger zu erneuten Schüben. Als Folge davon kann sich eine chronische Pankreatitis entwickeln. Deshalb wird eine besonders genaue Diagnostik bei den idiopathischen Fällen gefordert um die Erkrankung kausal behandeln zu können (Levy and Geenen 2001). In dieser Studie konnte jedoch bei den idiopathischen Fällen kein höherer Anteil von rezidivierenden Schüben festgestellt werden.

In dieser Studie lag der Anteil jedoch mit 17,4% bereits am unteren Ende, der in der Literatur angegebenen Anteile. Dies lässt sich auf gute diagnostische Möglichkeiten im Universitätsklinikum, sowie auf die richtige Anwendung dieser zurückführen. Auffällig war auch der signifikant höhere Mittelwert für die GOT. Dieser war auch noch signifikant höher, nachdem die primär und bei Nachuntersuchungen festgestellten biliären Pankreatitiden ausgeschlossen wurden. Dies legt nahe, dass eine große Anzahl der idiopathischen Fälle biliärer Genese ist, obwohl kein Steinnachweis, Nachweis von Microlithiasis oder Sludge möglich war. Der niedrigere Mittelwert für die Gamma-GT ist dadurch bedingt, dass die Vergleichsgruppe die alkoholinduzierten Fälle beinhaltet. Alkoholiker weisen chronisch erhöhte Werte der Gamma-GT auf, was die signifikant höheren Mittelwerte bei den nicht-idiopathischen Fällen erklärt.

Eine Post-ERCP Pankreatitis wiesen 7,8% (22/281) der Patienten auf. Der Anteil wird bei Nichtrisikopatienten zwischen 2% und 4% angegeben (Tenner, Baillie et al. 2013), bei einem nicht vorselektierten Patientengut mit 2% bis 9% (Freeman and Guda 2004). Der relativ hohe Anteil der Post-ERCP Pankreatitis in dieser Studie erklärt sich durch das Patientenkollektiv. Als Kollektiv eines universitären Hauses und Zentrums für ERCP-Untersuchungen, beinhaltet dieses kompliziertere

und aus anderen Kliniken zuverlegte Patienten. Somit kann schon von vornherein mit einem höheren Anteil von Post-ERCP Pankreatitiden gerechnet werden. Auffällig war jedoch der sehr viel höhere Anteil bei Frauen. Dieser war zweieinhalbmal so hoch wie bei Männern mit 12,5% (13/104) vs. 5,1% (9/177). Bei Frauen war jedoch auch die biliäre Ätiologie doppelt so häufig wie bei Männern (41,3% vs. 21,5%), was auch das absolut gesehene häufigere Auftreten von Post-ERCP Pankreatitiden erklärt.

8 NACHUNTERSUCHUNG DER IDIOPATHISCHEN FÄLLE

Ausgehend von dem bereits niedrigen Anteil von 17,4% (49/281) an idiopathischen Fällen wurde prospektiv evaluiert, ob bei Patienten die primär als idiopathisch eingestuft wurden zu einem späteren Zeitpunkt eine Ursache der Pankreatitis gefunden werden konnte. Bei 38,8% (19/49) dieser Patienten gelang dies. In 14,3% der idiopathischen Fälle (8/49) konnte eine biliäre Ursache gefunden werden, 6,1% wurden auf Alkohol zurückgeführt (3/49). Bei jeweils 4,1% (2/49) wurde ein Pankreaskarzinom oder ein Pankreas divisum festgestellt.

Jeweils ein Patient (2%) hatte eine medikamenteninduzierte, durch Hypertriglyzeridämie verursachte oder autoimmune Pankreatitis. In 61,2% (30/49) konnte keine Ursache gefunden werden. Somit reduzierte sich der Anteil der idiopathischen Fälle auf 10,7 Prozent, was den niedrigsten in der Literatur zu findenden Anteilen entspricht (Lee and Enns 2007). Die Reduktion der idiopathischen Genese fiel nicht so stark aus wie in anderen Studien angegeben. Coyle et al. konnten durch den Einsatz von EUS, SOM und ERCP den Anteil in ihrem Kollektiv um 70% reduzieren (Coyle, Pineau et al. 2002), Kaw et al. fanden in einer ähnlichen Studie mit Hilfe von ERCP, SOM und Steinanalyse in 79% der Fälle eine Ursache (Kaw and Brodmerkel 2002). Der interventionelle Charakter dieser Studien erklärt die sehr hoch ausfallenden Anteile an Patienten, bei denen eine Ursache gefunden werden konnte.

In dieser Studie hatte die idiopathische akute Pankreatitis bereits primär einen relativ geringen Anteil, was die weniger starke Reduktion erklärt.

Bei Frauen sank dieser von 22,1% auf 18,3% (19/104). Bei Männern konnte die Anzahl an Fällen ungeklärter Ursache mehr als halbiert werden und sank von 14,7% auf 6,2% (11/177).

