

Prognostische Einschätzung der akuten Pankreatitis: Eine prospektive Studie von Einzelparametern und Scores

Viktoria Katharina Julia Kemnitz

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. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv.-Doz. Dr. Moritz Jesinghaus

Die Dissertation wurde am 09.12.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.11.2020 angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Betreuer: Prof. Dr. med. Wolfgang Huber

Mentor: PD Dr. med. Tobias Lahmer

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Definition und Klassifikation	6
1.2	Epidemiologie	9
1.3	Ätiologie und Pathogenese	11
1.3.1	Biliär	12
1.3.2	Äthyltoxin-induziert	12
1.3.3	Post-ERCP/ Post-operativ	15
1.3.4	Medikamenten-induziert (drug-induced)	16
1.3.5	Autoimmun (AIP)	19
1.3.6	Genetisch	19
1.3.7	Idiopathisch	19
1.4	Pathophysiologie	20
1.5	Diagnostik	26
1.5.1	Symptome	26
1.5.2	Laborparameter	27
1.5.3	Bildgebende Verfahren	32
1.6	Behandlung und Management	33
1.6.1	Flüssigkeitsgabe	34
1.6.2	Enterale Ernährung	35
1.6.3	4 „Antis“	36
1.6.4	Schmerztherapie	36
1.6.5	Antibiotika	37
1.6.6	Chirurgie ja/nein	37
1.7	Prognose des Schweregrades und des Verlaufs	39
1.8	Fragestellung und Ziele der Studie	46
2	MATERIAL UND METHODIK	47
2.1	Studiendesign	47
2.1.1	Einschlusskriterien	47
2.1.2	Ausschlusskriterien	48
2.1.3	Studienendpunkte	48
2.2	Datenerhebung	48
2.3	Statistische Auswertung	49
3	ERGEBNISSE	51
3.1	Patientencharakteristik	51

3.2	Häufigkeiten	51
3.2.1	Geschlecht.....	51
3.2.2	Genese	52
3.2.3	Intensivpflichtigkeit.....	54
3.2.4	Organversagen	54
3.2.5	Liegedauer in Tagen	55
3.2.6	Mortalität	56
3.2.7	Mortalität auf Genese bezogen	56
3.2.8	Intervention	57
3.3	Schmerzintensität	58
3.4	Schmerzbeginn in Stunden bis KH Aufnahme.....	58
3.5	Primärer Endpunkt „Mortalität“.....	59
3.5.1	Einzelparameter.....	59
3.5.2	Formulierung neuer Scores.....	62
3.5.3	Alle Scores.....	69
3.6	Primärer Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“	74
3.6.1	Einzelparameter.....	74
3.6.2	Scores und Intensivpflichtigkeit.....	75
4	DISKUSSION	77
4.1	Häufigkeiten	77
4.2	Geschlechterverteilung.....	78
4.3	Ätiologie.....	79
4.4	Liegedauer in Tagen.....	80
4.5	Schmerzintensität und Dauer von Schmerzbeginn bis KH Aufnahme	80
4.6	Primärer Endpunkt „Mortalität“.....	81
4.6.1	Einzelparameter.....	81
4.6.2	Scores und Mortalität	90
4.7	Primärer Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“	92
4.7.1	Einzelparameter.....	92
4.7.2	Scores und Intensivpflichtigkeit.....	93
4.8	Schwächen der Scores: APACHE II, Ranson, BISAP	93
4.8.1	APACHE II Score.....	93
4.8.2	Ranson Score	95
4.8.3	BISAP Score.....	95
4.9	Formulierung der neuen Scores EAPRO I und II.....	96

5	ZUSAMMENFASSUNG	98
6	LITERATURVERZEICHNIS	100
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	109
8	TABELLENVERZEICHNIS	110
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	112
10	ANHANG.....	116
11	Danksagung.....	117

1 EINLEITUNG

1.1 Definition und Klassifikation

Die akute Pankreatitis (AP) ist bereits seit Jahrhunderten eine bekannte Erkrankung und stellt keine neue „Mode Diagnose“ in der Medizinwelt dar. Schon Alexander der Große (356-323 BC) verstarb plötzlich an einer damals noch unbekanntem Krankheit. Diese folgte gemäß Beschreibungen exzessiven Alkoholgenusses und fettigem Essen. Jedoch war damals diese Krankheit sowie das Organ per se noch nicht bekannt. Erst einige Jahrhunderte später wurde die AP erstmals von einem niederländischen Chirurg und Anatom namens Nicholaes Tulp (1593-1674) beschrieben.

Die AP wird charakterisiert durch eine plötzlich auftretende, nicht infektiöse Entzündungsreaktion des Pankreas aufgrund verschiedener Ursachen und ist bei verspäteter oder nicht eingeleiteter Therapie mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet.

Die klinische Definition besteht aus drei Kriterien, wobei die Anwesenheit von zweien ausreicht, um die Diagnose einer AP zu stellen:

- 1) Typische Oberbauchschmerzen, die gürtelförmig in den Rücken strahlen
- 2) ≥ 3 -fachen Anstieg der Serum-Amylase und/oder – Lipase
- 3) Nachweis einer AP in bildgebenden Verfahren, wie Ultraschall, CT oder MRT

Es gibt verschiedene Klassifikationen der akuten Pankreatitis, die auch unterschiedlich häufig in der Klinik benutzt werden.

Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Klassifikationssysteme fanden sich 1992 mehr als 40 Experten aus 15 Ländern im Rahmen eines internationalen Symposiums ein, um eine weltweit einheitliche Definition und Klassifikation zu formulieren. Hierbei entstand die Atlanta Klassifikation, welche die erste klinisch-basierte Klassifikation war und für nun mehr als 20 Jahre diente.

Das Original Paper der Atlanta Klassifikation ist sogar das meist zitierte Stück in der Pankreatologie (Acevedo-Piedra N G, 2014).

Als man im Verlauf der Jahre jedoch bemerkte, dass dies noch nicht zu einem einheitlichen Konsens führte, wurden erneut mehrere Studien durchgeführt, um eine verbesserte Version der Atlanta Klassifikation zu finden.

Im Jahre 2013 publizierte man die überarbeitete Fassung, die so genannte „revised Atlanta Klassifikation (RAC)“, welche in direkter Konkurrenz zur „determinant based classification (DBC)“ steht (Talukdar & Vege, 2015).

In einer Studie von Acevedo-Piedra et al. aus dem Jahr 2014 konnte gezeigt werden, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der DBC und RAC gibt. Allerdings besteht der DBC aus mehreren Untergruppen, die jedoch klinisch von untergeordneter Relevanz sind. Die RAC zeigt die klinisch wichtigsten Aspekte auf, definiert die akute Pankreatitis, ihre lokalen und systemischen Komplikationen und bietet eine Klassifikation des Schweregrades (Acevedo-Piedra N G, 2014; D., 2014).

Huang et al. verglichen in ihrer Studie von 2016 die RAC und die Original Atlanta Klassifikation (OAC) miteinander. Hierbei imponierte die RAC mit einem höheren prädiktiven Wert als die OAC. Statistisch gesehen weist die RAC hier eine geringere Sensitivität in Bezug auf eine Diagnosestellung auf, was wiederum zu weniger Patientenaufnahmen auf die Intensivstation in der Frühphase der akuten Pankreatitis führte (Huang et al., 2016).

Die RAC wird jedoch am häufigsten im Klinikalltag gebraucht und stellt auch für diese Dissertation die Hauptklassifikation dar.