Der höhere Anteil bei Frauen, sowie die auch noch nach Abzug der sekundär als biliär klassifizierten Patienten bestehenden signifikant höheren Mittelwerte der GOT weisen darauf hin, dass ein Großteil der Patienten, die auch nach dem Follow-Up als idiopathisch eingestuft wurden eine biliäre Ursache aufweisen. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob die diagnostischen Mittel bei allen idiopathischen Patienten ausgeschöpft wurden. Von den 30 Patienten deren Ätiologie nicht geklärt werden konnte, erhielten alle zusätzlich zu Anamnese, klinischer Untersuchung und Laboruntersuchungen eine transabdominale Sonographie. 83% (25/30) erhielten zusätzlich ein EUS. Bei 10% der Patienten (3/30) wurde kein EUS durchgeführt, da sie aufgrund schneller klinischer Besserung entlassen werden konnten. Ein Patient erhielt eine MRCP mit Sekretin, zudem wurde eine explorative Laparotomie durchgeführt. Ein Patient verstarb, jedoch war zuvor eine ERCP durchgeführt worden. In den Untersuchungen konnte kein Steinnachweis oder Nachweis von Microlithiasis oder Sludge erbracht werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei allen Patienten eine adäquate Diagnostik erfolgte. Der Verbleib von 10,7% idiopathischen Fällen lässt sich somit nicht auf einen zu geringen oder falschen Einsatz der Diagnostik zurückzuführen. Die EUS ist das Mittel der Wahl in der Diagnose einer biliären Genese und erreicht hierbei eine sehr hohe Genauigkeit mit einer Sensitivität von ca. 90% und Spezifität von ca. 95% (Garrow, Miller et al. 2007). Sie wurde bei fast allen ungeklärten Fällen in dieser Studie angewandt.

V. Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis ist ein Krankheitsbild mit steigender Inzidenz und hoher klinischer Relevanz (Yadav and Lowenfels 2006). Da die Mortalität bei den verschiedenen Verlaufsformen stark variiert, ist es von großer Bedeutung Prädiktoren für schwere Komplikationen und Mortalität der Patienten zu haben. Zudem wurde gezeigt, dass verschiedene Ätiologien mit verschiedenen Outcomes assoziiert sind. Es wurde beschrieben, dass vor allem die idiopathische akute Pankreatitis mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Lee and Enns 2007, Weitz, Weitalla et al. 2015). Verschiedene Studien fanden verschieden hohe Anteile der idiopathischen Genese.

Ziel dieser Studie war zum einen verschiedene klinische Scores, klinische und laborchemische Parameter auf die Eignung zur Vorhersage von Mortalität, Intensivpflichtigkeit, Organversagen und der Einordnung zur alkoholinduzierten und biliären Genese zu überprüfen. Die Analyse bestand aus einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten.

Zum anderen wurde in einem prospektiven Ansatz untersucht, ob im Nachhinein bei Patienten mit idiopathischer akuter Pankreatitis eine Ursache gefunden werden konnte und wie die Diagnostik bei den verbleibenden idiopathischen Fällen angewandt wurde.

Für die Vorhersage der Mortalität wies der APACHE-II Score eine hohe Genauigkeit auf, unter den einzelnen Parametern war der Harnstoffwert der beste Prädiktor. Die Aufnahme auf eine Intensivstation konnte der Ranson Score am besten vorhersagen zusammen mit den Parametern Serum-Kalzium und Serum-Harnstoff.

Bei der Prädiktion der Mortalität schnitten APACHE-II und BISAP besser ab als der Ranson Score und erreichten eine exzellente Vorhersagegüte. Das Serum-Kalzium, Harnstoff und Eiweiß gesamt erreichten gute Werte.

Die Verteilung der alkoholischen und biliären Ätiologie glich in dieser Studie den zuvor in Deutschland durchgeführten Untersuchungen.

In den durchgeführten Analysen konnten jedoch nur ein geringer Teil der Patienten aufgrund von statistischen Modellen den beiden Gruppen zugeordnet werden.

Die Post-ERCP Pankreatitis wies in diesem Kollektiv einen relevanten Anteil von 7,8% auf.

Der Anteil der idiopathischen akuten Pankreatitis war bereits primär gering. Aus der Nachverfolgung der Patienten ergab sich, dass bei vielen eine Ätiologie zu einem späteren Zeitpunkt gefunden werden konnte. Am häufigsten war hierbei eine biliäre Genese, gefolgt von Alkoholabusus. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer genauen Diagnostik um den Anteil der Patienten mit ungeklärter Ursache zu senken.

Weiterhin wurde untersucht, ob Patienten deren Ätiologie auch sekundär nicht geklärt werden konnte eine korrekte Diagnostik besonders im Hinblick auf eine biliäre Ursache erhalten hatten. Bei allen Patienten wurde eine adäquate Diagnostik angewandt. In den meisten Fällen war dies der EUS.

Schlussfolgernd daraus sollte die Primärdiagnostik bei akuter Pankreatitis verbessert werden, da sich in einem Großteil der Fälle bei genauerer Untersuchung eine Ursache finden lässt. Dies beinhaltet vor allem eine genaue Alkohol- und Medikamentenanamnese, Versuch eines Nachweises einer biliären Genese durch Abdomensonographie, EUS und MRCP, sowie die Testung auf genetische Ursachen. Die MRCP sollte auch bei Verdacht auf bestehende Pankreasganganomalien eingesetzt werden. Weiterhin sollte auch an eine maligne Ursache der Pankreatitis gedacht werden. Dies könnte in der Zukunft die Diagnostik und das Outcome bei akuter Pankreatitis verbessern.

Bibliographie

Andersson, B., R. Andersson, M. Ohlsson and J. Nilsson (2011). "Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks." Pancreatology **11**(3): 328-335.

Apte, M. V., R. C. Pirola and J. S. Wilson (2010). "Mechanisms of alcoholic pancreatitis." J Gastroenterol Hepatol **25**(12): 1816-1826.

Apte, M. V., J. S. Wilson, M. A. Korsten, G. W. McCaughan, P. S. Haber and R. C. Pirola (1995). "Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes." Gut **36**(2): 287-293.

Arvanitakis, M., M. Delhaye, V. De Maertelaere, M. Bali, C. Winant, E. Coppens, J. Jeanmart, M. Zalcmann, D. Van Gansbeke, J. Deviere and C. Matos (2004). "Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis." Gastroenterology **126**(3): 715-723.

Bai, Y., J. Gao, D. W. Zou and Z. S. Li (2010). "Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update." Am J Gastroenterol **105**(3): 705-707.

Balthazar, E. J., D. L. Robinson, A. J. Megibow and J. H. Ranson (1990). "Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis." Radiology **174**(2): 331-336.

Banks, P. A., T. L. Bollen, C. Dervenis, H. G. Gooszen, C. D. Johnson, M. G. Sarr, G. G. Tsiotos, S. S. Vege and G. Acute Pancreatitis Classification Working (2013). "Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus." Gut **62**(1): 102-111.

Banks, P. A. and M. L. Freeman (2006). "Practice guidelines in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **101**(10): 2379-2400.

Blamey, S. L., C. W. Imrie, J. O'Neill, W. H. Gilmour and D. C. Carter (1984). "Prognostic factors in acute pancreatitis." Gut **25**(12): 1340-1346.

Blum, T., P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels and P. G. Lankisch (2001). "Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction." Pancreatology **1**(3): 237-241.

Bollen, T. L., V. K. Singh, R. Maurer, K. Repas, H. W. van Es, P. A. Banks and K. J. Mortele (2011). "Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis." AJR Am J Roentgenol **197**(2): 386-392.

Bollen, T. L., V. K. Singh, R. Maurer, K. Repas, H. W. van Es, P. A. Banks and K. J. Mortele (2012). "A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **107**(4): 612-619.

Bollen, T. L., H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, M. S. van Leeuwen, K. D. Horvath, P. C. Freeny, H. G. Gooszen and G. Dutch Acute Pancreatitis Study (2008). "The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited." Br J Surg **95**(1): 6-21.

Bradley, E. L., 3rd (1993). "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**(5): 586-590.

Brown, A., J. D. Baillargeon, M. D. Hughes and P. A. Banks (2002). "Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis?" Pancreatology **2**(2): 104-107.

Brown, A., J. Orav and P. A. Banks (2000). "Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis." Pancreas **20**(4): 367-372.

Chen, C. C., S. S. Wang, F. Y. Lee, F. Y. Chang and S. D. Lee (1999). "Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **94**(1): 213-218.

Chen, Y., L. Ke, Z. Tong, W. Li and J. Li (2015). "Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study." Medicine (Baltimore) **94**(13): e638.

Chopra, K. B., R. A. Peters, P. A. O'Toole, S. G. Williams, A. E. Gimson, M. G. Lombard and D. Westaby (1996). "Randomised study of endoscopic biliary endoprosthesis versus duct clearance for bileduct stones in high-risk patients." Lancet **348**(9030): 791-793.

Chung, K. M. and S. S. Chuang (2011). "Cullen and Grey Turner signs in idiopathic perirenal hemorrhage." CMAJ **183**(16): E1221.

Coyle, W. J., B. C. Pineau, P. R. Tarnasky, W. L. Knapple, L. Aabakken, B. J. Hoffman, J. T. Cunningham, R. H. Hawes and P. B. Cotton (2002). "Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound." Endoscopy **34**(8): 617-623.

De Waele, B., T. Peterson, L. Smekens and G. Willems (1997). "Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study." Surg Laparosc Endosc **7**(3): 248-250.

De-Madaria, E., G. Soler-Sala, J. Sanchez-Paya, I. Lopez-Font, J. Martinez, L. Gomez-Escolar, L. Sempere, C. Sanchez-Fortun and M. Perez-Mateo (2011). "Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study." Am J Gastroenterol **106**(10): 1843-1850.