Tabelle 1: Klassifikation der AP; nach Talukdar et al. (Talukdar & Vege, 2015)

Atlanta Klassifikation	revised Atlanta Klassifikation	determinant based Klassifikation
<p>Milde AP minimale Organdysfunktion und komplikationslose Genesung Fehlendes Organversagen und/oder lokale Komplikationen</p>	<p>Milde AP kein Organversagen keine lokalen oder systemischen Komplikationen</p>	<p>Milde AP kein Organversagen keine (peri-) pankreatische Nekrose</p>
<p>Schwere AP Organversagen und/oder lokale Komplikationen</p>	<p>Mittelgradig schwere AP transientes Organversagen und/oder lokale oder systemische Komplikationen ODER Exazerbationen der vorbestehenden Komorbiditäten</p>	<p>Mittelgradige AP sterile (peri-) pankreatische Nekrose und/oder transientes Organversagen</p>
	<p>Schwere AP Persistierendes Organversagen (einzel oder multipel)</p>	<p>Schwere AP infizierte (peri-) pankreatische Nekrose ODER persistierendes Organversagen</p>
		<p>Kritische AP infizierte (peri-) pankreatische Nekrose UND persistierendes Organversagen</p>

Als milde, ödematöse Verlaufsform versteht man das Fehlen eines Organversagens sowie der lokalen und systemischen Komplikationen.

Mehr als 80% aller Patienten weisen diese Form der AP auf, wobei hier die Mortalitätsrate weniger als 1% beträgt. Eine stationäre Aufnahme auf eine periphere Station mit adäquater Flüssigkeitssubstitution und Analgesie ist im Regelfall ausreichend. Eine milde AP klingt nach circa 3 - 5 Tagen wieder ab.

Die mittelschwere AP ist charakterisiert durch ein vorübergehendes Organversagen und/oder lokale oder systemische Komplikationen, bzw. eine Exazerbation einer vorbestehenden Erkrankung. Unter lokalen Komplikationen versteht man zum Beispiel eine peripankreatische Flüssigkeitsansammlung.

Eine schwere oder nekrotisierende AP (SAP) wird definiert durch das Auftreten von persistierendem Organversagen und/oder lokale bzw. systemischen Komplikationen im Sinne von Abszessen, Nekrosen oder Pseudozysten (B. P. A. Wu B U, 2013).

Diese Patienten weisen eine hohe Mortalitätsrate von bis zu 50% auf.

Für Definitonszwecke:

- Vorübergehendes Organversagen < 48 Stunden
- Persistierendes Organversagen > 48 Stunden
- Multiorganversagen (MOF) > einem betroffenen Organ

1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Analysen stellen dar, dass eine akute Pankreatitis häufig zu einer stationären Aufnahme führt. Mehr als 200.000 Patienten werden jährlich in den USA aufgrund einer AP über die Notaufnahme aufgenommen. In Deutschland beträgt die Inzidenz der Pankreatitis etwa 10 bis 20 Fälle pro 100.000 Einwohner (Ew) (Schwarz, 2016).

So war im Jahr 2009 die akute Pankreatitis in den USA die häufigste gastrointestinale Erkrankung, welche zu einer stationären Aufnahme führte. Neben der hohen stationären Belastung ist die AP auch mit konkreten volkswirtschaftlichen Folgen vergesellschaftet. Die Behandlungskosten werden mit circa 2,6 Milliarden Dollar pro Jahr gelistet. Darüber hinaus wurde die AP als 14. häufigste Todesursache mit einer

rohen Inzidenz von 1,0 pro 100.000 Einwohnern gelistet (Peery et al., 2012). In England stieg die Inzidenz beispielsweise signifikant von 27,6 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 1999 zu 36,4 pro 100.000 Einwohnern in 2010 an. Dies bedeutet einen durchschnittlichen Jahresanstieg von 2,7% (Roberts S E, 2013). Somit sind circa 3% aller Krankenhausaufnahmen in England bei abdomineller Schmerzsymptomatik auf eine akute Pankreatitis zurückzuführen (Gastroenterology, 1998).

Wie bereits erwähnt ist die Mortalitätsrate bei der nekrotisierenden Form der AP signifikant höher (ca. 10% - 24%) als bei der interstitiellen Form. In einigen Studien wurden bei schwerer Ausprägungsform sogar Mortalitätsraten von mehr als 45% beschrieben, während eine milde AP in ca. 2% aller Fälle zum Tode führte (Popa C.C. et al., 2016).

Banks et al. publizierten in ihrer Veröffentlichung im American Journal of Gastroenterology aus dem Jahre 2006 folgende epidemiologischen Daten:

„85% der Patienten erleiden eine milde, interstitielle Pankreatitis. 15% (4% - 47%) dementsprechend eine schwere, nekrotisierende Pankreatitis. Innerhalb dieser 15% wiesen 33% (16% - 47%) eine infizierte Nekrose auf.“ (Banks Peter A & Gastroenterology, 2006)

Etwa 10% der milden Fälle führen zu einem Organversagen, welches meist transienter Natur und somit mit einer deutlich geringeren Mortalität verbunden ist. Bei der schweren Verlaufsform gehen im Mittelwert ca. 54% (29% - 78%) mit einem Organversagen einher (Banks Peter A & Gastroenterology, 2006).

Die allgemeine Mortalitätsrate der akuten Pankreatitis beträgt circa 5%:

- 3% bei interstitieller AP
- 17% bei nekrotisierender AP (30% infizierter Nekrose, 12% sterile Nekrose)

Bei fehlendem Organversagen beträgt die Mortalitätsrate <1%. Sobald ein Organ betroffen ist, steigt die Rate auf 3% an. Bei Befall von mehreren Organen im Rahmen eines MODS beträgt die Rate bereits 47% (28% - 69%) (Banks Peter A & Gastroenterology, 2006; Blum, Maisonneuve, Lowenfels, & Lankisch, 2001).

In den 1970 - 1980 Jahren betrug die allgemeine Mortalitätsrate noch bis zu 20% (Corfield A P, 1985).

Banks et al. belegten in ihrer Studie ebenfalls, dass die Mortalitätsrate seit 1977 signifikant rückläufig ist (Bank, Singh, Pooran, & Stark, 2002). Die Gründe hierfür sind multifaktoriell, aber sicherlich größtenteils auf eine frühzeitigere Diagnose und Erkennung des Schweregrades sowie frühere Implementierung einer organspezifischen Therapie, neuere, innovativere Behandlungsansätze der Komplikationen, wie endoskopische und minimal-invasive Eingriffe zurückzuführen (Appelros A., 1999).

Ein gegensätzlicher Trend zeigt sich jedoch bei der Neuerkrankungsrate. Weltweit steigt die Inzidenz der akuten Pankreatitis an. Hauptgründe hierfür sind zum einen ein erhöhter Alkoholkonsum und zum anderen der gestiegene Anteil an Fettleibigkeit, welche die Bildung von Gallensteinen fördert. Fraglich bleibt, ob die Zahl an Neuerkrankungen eine direkte Inzidenzsteigerung widerspiegelt oder aufgrund verbesserter Diagnostik und/oder Übereinschätzung retrospektiver Studien zu einer höheren Fallzahl führt (Yadav Dhiraj, 2013).

Die Fallzahlen unterscheiden sich in jeder Studie, zeigen sich jedoch weltweit in ihren Grundzügen ähnlich.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bei 75% - 85% der Patienten kann der ätiologische Faktor für das Entstehen einer AP festgestellt werden. Je nach Genese zeigen sich auch demographische Unterschiede. Zu den häufigsten Gründen (70%-80%) einer AP zählen obstruierende Gallensteine und langanhaltende Zellschädigung durch zumeist exzessiven Alkoholkonsum (C2 Abusus). Patienten mit biliärer AP sind meistens übergewichtige Frauen, während eine AP aufgrund C2 Abusus eher schlanke Männer betrifft. Die Altersverteilung zeigt einen bimodalen Verlauf mit Spitzen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr sowie zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Greenberg et al., 2016; Phillip, Steiner, & Algül, 2014; Steer M.L. & A.K., 1993).

Nachfolgend werden die häufigsten Ätiologien und deren Pathogenese beschrieben.

1.3.1 Biliär

Die Inzidenz von Gallensteinen ist bei Frauen erhöht, insbesondere bei übergewichtigen Frauen mit einem Alter von über 60 Jahren (Withcomb D.C., 2006). Die meisten Gallensteinleiden sind jedoch asymptomatisch. Eine Wanderung der Steine, insbesondere kleinerer Steine mit einem Durchmesser <5 mm verursachen eine transiente oder permanente Verlegung des Ductus choledochus und führt konsekutiv zu einem Druckanstieg im Ductus pancreaticus. Dieser Druckanstieg in Verbindung mit der Freisetzung proteolytischer Enzyme führt zu einer Autodigestion des umliegenden Gewebes. Die meisten Gallensteine werden spontan durch die Ampulla Vateri in das Duodenum geleitet und ausgeschieden (Fölsch et al., 1997).