Demirag, A., C. M. Pastor, P. Morel, C. Jean-Christophe, A. W. Sielenkamper, N. Guvener, G. Mai, T. Berney, J. L. Frossard and L. H. Buhler (2006). "Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis." World J Gastroenterol **12**(6): 915-920.

Dickson, A. P. and C. W. Imrie (1984). "The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis." Surg Gynecol Obstet **159**(4): 343-347.

DKV Deutsche Krankenversicherung AG. (2010). "DKV-Report „Wie gesund lebt Deutschland?“." Retrieved 15 Jul, 2015.

Fagenholz, P. J., C. F. Castillo, N. S. Harris, A. J. Pelletier and C. A. Camargo, Jr. (2007). "Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003." Ann Epidemiol **17**(7): 491-497.

Fagenholz, P. J., C. Fernandez-del Castillo, N. S. Harris, A. J. Pelletier and C. A. Camargo, Jr. (2007). "National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis, 1993-2003." BMC Emerg Med **7**: 1.

Folsch, U. R., R. Nitsche, R. Ludtke, R. A. Hilgers and W. Creutzfeldt (1997). "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**(4): 237-242.

Forsmark, C. E., J. Baillie, A. G. A. I. C. Practice, C. Economics and A. G. A. I. G. Board (2007). "AGA Institute technical review on acute pancreatitis." Gastroenterology **132**(5): 2022-2044.

Freeman, M. L. and N. M. Guda (2004). "Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review." Gastrointest Endosc **59**(7): 845-864.

Frossard, J. L., M. L. Steer and C. M. Pastor (2008). "Acute pancreatitis." Lancet **371**(9607): 143-152.

Garg, P. K., K. Madan, G. K. Pande, S. Khanna, G. Sathyanarayan, N. P. Bohidar and R. K. Tandon (2005). "Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(2): 159-166.

Garrow, D., S. Miller, D. Sinha, J. Conway, B. J. Hoffman, R. H. Hawes and J. Romagnuolo (2007). "Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction." Clin Gastroenterol Hepatol **5**(5): 616-623.

Gullo, L., M. Migliori, A. Olah, G. Farkas, P. Levy, C. Arvanitakis, P. Lankisch and H. Beger (2002). "Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality." Pancreas **24**(3): 223-227.

Gumaste, V. V., N. Roditis, D. Mehta and P. B. Dave (1993). "Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **88**(12): 2051-2055.

Gupta, R., K. Patel, P. C. Calder, P. Yaqoob, J. N. Primrose and C. D. Johnson (2003). "A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6)." Pancreatology **3**(5): 406-413.

Gurleyik, G., S. Emir, G. Kilicoglu, A. Arman and A. Saglam (2005). "Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis." JOP **6**(6): 562-567.

Harris, S. and H. V. Naina (2008). "Cullen's sign revisited." Am J Med **121**(8): 682-683.

Hegyi, P., S. Pandol, V. Venglovecz and Z. Rakonczay, Jr. (2011). "The acinar-ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis." Gut **60**(4): 544-552.

Huber, W., A. Umgelter, W. Reindl, M. Franzen, C. Schmidt, S. von Delius, F. Geisler, F. Eckel, R. Fritsch, J. Siveke, B. Henschel and R. M. Schmid (2008). "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**(8): 2348-2354.

Jiang, K., W. Huang, X. N. Yang and Q. Xia (2012). "Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis." World J Gastroenterol **18**(3): 279-284.

- Kaw, M. and G. J. Brodmerkel, Jr. (2002). "ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis." Gastrointest Endosc **55**(2): 157-162.
- Khanna, A. K., S. Meher, S. Prakash, S. K. Tiwary, U. Singh, A. Srivastava and V. K. Dixit (2013). "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**: 367581.
- Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**(10): 818-829.
- Knaus, W. A., J. E. Zimmerman, D. P. Wagner, E. A. Draper and D. E. Lawrence (1981). "APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system." Crit Care Med **9**(8): 591-597.
- Koivisto, H., J. Hietala, P. Anttila, S. Parkkila and O. Niemela (2006). "Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications." J Lab Clin Med **147**(4): 191-196.
- Lankisch, P. G., C. Assmus, D. Lehnick, P. Maisonneuve and A. B. Lowenfels (2001). "Acute pancreatitis: does gender matter?" Dig Dis Sci **46**(11): 2470-2474.
- Lankisch, P. G., C. Assmus, P. Maisonneuve and A. B. Lowenfels (2002). "Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population." Pancreatology **2**(5): 469-477.
- Lankisch, P. G., T. Blum, A. Bruns, M. Droge, G. Brinkmann, K. Struckmann, M. Nauck, P. Maisonneuve and A. B. Lowenfels (2001). "Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value?" Pancreatology **1**(3): 224-229.
- Lankisch, P. G. and M. W. Büchler (2000). "Akute Pankreatitis - Update: Diagnostik und Therapie 2000." Dtsch Arztebl International **97**(31-32): 2106-.