1.3.2 Äthyltoxin-induziert

Exzessiver und/oder chronischer Alkoholkonsum stellt den zweiten Hauptgrund einer akuten Pankreatitis dar, wobei es zudem ein Risikofaktor für den chronischen Verlauf einer Pankreatitis ist. Von einer äthyltoxischen Pankreatitis ist bei einem anamnestischen Konsum von mehr als 80 g/d Alkohol auszugehen. Die Art des Alkohols spielt dabei keine Rolle (Yadav Dhiraj, 2013). Ein gelegentlicher, moderater Alkoholkonsum erhöht nicht das Risiko für eine AP.

In den meisten Fällen sind Männer mittleren Alters betroffen. Zurückzuführen ist dies aufgrund eines generell erhöhten (chronischen) Alkoholkonsum bei Männern (Whitcomb D.C., 2012).

In Deutschland wurden im Jahr 2014 insgesamt 12.331 Patienten aufgrund einer AP stationär aufgenommen, allein in Bayern waren es 1.594 Personen (Lebensmittelsicherheit, 2016).

Tabelle 2: Alkoholkonsum und die Folgen; nach dem Gesundheitsreport 2016
(Lebensmittelsicherheit, 2016)

	Deutschland	Bayern
Sterbefälle pro Jahr	42.000 – 74.000	7.000 – 12.000
Krankenhausfälle, 2014	395.788	60.292
darunter:		
alkoholinduzierte <u>akute</u> Pankreatitis	12.331	1.594
alkoholinduzierte <u>chronische</u> Pankreatitis	2.817	327
Volkswirtschaftliche Kosten	26,7 Mrd. €	ca. 4,3 Mrd. €

Tabelle 3: Alkoholbedingte Krankheiten, Krankenhausfälle, Jahr 2014; nach
(Lebensmittelsicherheit, 2016)

			Alkoholinduzierte <u>akute</u> Pankreatitis	Alkoholinduzierte <u>chronische</u> Pankreatitis	alle alkoholbedingten Krankheiten
Bayern	Männlich	Fälle	1.352	265	42.198
		Fälle je 10 ⁵ Ew	20	4	632
	Weiblich	Fälle	242	62	18.094
		Fälle je 10 ⁵ Ew	3	1	278
Deutschland	Männlich	Fälle	10.383	2.310	289.082
		Fälle je 10 ⁵ Ew	24	5	671
	Weiblich	Fälle	1.948	507	106.706
		Fälle je 10 ⁵ Ew	4	1	254

Anhand dieser Zahlen lassen sich die zuvor erwähnten demographischen Unterschiede verdeutlichen. Deutschlandweit sind es 24 Männer je 100.000 Einwohner mit äthyltoxischer AP, wohingegen es nur vier Frauen je 100.000 Einwohner sind.

Tabelle 4: Alkoholbedingte Krankheiten, Sterbefälle, Jahr 2014; nach (Lebensmittelsicherheit, 2016)

			Alkoholinduzierte <u>akute</u> Pankreatitis	Alkoholinduzierte <u>chronische</u> Pankreatitis	alle alkoholbedingten Krankheiten
Bayern	Männlich	Fälle	30	9	1.254
		Fälle je 10 ⁵ Ew	0,4	0,1	15,8
	Weiblich	Fälle	7	1	476
		Fälle je 10 ⁵ Ew	0,1	0	5,6
Deutschland	Männlich	Fälle	159	83	10.426
		Fälle je 10 ⁵ Ew	0,3	0,2	20
	Weiblich	Fälle	28	18	3.673
		Fälle je 10 ⁵ Ew	0	0	6,5

Die Sterberate innerhalb Deutschlands beträgt laut der o.g. Studie 1,52% allein durch alkoholinduzierte akute Pankreatitis.

Die PROST Studie untersuchte insgesamt 188 Patienten mit akuter Pankreatitis, die während des Oktoberfestes und zwei weiteren Zeitpunkten im Jahre 2008 in ein Krankenhaus in der Stadt München eingeliefert wurden, um herauszufinden, ob bereits nach einer kurzen Zeit des exzessiven Alkoholabusus´ die Inzidenz der AP steigt. Dies

konnte in der PROST Studie allerdings nicht nachgewiesen werden. Jedoch ist hierbei eine 2,17-fach höhere Inzidenz, als bisher in der Literatur beschrieben, beobachtet worden (Phillip et al., 2011).

In der Studie von Roberts et al. konnte hingegen in einer Zeitspanne von insgesamt 12 Jahren nachgewiesen werden, dass es zu Weihnachten und Neujahr einen signifikanten Anstieg an Alkoholinduzierten Pankreatitiden gibt. So waren Krankenhausaufnahmen während der letzten Dezemberwoche und der ersten Januarwoche 48% höher (24% - 77%), als während der restlichen Monate und 64% höher als die restlichen Dezember- und Januarwochen (Roberts S E, 2013).

1.3.3 Post-ERCP/ Post-operativ

Die post-ERCP Pankreatitis wird definiert durch neu aufgetretene oder exazerbierte abdominelle Schmerzen sowie laborchemischen Anstieg der Lipase ≥ 3 -fach der Norm 24h post interventionem, welche zu einem erneuten oder verlängertem Krankenhausaufenthalt führen. Eine standardisierte Definition, bzw. Klassifikation existiert hier nicht. Für diese Studie wurde die von Cotton et al. 1991 erstmals beschriebene Definition gewählt (Cotton et al., 1991).

Zwischen 2% - 10% aller Patienten entwickeln nach ERCP oder endoskopischer Sphinkterotomie (ES) eine akute Pankreatitis mit einer Mortalitätsrate von 0,7% (Thaker, Mosko, & Berzin, 2015). Neben einer akuten Pankreatitis können auch weitere Komplikationen nach einer ERCP auftreten. Eine multizentrische Studie aus Italien beschrieb eine Komplikationsrate von 4,95%, wobei 1,8% aller Patienten eine AP entwickelten, 1,13% eine postinterventionelle Blutung aufwiesen und bei jeweils 0,57% eine Cholangitis bzw. eine Perforation diagnostiziert wurde. Die Mortalitätsrate bei diesen 121 Patienten betrug 0,12% (Masci et al., 2001).

Die Studie von Fan et al. schloss 195 Patienten mit AP unterschiedlicher Genese ein. Diese wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip entweder mittels einer ERCP (mit oder ohne Papillotomie) innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme oder rein konservativ behandelt. Die Mortalitätsrate sowie die Inzidenz der lokalen und systemischen Komplikationen unterschied sich nicht signifikant zwischen diesen beiden Gruppen. Allerdings war die Inzidenz der biliären Sepsis signifikant niedriger bei Patienten nach ERCP und Papillotomie (Fan et al., 1993).

Andere Studien, wie z.B. Fölsch et al. belegen, dass Patienten mit einer akuten biliären Pankreatitis ohne Nachweis einer Obstruktion nicht von einer frühzeitigen ERCP und Papillotomie profitieren (Fölsch et al., 1997). Eine ERCP sollte also nur dann erfolgen, wenn eine biliäre Pankreatitis mit Obstruktion der Gallenwege, eine Cholangitis oder eine schwere AP nachweislich vorliegt.