Lankisch, P. G., R. Mahlke, T. Blum, A. Bruns, D. Bruns, P. Maisonneuve and A. B. Lowenfels (2001). "Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal." Am J Gastroenterol **96**(7): 2081-2085.

Lankisch, P. G., B. Warnecke, D. Bruns, H. M. Werner, F. Grossmann, K. Struckmann, G. Brinkmann, P. Maisonneuve and A. B. Lowenfels (2002). "The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital." Pancreas **24**(3): 217-222.

Lara, L. F. and M. J. Levy (2004). "Idiopathic recurrent acute pancreatitis." MedGenMed **6**(4): 10.

Larvin, M. (1997). "Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis." Eur J Gastroenterol Hepatol **9**(2): 122-130.

Larvin, M. and M. J. McMahon (1989). "APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis." Lancet **2**(8656): 201-205.

Lee, J. K. and R. Enns (2007). "Review of idiopathic pancreatitis." World J Gastroenterol **13**(47): 6296-6313.

Levy, M. J. and J. E. Geenen (2001). "Idiopathic acute recurrent pancreatitis." Am J Gastroenterol **96**(9): 2540-2555.

Li, J., G. J. Xue, Y. L. Liu, M. A. Javed, X. L. Zhao, M. H. Wan, G. Y. Chen, K. Altaf, W. Huang and W. F. Tang (2013). "Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis." Pancreas **42**(1): 88-91.

Lindkvist, B., S. Appelros, J. Manjer and A. Borgstrom (2004). "Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase?" Clin Gastroenterol Hepatol **2**(9): 831-837.

London, N. J., T. Leese, J. M. Lavelle, K. Miles, K. P. West, D. F. Watkin and D. P. Fossard (1991). "Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study." Br J Surg **78**(12): 1452-1456.

Maxton, D. G., D. E. Tweedle and D. F. Martin (1995). "Retained common bile duct stones after endoscopic sphincterotomy: temporary and longterm treatment with biliary stenting." Gut **36**(3): 446-449.

Mofidi, R., A. C. Lee, K. K. Madhavan, O. J. Garden and R. W. Parks (2007). "Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis." World J Surg **31**(10): 2002-2007.

Mooren, F., V. Hlouschek, T. Finkes, S. Turi, I. A. Weber, J. Singh, W. Domschke, J. Schneckeburger, B. Kruger and M. M. Lerch (2003). "Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction." J Biol Chem **278**(11): 9361-9369.

Moretti, A., C. Papi, A. Aratari, V. Festa, M. Tanga, M. Koch and L. Capurso (2008). "Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials." Dig Liver Dis **40**(5): 379-385.

Mortele, K. J., W. Wiesner, L. Intriere, S. Shankar, K. H. Zou, B. N. Kalantari, A. Perez, E. vanSonnenberg, P. R. Ros, P. A. Banks and S. G. Silverman (2004). "A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome." AJR Am J Roentgenol **183**(5): 1261-1265.

Mounzer, R., C. J. Langmead, B. U. Wu, A. C. Evans, F. Bishehsari, V. Muddana, V. K. Singh, A. Slivka, D. C. Whitcomb, D. Yadav, P. A. Banks and G. I. Papachristou (2012). "Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis." Gastroenterology **142**(7): 1476-1482; quiz e1415-1476.

Papachristou, G. I., V. Muddana, D. Yadav, M. O'Connell, M. K. Sanders, A. Slivka and D. C. Whitcomb (2010). "Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **105**(2): 435-441; quiz 442.

- Peery, A. F., E. S. Dellon, J. Lund, S. D. Crockett, C. E. McGowan, W. J. Bulsiewicz, L. M. Gangarosa, M. T. Thiny, K. Stizenberg, D. R. Morgan, Y. Ringel, H. P. Kim, M. D. Dibonaventura, C. F. Carroll, J. K. Allen, S. F. Cook, R. S. Sandler, M. D. Kappelman and N. J. Shaheen (2012). "Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update." Gastroenterology **143**(5): 1179-1187 e1171-1173.
- Perez, A., E. E. Whang, D. C. Brooks, F. D. Moore, Jr., M. D. Hughes, G. T. Sica, M. J. Zinner, S. W. Ashley and P. A. Banks (2002). "Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis?" Pancreas **25**(3): 229-233.
- Petrov, M. S., M. V. Kukosh and N. V. Emelyanov (2006). "A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition." Dig Surg **23**(5-6): 336-344; discussion 344-335.
- Petrov, M. S., S. Shanbhag, M. Chakraborty, A. R. Phillips and J. A. Windsor (2010). "Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis." Gastroenterology **139**(3): 813-820.
- Petrov, M. S., H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, G. J. van der Heijden, K. J. van Erpecum and H. G. Gooszen (2008). "Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials." Ann Surg **247**(2): 250-257.
- Phillip, V., W. Huber, F. Hagemes, S. Lorenz, U. Matheis, S. Preinfalk, T. Schuster, F. Lippl, B. Saugel and R. M. Schmid (2011). "Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(11): 995-1000 e1003.