Auch postoperativ kann es zu einer akuten Pankreatitis kommen. Insbesondere chirurgische Eingriffe des hepatobiliären Systems stellen ein erhöhtes Risiko dar. Hierbei lässt die Schmerzsymptomatik keine Rückschlüsse auf die Unterscheidung eines Post-OP Schmerzsyndroms oder einer Symptomatik im Rahmen einer sich entwickelnden Pankreatitis zu. Neben viszeralchirurgischen Eingriffen können auch Herzklappenoperationen oder Nierentransplantationen zu einer AP führen. So konnte die Arbeitsgruppe um Chung et al. eine 5,9%-ige Wahrscheinlichkeit (58 von 986 Patienten) für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis nach einer valvulären Rekonstruktion beschreiben. Sowohl der Krankenhausaufenthalt ($29,7 \pm 45,6$ Tage vs. $12,4 \pm 10,7$ Tage, $p = 0,005$), als auch die Mortalitätsrate (15,5% vs. 2,0%, $p < 0,001$) zeigte sich signifikant höher, als bei Patienten ohne AP. Die genauen pathophysiologischen Prozesse, welche in diesem Fall zu einer AP führen, sind derzeit noch unklar. Einige Studien implizieren, dass eine intraoperative viszerale Ischämie zu einem Pankreaszelluntergang führt. Dies lässt sich aufgrund der aktuellen Studienlage jedoch nicht beweisen (Chung et al., 2013).

Patienten mit einer post-operativen Pankreatitis entwickelten auch signifikant häufiger Komplikationen. In der Studie von Bragg et al. wiesen 53% aller Patienten ($p < 0,005$) Komplikationen in Form von Pseudozysten, Abszessen oder Fisteln auf (Bragg, Thompson, Bumett, Hodgson, & Rikkers).

1.3.4 Medikamenten-induziert (drug-induced)

Mehr als 525 Medikamente gelten laut WHO als potenzielle Auslöser für eine AP, wobei bei nur 31 Medikamenten eine direkte Kausalität nachgewiesen werden konnte (C. Nitsche et al., 2012). Somit sind Fälle einer Medikamenten - induzierten Pankreatitis selten (0,1% - 2%) (C. J. Nitsche, Jamieson, Lerch, & Mayerle, 2010). Eine eindeutige Diagnosestellung der drug-induced Pankreatitis (DIP) ist kaum möglich. Nach Ausschluss anderer Genesen sollten alle Medikamente, die potenziell eine AP auslösen könnten, abgesetzt werden. Falls die Symptome hiernach sistieren, besteht der Verdacht auf eine DIP. Mittels eines Re-challenge Tests und

Wiederauftreten der Symptome kann ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikament und Erkrankung hergestellt werden (Jones, Hall, & Kaye, 2015). Trivedi et al. beschrieben drei Klassen, je nach Anzahl der vorgefallenen Reaktionen (Trivedi & Pitchumoni, 2005).

Klasse I Medikamente sind Arzneimittel, die in mehr als 20 Fällen eine AP auslösten und mindestens einmal eine AP bei wiederholter Gabe auslösten (= Re-challenge Test).

Klasse II Medikamente traten bei mehr als 10, aber weniger als 20 Fällen auf.

Klasse III beinhaltet alle Arzneimittel, welche jemals mit einer AP in Verbindung gebracht wurden sowie jene, die weder Klasse I noch Klasse II zugeordnet werden können.

Die Forschergruppe um Badalov und Kollegen beschreibt zwei weitere Untergruppen der DIP (Badalov et al., 2007).

Klasse Ia schließt andere Genesen der AP aus. In Fällen der Klasse Ib kann eine andere Genese der AP nicht ausgeschlossen werden.

Zu Medikamenten der Klasse II bestehen keine Re-challenge Daten.

Klasse III Medikamente beinhalten bei Badalov et al. dieselbe Klassifikation wie bei Trivedi et al..

Klasse IV schließt Medikamente mit einem berichteten Fall ohne Re-challenge Daten ein.

Trivedi et al.'s Klassifikation wird jedoch häufiger verwendet und wird nachfolgend tabellarisch dargestellt (Trivedi & Pitchumoni, 2005).

Tabelle 5: Klasse I Medikamente

Medikament	Anzahl publizierter Fälle	Anzahl Fälle nach Re-challenge
Didanosin	883	9
Asparginase	177	2
Azathioprin	86	16
Valproinsäure	80	11
Mercaptopurin	69	10
Mesalamin	59	12
Opiate	42	5
Östrogene	42	11
Tetrazykline	34	2
Steroide	25	1
Sulfasalazin	23	5
Furosemide	21	3

Tabelle 6: Klasse II Medikamente

Medikamente	Anzahl publizierter Fälle	Anzahl Fälle nach Re-challenge
Rifampicin	25	0
Lamivudin	19	1
Octreotid	16	4
Carbamazepin	14	0
Acetaminophen	13	1
Interferon-alfa-2b	12	2
Enalapril	12	2
Hydrochlorthiazid	12	1
Cisplatin	11	1
Erythromycin	11	1
Cyclopenthiazid	11	0

Klasse III Medikamente:

Eine genaue Aufzählung aller Medikamente dieser Klasse ist in dieser Arbeit nicht vorgesehen. Klasse III beinhaltet verschiedene antimikrobielle, kardiovaskuläre, neuropsychogene, anti-neoplastische, anti-inflammatorische und hormonelle Substanzen.

1.3.5 Autoimmun (AIP)

Diese Form der Pankreatitis (AIP) ist eine seltene, fibro-inflammatorische Reaktion des Pankreas mit zumeist chronischem Verlauf. Das klinische Bild entspricht nicht dem einer AP im engeren Sinne, sondern präsentiert sich häufig mit einem obstruktivem Ikterus. Histologisch erkennt man lymphoplasmozytisch sklerosierende Veränderungen des Gewebes. Man unterscheidet zwischen zwei Subtypen: Typ 1 und Typ 2. Typ 1 AIP stellt eine Manifestation einer Multiorgankrankheit, kürzlich „IgG4- related disease“ benannt, im Pankreas dar. Die Inzidenz ist bei älteren Männern höher. Typ 2 AIP ist Pankreas-spezifisch und nicht mit erhöhten IgG4 Werten assoziiert. Die Inzidenz ist hier bei jüngeren Patienten höher. Beide Subtypen sprechen gut auf eine systemische Steroidtherapie an. Die genaue Pathogenese ist derzeit noch unklar (Kamisawa et al., 2013; Sugumar et al., 2011).

1.3.6 Genetisch

Genetische Mutationen auf dem Trypsinogen Gen, so wie PRSS1, N29I, N29T, V39A, R122C und R122H führen zu einer Inhibierung der Spaltung von Chymotrypsinogen C (CTRC), welches ein Proenzym ist. Es handelt sich um eine sogenannte „loss-of-function mutation“. Betroffene leiden an wiederholten Episoden einer Pankreatitis, welche bereits in der Kindheit beginnen und im Verlauf chronisch werden. Bei Mutationen in serine peptidase inhibitor Kazal type 1 (SPINK1), welche in den Azinuszellen synthetisiert wird, besteht ein erhöhtes Risiko für eine AP (Lerch & Gorelick, 2013).

1.3.7 Idiopathisch

Wenn es selbst nach dezidierter Diagnostik dennoch nicht möglich ist einen ätiologischen Faktor eruieren zu können, spricht man von idiopathischen Fällen.

Es existieren noch weitere, seltenere ätiologische Ansätze (z.B. Hypertriglyceridämie, Hyperkalziämie, Hyperparathyreoidismus, Infektionen sowie traumatische, iatrogene, vaskuläre und umweltbedingte Gründe, wie zum Beispiel Skorpionbisse), jedoch

würden diese über den Rahmen dieser Dissertation hinausgehen und auf eine nähere Ausführung wurde verzichtet.

1.4 Pathophysiologie

Es existieren verschiedene Hypothesen zur Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. Unabhängig von der Ätiologie erfolgt ein vergleichbarer Reaktionsablauf, welcher in der Autoaktivierung der proteolytischen Proenzyme und folglich der Zerstörung des Gewebes endet (Klar E, 2000; Wang, Gao, Wei, Wang, & Ding, 2009).

Hans Chiari, der als Vater dieser Theorie bekannt ist, hat bereits vor 100 Jahren die Autodigestion des exokrinen Pankreas durch lipolytische und proteolytische Enzyme als Genese der akuten Pankreatitis angenommen (Klar E, 2000).