- Phillip, V., T. Schuster, F. Hagemes, S. Lorenz, U. Matheis, S. Preinfalk, F. Lippl, B. Saugel, R. M. Schmid and W. Huber (2013). "Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis." Pancreas **42**(4): 647-654.
- Ranson, J. H., K. M. Rifkind, D. F. Roses, S. D. Fink, K. Eng and F. C. Spencer (1974). "Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis." Surg Gynecol Obstet **139**(1): 69-81.
- Raraty, M. G., C. M. Halloran, S. Dodd, P. Ghaneh, S. Connor, J. Evans, R. Sutton and J. P. Neoptolemos (2010). "Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach." Ann Surg **251**(5): 787-793.
- Richards, E. R., S. I. Kabir, C. E. McNaught and J. MacFie (2013). "Effect of thoracic epidural anaesthesia on splanchnic blood flow." Br J Surg **100**(3): 316-321.
- Runzi, M., W. Niebel, H. Goebell, G. Gerken and P. Layer (2005). "Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses." Pancreas **30**(3): 195-199.
- Satoh, K., T. Shimosegawa, A. Masamune, M. Hirota, K. Kikuta, Y. Kihara, S. Kuriyama, I. Tsuji, A. Satoh, S. Hamada and P. Research Committee of Intractable Diseases of the (2011). "Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan." Pancreas **40**(4): 503-507.
- Seewald, S., T. L. Ang, K. C. Teng and N. Soehendra (2009). "EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis." Dig Endosc **21 Suppl 1**: S61-65.
- Seno, T., H. Harada, K. Ochi, J. Tanaka, S. Matsumoto, R. Choudhury, T. Mizushima, K. Tsuboi and M. Ishida (1995). "Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction." Am J Gastroenterol **90**(11): 2002-2005.

Singh, V. K., T. L. Bollen, B. U. Wu, K. Repas, R. Maurer, S. Yu, K. J. Morteale, D. L. Conwell and P. A. Banks (2011). "An assessment of the severity of interstitial pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(12): 1098-1103.

Singh, V. K., B. U. Wu, T. L. Bollen, K. Repas, R. Maurer, R. S. Johannes, K. J. Morteale, D. L. Conwell and P. A. Banks (2009). "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**(4): 966-971.

Spanier, B. W., M. G. Dijkgraaf and M. J. Bruno (2008). "Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update." Best Pract Res Clin Gastroenterol **22**(1): 45-63.

Spanier, B. W., Y. Nio, R. W. van der Hulst, H. A. Tuynman, M. G. Dijkgraaf and M. J. Bruno (2010). "Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study." Pancreatology **10**(2-3): 222-228.

Teich, N., A. Aghdassi, J. Fischer, B. Walz, K. Caca, T. Wallochny, A. von Aretin, G. von Boyen, S. Gopel, J. Ockenga, A. Leodolter, J. Ruddel, E. Weber, J. Mayerle, M. M. Lerch, J. Mossner and I. Schiefke (2010). "Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial." Pancreas **39**(7): 1088-1092.

Tenner, S., J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege and G. American College of (2013). "American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **108**(9): 1400-1415; 1416.

Tenner, S., H. Dubner and W. Steinberg (1994). "Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis." Am J Gastroenterol **89**(10): 1863-1866.

Thevenot, A., B. Bournet, P. Otal, G. Canevet, J. Moreau and L. Buscail (2013). "Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis." Dig Dis Sci **58**(8): 2361-2368.

Thompson, D. R. (2001). "Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis." Am J Gastroenterol **96**(4): 1266-1272.

Trepte, C. J., K. A. Bachmann, J. H. Stork, T. J. Friedheim, A. Hinsch, M. S. Goepfert, O. Mann, J. R. Izbicki, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2013). "The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis." Intensive Care Med **39**(4): 717-726.

Van Brummelen, S. E., N. G. Venneman, K. J. van Erpecum and G. P. Van Berge-Henegouwen (2003). "Acute idiopathic pancreatitis: does it really exist or is it a myth?" Scand J Gastroenterol Suppl(239): 117-122.

Varadarajulu, S., T. L. Lopes, C. M. Wilcox, E. R. Drelichman, M. L. Kilgore and J. D. Christein (2008). "EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts." Gastrointest Endosc **68**(4): 649-655.

Wall, I., N. Badalov, R. Baradarian, K. Iswara, J. J. Li and S. Tenner (2011). "Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration." Pancreas **40**(4): 547-550.

Warndorf, M. G., J. T. Kurtzman, M. J. Bartel, M. Cox, T. Mackenzie, S. Robinson, P. R. Burchard, S. R. Gordon and T. B. Gardner (2011). "Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(8): 705-709.

Weitz, G., J. Woitalla, P. Wellhoner, K. Schmidt, J. Buning and K. Fellermann (2015). "Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes." JOP **16**(2): 171-175.

Whitcomb, D. C. (2006). "Clinical practice. Acute pancreatitis." N Engl J Med **354**(20): 2142-2150.

Wilson, C., A. Heads, A. Shenkin and C. W. Imrie (1989). "C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis." Br J Surg **76**(2): 177-181.

Winslet, M., C. Hall, N. J. London and J. P. Neoptolemos (1992). "Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis." Gut **33**(7): 982-986.

Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013). "IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis." Pancreatology **13**(4 Suppl 2): e1-15.

Wu, B. U., O. J. Bakker, G. I. Papachristou, M. G. Besselink, K. Repas, H. C. van Santvoort, V. Muddana, V. K. Singh, D. C. Whitcomb, H. G. Gooszen and P. A. Banks (2011). "Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study." Arch Intern Med **171**(7): 669-676.

Wu, B. U. and P. A. Banks (2013). "Clinical management of patients with acute pancreatitis." Gastroenterology **144**(6): 1272-1281.

Wu, B. U., J. Q. Hwang, T. H. Gardner, K. Repas, R. Delee, S. Yu, B. Smith, P. A. Banks and D. L. Conwell (2011). "Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(8): 710-717 e711.

Wu, B. U., R. S. Johannes, S. Kurtz and P. A. Banks (2008). "The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis." Gastroenterology **135**(3): 816-820.

Wu, B. U., R. S. Johannes, X. Sun, D. L. Conwell and P. A. Banks (2009). "Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis." Gastroenterology **137**(1): 129-135.

Wu, B. U., R. S. Johannes, X. Sun, Y. Tabak, D. L. Conwell and P. A. Banks (2008). "The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study." Gut **57**(12): 1698-1703.

Yadav, D., N. Agarwal and C. S. Pitchumoni (2002). "A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **97**(6): 1309-1318.

Yadav, D. and A. B. Lowenfels (2006). "Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review." Pancreas **33**(4): 323-330.

Yadav, D. and A. B. Lowenfels (2013). "The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer." Gastroenterology **144**(6): 1252-1261.

Yadav, D., M. O'Connell and G. I. Papachristou (2012). "Natural history following the first attack of acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **107**(7): 1096-1103.

Yadav, J., S. K. Yadav, S. Kumar, R. G. Baxla, D. K. Sinha, P. Bodra, R. C. Besra, B. M. Baski, O. Prakash and A. Anand (2015). "Predicting morbidity and mortality in acute pancreatitis in an Indian population: a comparative study of the BISAP score, Ranson's score and CT severity index." Gastroenterol Rep (Oxf).

Yeung, Y. P., B. Y. Lam and A. W. Yip (2006). "APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis." Hepatobiliary Pancreat Dis Int **5**(2): 294-299.

Yi, F., L. Ge, J. Zhao, Y. Lei, F. Zhou, Z. Chen, Y. Zhu and B. Xia (2012). "Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis." Intern Med **51**(6): 523-530.

Youden, W. J. (1950). "Index for rating diagnostic tests." Cancer **3**(1): 32-35.

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: ALTE UND ÜBERARBEITETE ATLANTA-KLASSIFIKATION (BANKS, BOLLEN ET AL. 2013)..... | 5 |
| TABELLE 2: MODIFIZIERTER MARSHALL SCORE NACH (BANKS, BOLLEN ET AL. 2013)..... | 7 |
| TABELLE 3: ÄTIOLOGIEN DER AKUTEN PANKREATITIS | 10 |
| TABELLE 4: RANSON SCORE (RANSON, RIFKIND ET AL. 1974)..... | 22 |
| TABELLE 5: BISAP SCORE NACH (WU, JOHANNES ET AL. 2008) | 23 |
| TABELLE 6: CT-SEVERITY INDEX NACH (BALTHAZAR, ROBINSON ET AL. 1990)..... | 25 |
| TABELLE 7: PARAMETER | 34 |
| TABELLE 8: GESCHLECHTERVERTEILUNG | 38 |
| TABELLE 9: PATIENTENMERKMALE | 39 |
| TABELLE 10: GESCHLECHTERVERTEILUNG FÜR BMI UND ALTER..... | 40 |
| TABELLE 11: LABORWERTE | 45 |
| TABELLE 12: KLINISCHE SCORES | 46 |
| TABELLE 13: PLEURAERGÜSSE (RÖNTGEN-THORAX)..... | 47 |
| TABELLE 14: DURCHGEFÜHRTE INTERVENTIONEN..... | 47 |
| TABELLE 15: WIEDERAUFNAHME DER PATIENTEN | 48 |
| TABELLE 16: ART DES ORGANVERSAGENS | 49 |
| TABELLE 17: MITTELWERTVERGLEICHE PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 51 |