Aus noch ungeklärten Gründen werden diese Verdauungsenzyme frühzeitig und unkontrolliert aktiviert, welches zur intrapancreatischen Entzündung und konsekutivem Zellschaden führen kann. Dieser Prozess wird als Autoaktivierung bezeichnet. Bei gesunden Menschen findet man im Pankreas Azinuszellen, welche mit Zymogenen gefüllt sind. Diese wiederum beinhalten inaktivierte Enzyme, die erst bei Nahrungsaufnahme freigesetzt und somit aktiviert werden. Es beginnt mit einer frühzeitigen Autoaktivierung der Zymogene. Diese Azinuszellen stellen potenziell den Beginn der Kaskade dar (Gorelick & Otani, 1999; Steer M.L. & A.K., 1993).

Normalerweise sind Zymogengranula, in welchen weitere digestive Enzyme, wie Chymotrypsinogen, Lipase, Amylase, Proelastase, Proprotease, Kallikreinogen, Procarboxypeptidase, Prophospholipase, Ribonuklease und Deoxyribonuclease kompartimentiert sind, von Lysosomgranula intrazellulär getrennt, um eine intrapancreatische Aktivierung zu verhindern. Das Peptidhormon Cholecystkinin (CCK) stimuliert die Sezernierung von Pankreasenzymen in das Duodenum. Trypsinogen wird bei normaler Physiologie durch das Verdauungsenzym Enterokinase erst im Duodenum aktiviert.

Experimentelle Studien wie die von Gorelick et al. bewiesen, dass sowohl in vitro, als auch in vivo eine Hyperstimulation von Caerulein, bzw. CCK zu einer Konversion von Zymogenen zu ihrer aktiven Form und konsekutiv zu einer akuten Pankreatitis führen

(Grady et al., 1998; Leach, Modlin, Scheele, & Gorelick, 1991; Lerch & Gorelick, 2013; Steer M.L. & A.K., 1993).

Derzeit bestehen zwei Hypothesen für die intrazelluläre Trypsinogenaktivierung: Die Autoaktivierungshypothese, welche bereits in den vorherigen Absätzen erläutert wurde sowie die Kolokalisationshypothese mit Cathepsin B. Durch Anhäufung von Cathepsin B, eine Trypsin-ähnliche lysosomale Hydrolase, erfolgt durch die Kolokalisation der Enzymkompartimente eine intrazelluläre Umwandlung von Trypsinogen zu Trypsin (Steer M.L. & A.K., 1993).

Halangk et al. veranschaulichten die Rolle von Cathepsin B in der milden Pankreatitis in ihren experimentellen Tierstudien. Allerdings fehlen klinische Studien für den Beweis der Kolokalisationshypothese (Klar E, 2000). Während der Autophagie verschmelzen Autophagosomen mit Endosomen und Lysosomen, um so genannte Autolysosome zu bilden. Dies würde sowohl die Kolokalisations- als auch die Autoaktivierungshypothese erklären. Für die Induktion einer akuten Pankreatitis reicht eine alleinige intrazelluläre Aktivierung der digestiven Enzyme jedoch nicht aus. Diese muss zeitgleich mit einem Sekretionsblock einhergehen (Klar E, 2000). Dieser Sekretionsblock erfolgt konsekutiv bei prolongierter Synthese der digestiven Enzyme (Steer M.L. & A.K., 1993).

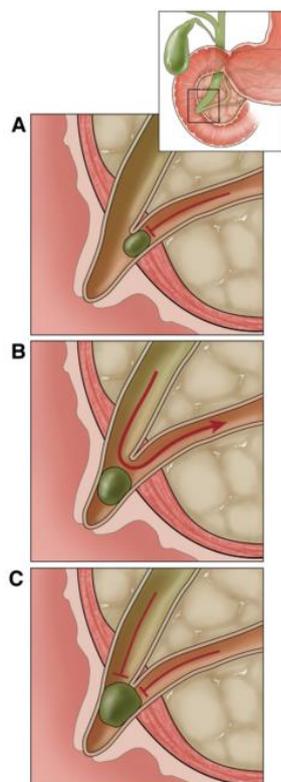
Für die verschiedenen Genesen der AP wurden über die Jahre auch dementsprechend verschiedenen pathophysiologische Prozesse beschrieben.

Im Jahre 1901 hat Opie die sogenannte „common channel“-Theorie für die Pathogenese der biliären Pankreatitis aufgestellt. Dem Wissenschaftler fiel in einer Autopsie ein Gallenstein auf, der im distalen Bereich des Ductus choledochus nahe der Ampulla steckte. Er stellte hieraufhin die Hypothese auf, dass sich hinter diesem obstruierenden Stein ein gemeinsamer Ductus formte, welcher einen Gallereflux vom Gallengang in den Pankreasgang erlaubt, welcher nun wiederum eine Pankreatitis auslöste. In den darauffolgenden Jahren wurde allerdings diese Hypothese zu Genüge widerlegt (Opie, 1901; Steer M.L. & A.K., 1993).

Bei einer biliären Pankreatitis kommt es zu einer Verlegung des Ductus choledochus durch Gallensteine, welche zu einer Drucksteigerung im intrapankreatischen Gangsystem und somit zur Aktivierung und Freisetzung von Trypsin führt (ductal hypertension hypothesis) (Klar E, 2000).

Da es noch keine eindeutig geklärte Pathogenese der alkohol-induzierten AP gibt, werden hier 4 Hypothesen aufgeführt, welche diskutiert werden: (Klar E, 2000; Lerch & Gorelick, 2013; Steer M.L. & A.K., 1993; Wullstein C, 2004)

1. Refluxtheorie: Sowohl eine durch Alkoholkonsum induzierte Erschlaffung des Sphinkter Oddi und dem daraus resultierenden duodenopankreatischen Reflux, sowie ein Spasmus des Sphinkters und daher ein biliopankreatischer Rückfluss können ein pathogenetischer Faktor sein.
2. Pankreasgangobstruktion: Aufgrund des konstanten Alkoholkonsums kommt es vermehrt zu präzipitierten Proteinen im Pankreassekret, welche den Ductus pancreaticus verschließen können. Dies scheint jedoch eher bei der chronischen Pankreatitis von Bedeutung zu sein.
3. Direkter toxischer Effekt: Äthanol bewirkt eine frühzeitige Aktivierung von Proteasen und Trypsinogen innerhalb des Pankreas.
4. Pankreashypoperfusion: Die Durchblutung des Organs wird durch Alkohol vermindert. Dies geschieht aufgrund einer temporär vermehrten Leukozyten-Endothel-Interaktion, welches zu einer reduzierten Oxygenierung des Organs führt.



←
Figure 4. Different mechanisms by which gallstone migration could induce pancreatitis. (A) Opie^{51,52} proposed that obstruction of pancreatic outflow by an impacted gallstone causes pancreatitis; impaired bile flow would not be involved. (B) In Opie's^{51,52} common channel model, impaction of a gallstone at the papilla creates communication between the pancreatic and bile duct behind it. Bile then can enter the pancreatic duct and potentially reach the acinar cells. (C) The gallstone obstructs both ducts without the potential for bile reflux into the pancreas. Pancreatitis is induced by pancreatic outflow obstruction, but coincident bile duct obstruction could be an aggravating factor, increasing concentrations of circulating or interstitial bile acid. Modified with permission from Lerch et al.⁵⁵

Abbildung 1: Gallengangsobstruktion bei AP; modifiziert nach Quelle (Lerch & Gorelick, 2013)

Kalzium spielt eine erhebliche Rolle in der Pathogenese der akuten Pankreatitis. Es wirkt auf die physiologische sekretorische Funktion der Azinuszelle.

Studien wie z.B. Ward et al. bewiesen, dass verschiedene Noxen zu einer erhöhten intrazellulären Freisetzung von Kalzium führen, welche somit eine Zymogenaktivierung begünstigen (Ward, Petersen, Jenkins, & Sutton, 1995). Ebenso scheint die Trypsinogenaktivierung kalziumabhängig zu sein. Wir gehen davon aus, dass Kalzium ein gemeinsamer Triggerfaktor für verschiedene Ätiologien ist. Daher ist ein Schwerpunkt unserer Forschung die Rolle des Kalziums in der Prognose des Schweregrades und Mortalität.

Weiterhin ist auch oxidativer Stress ein Ansatzpunkt in der Pathophysiologie der AP. Dies konnte in mehreren in-vitro und in-vivo Studien bewiesen werden. Freie Sauerstoffradikale führen aufgrund einer Aktivierung von Leukozyten und chemotaktischer Wirkung der hochregulierten Zytokinen zu Parenchymschäden innerhalb des Pankreas (Klar E, 2000; Rau et al., 2000). Die Aktivierung der Entzündungskaskade erfolgt auch durch Freisetzung von Zytokinen, insbesondere TNF- α , Platelet Activating Factor, IL-1, 6, 8 und 10, primär aus der splanchnischen Region. Diese zirkulieren im System via lymphatischer und suprahepatischer Zirkulation sowie via des Portalvenensystems und können somit andere Organe erreichen. Vor allem die Lunge ist aufgrund der anatomischen Lage nach dem porto-hepatischem System als eines der ersten Organe betroffen (Bhatia et al., 2000; Granger & Remick, 2005). Die Freisetzung jener Zytokine führt zu einer Expression von Adhäsionsmolekülen sowie chemotaktischer Rekrutierung von Leukozyten, welche in Interaktion mit dem Endothel konsekutiv zu einer Mikrozirkulationsstörung des Pankreas führt (Werner et al., 1997; Zhou & Chen, 2002). Zytokine und Chemokine sind ursächlich für die Freisetzung von Akut-Phase Proteinen in der Leber und für die Aktivierung von Komplement Faktoren und des Bradykinin-Kinin-Systems. Dies führt zu einer erhöhten kapillären Permeabilität und folglich zu einer intravasalen Hypovolämie und Ödembildung. Das gebildete Pankreasödem führt in 85% aller Fälle zur Restitutio ad integrum. Bei 15% kommt es allerdings im Verlauf zur Bildung von Pankreasnekrosen. Dies ist auf eine Hypoperfusion des Organs zurückzuführen. Durch Vasokonstriktion der Arteriolen (durch NO, Endothelin), Interaktion von Leukozyten und Endothel sowie intravasale Gerinnung kommt es zu einer erheblichen Hypoxie des Organs, welches ausschlaggebend für den Übergang der milden,

interstitiellen Pankreatitis zur potenziell letalen nekrotisierenden Pankreatitis ist. Für den Schweregrad und den Verlauf der AP ist das Ausmaß der Hypoxie am wegweisendsten (Klar E, 2000; Werner et al., 1997; Zhou & Chen, 2002).

Interleukin-6 (Il-6) wird hauptsächlich von aktivierten Monozyten/Makrophagen sezerniert. Verschiedene pro-inflammatorische Transkriptionsfaktoren wie NF-kappaB und STAT3 sind mit Spätfolgen der AP (distant organ failure) in Verbindung zu bringen. Beide dieser Transkriptionsfaktoren sind Hauptregulatoren für die Zytokin/Chemokin Produktion. Il-6 formt zusammen mit IL-6R einen Komplex, um STAT3 zu aktivieren. Il-6R ist hauptsächlich auf Hepatozyten und Leukozyten zu finden Il-6, bzw. CRP hat nicht nur einen frühen prädiktiven Wert, sondern auch einen hohen Stellenwert in der Pathophysiologie (Gross, Leser, Heinisch, & Scholmerich, 1993).

10% - 15% aller Patienten entwickeln im Verlauf ein sogenanntes systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS). Bei Vorliegen eines bestimmten Keims spricht man von einer Sepsis, die wiederum zu einem Multiorganversagen (MODS) führen kann. Die Mortalität hierbei liegt bei bis zu 50%. Die Mortalität bei der akuten Pankreatitis weist zwei Spitzen auf: (Gastroenterology, 1998)

- „Early Phase“ innerhalb der ersten Woche der Krankheit aufgrund SIRS, Organversagen
- „Late Phase“ Wochen bis Monate (meist 30 Tage nach Beginn) aufgrund Persistenz von SIRS und lokale Komplikationen mit Superinfektionen, infizierten Nekrosen (Beger H G, 2007)

Tabelle 7: klinischer Verlauf der AP/SAP; nach (Beger H G, 2007; Zhu, Shi, & Sun, 2003)

	Klinisch	Pathophysiologischer Prozess
Früh: d 1-10 nach Aufnahme	Hypovolämie	Flüssigkeitssequestration
	Hepatische Dysfunktion	Koagulationsdysfunktion
	Abdominelle Schmerzen	Freisetzung der pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen
	Pulmonale Dysfunktion	Endotoxämie
	Renale Dysfunktion	Endotoxämie
	Kardiovaskuläre Dysfunktion	Freisetzung der vasoaktiven Substanzen
	Intestinale Dysfunktion	Translokation der Endotoxine und Bakterien
Spät: > 2 Wochen nach Aufnahme	Lokale und systemische septische Komplikationen	bakterielle Translokation
	Infizierte oder sterile Pankreasnekrose	kompensatorisches anti-inflammatorisches Syndrom
		Immunsuppression

In der Studie von Zhu et al. erlitten insgesamt 63,5% (47 von 74 Patienten) ein Organversagen, 27% davon ein Multiorganversagen (20 von 74 Patienten) und bei 36,5% (27 von 74 Patienten) war nur ein Organ betroffen; am häufigsten ist hierbei ein akutes Lungenversagen gewesen. Es existiert kein kausaler Zusammenhang zwischen Organversagen und Alter, Geschlecht oder Ätiologie. Die allgemeine Mortalitätsrate bei Patienten mit Multiorganversagen betrug in dieser Studie 45% und 11% bei Patienten mit Einzelorganversagen (Zhu et al., 2003).

1.5 Diagnostik

Die Diagnose der akuten Pankreatitis wird aus der Kombination von Klinik, Labordiagnostik und Bildgebung gestellt. Meist kann allein durch eine genaue Anamnese, klinische Untersuchung und Serum Amylase und Lipase eine AP diagnostiziert werden.

Seit 1929 änderte sich die Diagnostik kaum:

- Typische Symptome sind gürtelförmige, in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen.
- Amylase – und Lipase Anstieg, 3-fach der oberen Normgrenze
- Bildgebende Verfahren: US, CT, EUS

1.5.1 Symptome

Die Mehrzahl der Patienten klagen bei Aufnahme über Übelkeit, Erbrechen und stärkste Oberbauchschmerzen, welche gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen. Die Schmerzen werden als dumpf oder brennend beschrieben. Diese sind durch die Projektion der somatosensorischen Afferenzen der Haut und viszerosensiblen Afferenzen aus dem Organ auf gemeinsame Neurone des Rückenmarks anhand der sogenannten Head-Zonen erklärbar (Marco Niedergethmann, 31. März 2006). Ebenso kann ein retroperitoneales Ödem ursächlich für die Rückenschmerzen sein.

Das Abdomen ist palpatorisch meist nicht hart, sondern „gummiartig“ aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas. Daher ist eine Abwehrspannung als klinisches Zeichen für Peritonismus zu Beginn der Erkrankung eher selten (Niedergethmann, 31. März 2006).

Tabelle 8: Symptome der AP; nach Huber et al. und Wullstein et al. (Rünzi et al., 2000; Wullstein C, 2004)

Symptome der AP	Prozent
Gürtelförmige Oberbauchschmerzen ausstrahlend in den Rücken	90%
Übelkeit, Erbrechen	80%
Fieber	60% - 80%
Gummibauch	60%
Cullen, Grey-Turner Zeichen	3%
reflektorische Darmparalyse/Meteorismus	80%
Akutes Nierenversagen mit Anurie/Oligurie	20%

Cullen Sign und Grey-Turner Sign treten selten auf, sind aber prognostisch ungünstig.

Diese rühren von pankreatischer Nekrosenbildung und folgender hämorrhagischer Exsudaten im Subkutanraum her, entweder in der Flankenregion (Grey-Turner) oder periumbilikal (Cullen).