| | |
|--|----|
| TABELLE 18: SPEARMAN-KORRELATION PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 53 |
| TABELLE 19: LOGISTISCHE REGRESSION PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 54 |
| TABELLE 20: INTENSIVAUFWENTHALT | 58 |
| TABELLE 21: MITTELWERTVERGLEICHE INTENSIVAUFWENTHALT | 59 |
| TABELLE 22: SPEARMAN-KORRELATION INTENSIVAUFWENTHALT | 61 |
| TABELLE 23: LOGISTISCHE REGRESSION INTENSIVAUFWENTHALT | 62 |
| TABELLE 24: DAUER DES INTENSIVAUFWENTHALTS | 65 |
| TABELLE 25: MITTELWERTVERGLEICHE MORTALITÄT | 66 |
| TABELLE 26: SPEARMAN-KORRELATION MORTALITÄT | 68 |
| TABELLE 27: LOGISTISCHE REGRESSION MORTALITÄT | 69 |
| TABELLE 28: HÄUFIGKEIT UND PROZENTUALE VERTEILUNG DER ÄTIOLOGIEN | 73 |
| TABELLE 29: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ÄTIOLOGIEN PRO GESCHLECHT | 76 |
| TABELLE 30: MITTELWERTVERGLEICHE BILIÄRE PANKREATITIS | 78 |
| TABELLE 31: SPEARMAN-KORRELATION BILIÄRE GENESE | 79 |
| TABELLE 32: LOGISTISCHE REGRESSION BILIÄRE GENESE | 80 |
| TABELLE 33: MITTELWERTVERGLEICHE ALKOHOLINDUZIERTER PANKREATITIS | 82 |
| TABELLE 34: SPEARMAN-KORRELATION ALKOHOLINDUZIERTER PANKREATITIS | 84 |
| TABELLE 35: LOGISTISCHE REGRESSION ALKOHOLINDUZIERTER GENESE | 85 |
| TABELLE 36: MITTELWERTVERGLEICHE IDIOPATHISCHE PANKREATITIS | 87 |

| | |
|--|----|
| TABELLE 37: MITTELWERTVERGLEICHE IDIOPATHISCHE VS. SONSTIGE PANKREATITIS (OHNE BILIÄRE) | 88 |
| TABELLE 38: SPEARMAN-KORRELATION IDIOPATHISCHE PANKREATITIS | 89 |
| TABELLE 39: FOLLOW-UP: NEUE DIAGNOSE BEI IDIOPATHISCHER PANKREATITIS | 90 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1: ANGEGEBENE SCHMERZEN | 41 |
| ABBILDUNG 2: ZEIT VON SCHMERZBEGINN BIS AUFNAHME KRANKENHAUS IN TAGEN | 42 |
| ABBILDUNG 3: ZEIT VON SCHMERZBEGINN BIS AUFNAHME KRANKENHAUS 0-100 H..... | 43 |
| ABBILDUNG 4: PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 50 |
| ABBILDUNG 5: ROC-ANALYSE SCORES PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN..... | 55 |
| ABBILDUNG 6: ROC-ANALYSE LABORPARAMETER PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 56 |
| ABBILDUNG 7: ROC-ANALYSE LABORPARAMETER/BMI PERSISTIERENDES ORGANVERSAGEN | 57 |
| ABBILDUNG 8: ROC-ANALYSE KLINISCHE SCORES INTENSIVAUFENTHALT | 63 |
| ABBILDUNG 9: ROC-KURVE LABORPARAMETER INTENSIVAUFENTHALT | 64 |
| ABBILDUNG 10: ROC-ANALYSE KLINISCHE SCORES MORTALITÄT..... | 70 |
| ABBILDUNG 11: ROC-ANALYSE LABORPARAMETER MORTALITÄT | 71 |
| ABBILDUNG 12: ROC-ANALYSE EIWEIß GESAMT MORTALITÄT | 72 |
| ABBILDUNG 13: VERTEILUNG AUF DIE VERSCHIEDENEN ÄTIOLOGIEN | 74 |
| ABBILDUNG 14: VERTEILUNG DER ÄTIOLOGIEN AUF DIE GESCHLECHTER (ABSOLUT)..... | 75 |
| ABBILDUNG 15: ALTERSVERTEILUNG BEI BILIÄRER ÄTIOLOGIE..... | 77 |
| ABBILDUNG 16: ROC-KURVE BILIÄRE GENESE..... | 81 |
| ABBILDUNG 17: ALTERSVERTEILUNG BEI ALKOHOLISCHER ÄTIOLOGIE | 83 |

| | |
|---|----|
| ABBILDUNG 18: ROC-ANALYSE ALKOHOLINDUZIERTER GENESE..... | 86 |
| ABBILDUNG 19: VERTEILUNG DER ÄTIOLOGIEN BEI DER NACHUNTERSUCHUNG | 91 |
| ABBILDUNG 20: DURCHGEFÜHRTE DIAGNOSTIK BEI IDIOPATHISCHER PANKREATITIS..... | 92 |