1.5.2 Laborparameter

Das Ausmaß der Laborparameter (Amylase/Lipase) korreliert nicht mit dem Schweregrad der AP und dient somit nicht zur Prognoseeinschätzung. Daher erübrigen sich serielle Untersuchungen, sobald die Diagnose der AP gesichert ist (Bühler H, 2004; Lankisch Paul Georg, 1999). Allerdings muss das Zeitintervall zwischen Krankheitsauftreten und Blutentnahme aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Enzyme beachtet werden. Das heißt, dass die Laborwerte noch kurz nach Beginn der Beschwerden sowie nach einigen Tagen wieder im (hoch-)normalen Bereich liegen können (Bühler H, 2004).

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität von Amylase und Lipase

	Sensitivität	Spezifität
<u>S-Lipase</u>	82% - 100%	82% - 100%
<u>S-Amylase</u>	67% - 100%	85% - 98%

Amylase

Amylase ist ein Enzym, welches in den Azinuszellen sezerniert wird. Der erste Anstieg der Amylase ist 2h - 12h nach Beginn der Symptome, erreicht ein Maximum nach 12h - 72h und normalisiert sich innerhalb von 5 Tagen wieder (Frank & Gottlieb, 1999). Allerdings ist eine Erhöhung der Amylase kein zwingendes Kriterium für die Diagnosestellung. Studien bewiesen, dass auch Patienten mit niedrigen Amylasewerten eine AP entwickeln können. Auch bestimmte Erkrankungen können den Amylase Wert erhöhen so wie zum Beispiel Makroamylasämie, eine reduzierte GFR und Erkrankungen der Speicheldrüsen, z.B. Parotitiden und einige Karzinome (Banks Peter A & Gastroenterology, 2006).

Die Sensitivität beträgt je nach Studie zwischen 67% - 100% und Spezifität 85% -98%. Insbesondere Patienten mit Alkoholinduzierter Pankreatitis zeigten einen signifikant niedrigeren Amylase Wert (< 3-fach der Norm) auf, als nicht Alkohol-induzierte AP (p = 0,019) (Lankisch Paul Georg, 1999; Yadav, Agarwal, & Pitchumoni, 2002).

Lipase

Der diagnostische Stellenwert der Lipase ist deutlich höher, da es bei ähnlicher Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist sowie auch eine längere Halbwertszeit besitzt. Serum Lipase wird in 99% von den Azinuszellen des Pankreas ausgeschieden. Die Werte steigen innerhalb der ersten 4h - 8h an, erreichen ein Maximum nach 24h und normalisieren sich erst nach circa 8 - 14 Tagen (Frank & Gottlieb, 1999). Lipase zeigte sich auch circa 2 - 3 Tage nach Beginn der Symptome bei gleicher Sensitivität von 85% mit einer höheren Spezifität von 82% im Vergleich zu 68% bei Amylase (Keim et al., 1998). Durch den rascheren Anstieg sowie die längere Halbwertszeit stellt Lipase zum einen einen wertvolleren Verlaufsparemeter als Amylase dar, zum

anderen ist es auch bei Patienten, die sich spät nach Symptombeginn vorstellen zu bevorzugen (Greenberg et al., 2016).

Frank et al. beschrieben in ihrer Studie Patienten mit isolierter Lipase Erhöhung ≥ 3 -fach der Norm mit der Fragestellung, ob eine akute Pankreatitis vorliegt. Bei 17 von 25 Patienten lag bei alleiniger Lipaseerhöhung keine akute Pankreatitis vor (Frank & Gottlieb, 1999).

Gründe für einen erhöhten Lipasewert variieren von Nierenversagen, Tumoren verschiedener Dignität, akuter Cholezystitis zu verzögerter Blutabnahme oder Hypertriglyceridämie. Daher sollten bei Patienten mit abdominaler Schmerzsymptomatik Amylase und Lipase zeitgleich bestimmt werden, um eine genauere Aussage bezüglich der Diagnose stellen zu können (Frank & Gottlieb, 1999).

Viele Studien belegen, dass die Erhöhung von Amylase und Lipase nicht mit dem Schweregrad der AP oder dem Outcome korreliert und somit keinen prognostischen Wert hat (Lankisch Paul Georg, 1999; Yadav et al., 2002). Für die Diagnosesicherung jedoch ist Lipase weiterhin unabdingbar.

Andere

Andere Laborparameter, wie Leukozyten, Hämatokrit, Elektrolyte (Kalzium, Magnesium, Kalium, Natrium), Nierenretentionsparameter (Kreatinin, BUN), Cholestaseparameter (Bilirubin, ALP, γ -GT, GOT, GPT), Hämolyseparameter (LDH), Gesamteiweiß, Serumglukose, Entzündungsparameter (CRP, Procalcitonin) sollten ebenfalls bestimmt werden.

Ein erhöhter Hämatokritwert kann ein Zeichen für eine intravasale Hypovolämie sein, da die festen Bestandteile des Blutes überwiegen und die Viskosität des Blutes und somit der Hämatokrit ansteigt.

Auch BUN >20 mg/dl bei Aufnahme ist ein guter prognostischer Marker für einen schweren Verlauf der AP (Cruz-Santamaria D M, 2012).

Bei Patienten, die anamnestisch keinem Alkoholabusus ausgesetzt waren, spricht ein erhöhter Alaninaminotransferase (ALT) Wert 3-fach über der Normgrenze mit 95% positiven prädiktivem Wert für eine biliäre Genese. Ebenso sind Bilirubin und ALP

erhöht bei biliärer Genese. Jedoch können bis zu 20% der Patienten mit biliärer AP eine normwertige Leberfunktion aufweisen (D.C., 2006).

Kalzium sowie andere Elektrolyte sollten initial bestimmt werden, um relevante Elektrolytverschiebungen diagnostizieren und behandeln zu können. Insbesondere Kalzium hat mittlerweile einen hohen Stellenwert bezüglich der Prognoseabschätzung der akuten Pankreatitis. Bereits 1984 wurde in der Studie von Blamey et al. gezeigt, dass eine Hypokalziämie einen prognostischen Wert ($p < 0,001$) für das Outcome der AP hat. Folgende Cut-off Werte wurden damals beschrieben:

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Einzelparametern und dem Schweregrad der AP; nach Blamey et al. (Blamey S L, 1984)

Faktor	Schweregrad	Anzahl	Mean value	SD	p
Kalzium in mmol/L	schwer	52	2,01	0,2	$p < 0,001$
	mild	311	2,17	0,18	$p < 0,001$
Urea in mmol/L	schwer	61	9,46	6,8	$p < 0,001$
	mild	337	5,83	2,7	$p < 0,001$

Table 11: Signifikante Faktoren in der Prognose der AP; nach Blamey et al. (Blamey S L, 1984)

Faktor	Cut-off Wert	Anzahl	Mild (%)	Schwer (%)	p
Kalzium in mmol/L	< 2,00	58	62	38	p < 0,0001
	> 2,00	305	91	9	p < 0,0001
Urea in mmol/L	> 16	13	31	69	p < 0,0001
	< 16	385	86	14	p < 0,0001
Glukose in mmol/L	> 10	29	48	52	p < 0,0001
	< 10	181	74	26	p < 0,0001

CRP ist ein Akut-Phase Protein, welches von Hepatozyten in der Leber synthetisiert wird. Die Synthese wird von Il-1 und Il-6 induziert. Es erreicht sein Maximum nach 36h - 72h nach Beginn und korreliert mit dem Schweregrad der AP (Lempinen, Puolakkainen, & Kempainen, 2005).

Dieser laborchemische Entzündungsparameter ist nicht spezifisch für eine akute Pankreatitis. Daher ist eine alleinige CRP Erhöhung nicht relevant für die Diagnostik und initiale prognostische Einschätzung einer akuten Pankreatitis, stellt aber einen guten Verlaufparameter dar.

Bezüglich der Cut-off Werte für CRP bestehen verschiedene Daten. Wie bereits beschrieben, erreicht CRP nach ca. 48h sein Maximum und ist somit am aussagekräftigsten. Neueste Guidelines von 2016 besagen, dass ein CRP Cut-off Wert von 150 mg/L mit einer Sensitivität von 80%, Spezifität von 76%, PPV 76% und NPV 86% prädiktiv ist (Cruz-Santamaria D M, 2012).

Cardoso et al. beschrieben einen optimalen Cut-off Wert nach 48h für SAP, Pankreasnekrosen und in-hospital Mortalität zwischen 170 und 190 mg/L (Cardoso F S, 2013).

1.5.3 Bildgebende Verfahren

Diese spielen eine wichtige Rolle für die Diagnose der biliären AP sowie für Follow-up der Komplikationen.

Bereits in der Notaufnahme kann man einen orientierenden Ultraschall durchführen. Dies ist schnell, kostengünstig und aussagekräftig bei Vorhandensein von Gallensteinen. Allerdings ist dies nicht immer suffizient möglich, zum Beispiel aufgrund geringer Sicht bei Meteorismus oder Adipositas. Eine Alternative stellt eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) dar. Dies hat eine höhere Sensitivität und Spezifität, wird aber nicht routinemäßig durchgeführt. Eine CT oder MRT Bildgebung wird ebenfalls nicht routinemäßig veranlasst. Wenn eine klinisch oder laborchemisch atypische Pankreatitis vorliegt, bei unklarer Genese oder zur Verlaufskontrolle der Komplikationen kann diese vorgenommen werden. Der derzeitige Gold Standard in der Diagnostik bei vor allem schwerer AP ist eine kontrastmittelverstärkte CT Untersuchung. Falls Patienten Kontraindikationen für CT, bzw. Kontrastmittelgabe aufweisen, wie zum Beispiel ein akutes Nierenversagen oder Allergien, kann eine MR als Alternative eingesetzt werden. Es kann mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität den Schweregrad und das Outcome der AP bestimmen (Arvanitakis Marianna, 2004).

Pankreasnekrosen bilden sich erst nach 3 - 5 Tagen, infizierte Nekrosen sogar erst 12 Tage nach Krankheitsbeginn. Somit ist eine initiale radiologische Bildgebung zur Diagnosestellung einer AP bzw. einer potenziellen Komplikation nicht zielführend. Bei klinisch schweren Verlaufsformen ist eine radiologische Bildgebung im Verlauf sinnvoll. Wenn im CT mehr als 30% nekrotisches Gewebe zu sehen ist (im Sinne von Perfusionsausfällen), ist dies ein signifikanter Marker für den Schweregrad, die Komplikationsrate sowie die Mortalitätsrate ($p < 0,001$, $p < 0,05$ und $p < 0,004$) (Kaya E, 2007).

1.6 Behandlung und Management

Wenn man eine akute Pankreatitis vermutet, sollten prinzipiell diese 12 Schlüsselfragen beantwortet werden (Huber W, 2007). Einige dieser Fragen sind bereits in dieser Arbeit beantwortet worden, die restlichen Fragen werden nachfolgend bearbeitet.

1. Besteht eine Pankreatitis: ja/nein?
2. Ist die Genese biliär: ja/nein?
3. Besteht eine milde oder schwere Pankreatitis?
4. Ist die Verlegung auf eine Intensivstation nötig: ja/nein?
5. Sollte ein CT durchgeführt werden: ja/nein? Wenn ja, wann?
6. Ist eine ERCP sinnvoll: ja/nein?
7. Wie viel Volumen wird benötigt?
8. Soll eine enterale Ernährung erfolgen: ja/nein?
9. 4 „Antis“ sinnvoll: ja/nein?
10. Welche Schmerztherapie?
11. Ist eine Antibiose nötig: ja/nein?
12. Sollte eine chirurgische Therapie erfolgen: ja/nein?

Eine der Prioritäten nach Diagnosestellung ist die grobe ätiologische Differenzierung, denn diese bestimmt den Behandlungsplan. Einzig eine biliäre AP kann spezifisch mittels ERCP und Gallensteinentfernung therapiert werden. Sonst steht eine rein symptomatische Behandlung im Vordergrund. Die Therapieansätze der beiden Formen der AP unterscheiden sich gravierend. Eine milde, ödematöse Form lässt sich auf einer Normalstation konservativ behandeln, wohingegen eine schwere, nekrotisierende AP schnellstmöglich auf eine Intermediate Care (IMC) oder Intensivstation (ICU) verlegt werden sollte, um eine engmaschigere Überwachung des Patienten gewährleisten zu können, da mit einer akuten Verschlechterung zu jedem Zeitpunkt zu rechnen wäre.

1.6.1 Flüssigkeitsgabe

Einer der wichtigsten therapeutischen Ansätze stellt die intravasale Flüssigkeitssubstitution dar. Es ist bekannt, dass Patienten mit verzögerter Flüssigkeitsgabe eine schlechtere Prognose haben (Huber, Phillip, Schmid, & Schneider, 2017). Bei Patienten mit nicht eingeschränkter Ejektionsfraktion des Herzens sollten mindestens 4 Liter pro Tag intravenös verabreicht werden, um einen hypovolämischen Schock verhindern zu können. Initial sollten 250-300 ml/h für die ersten 48 Stunden infundiert werden (Beger H G, 2007; Matthew DeLaney, 2013).

Stundendiurese (≥ 50 mL/kg/h), Vitalparameter, Hämatokrit und der zentrale Venendruck (ZVD) sind Anhaltspunkte für den intravasalen Flüssigkeitsstatus. Allerdings kann anhand dieser Werte keine persistierende globale Gewebhypoxie festgestellt werden (Rivers et al., 2001). Daher sollte zur besseren Überwachung und Flüssigkeitssteuerung bei kritischeren Patienten ein Hämodynamik Monitoring System mittels invasivem arteriellem Zugang gelegt werden. Dies wird auch als „early goal-directed therapy“ bezeichnet. Hierbei werden verschiedene Vorlastparameter bestimmt, wie zum Beispiel das globale enddiastolische Volumen (GEDV) beziehungsweise intrathorakales Blutvolumen (ITBV) sowie die Variabilität von Schlagvolumen (SVV), systolischem Blutdruck (SPV) und die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (PPV). Diese Messwerte erlauben eine genauere Aussage des intravasalen Volumenstatus und somit eine differenzierte, optimierte Volumentherapie (Huber & Rockmann, 2008; Huber W, 2007). Diese bietet signifikante Vorteile in Bezug auf die Mortalität bei Patienten mit schwerer, nekrotisierender Pankreatitis. Die Krankenhausmortalität sinkt von 59 Patienten (46,5%) unter Standard Therapie auf 38 Patienten (30,5%) unter goal-directed Therapie.

Tabelle 12: Mortalität bei Standard Therapie vs. Early goal-directed Therapie; nach Rivers et al. (Rivers et al., 2001)

	Standard Therapie n=133	Early goal-directed Therapie n=130	Relative Risk (95% CI)	p
Krankenhausmortalität	59 (46,5%)	38 (30,5%)	0,58 (0,38-0,87)	0,009
28 d Mortalität	61 (49,2%)	40 (33,3%)	0,58 (0,39-0,87)	0,01
60 d Mortalität	70 (56,9%)	50 (44,3%)	0,67 (0,46-0,96)	0,03

1.6.2 Enterale Ernährung

Eine strikt parenterale Ernährung (*nil per os*) gehört bereits zu einem veralteten Therapieregime. Studien zeigten, dass eine aufbauende Schonkost besser verträglich ist. Grundsätzlich kann eine enterale Ernährung angefangen werden, sobald Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Beschwerden abgeklungen sind (Abou-Assi, Craig, & O'Keefe, 2002; Heinrich, Schäfer, Rousson, & Clavien, 2006; Oláh & Romics Jr, 2014).

Wenn dies nach 48 - 72 Stunden nicht gewährleistet ist, sollte eine passagere enterale Ernährung mittels nasogastraler, bzw. nasojejunaler Sonde begonnen werden. Dies wird allerdings nicht von allen Patienten toleriert, sodass im Zweifel eine totale parenterale Ernährung (TPN) vorübergehend eingeleitet werden muss (Oláh & Romics Jr, 2014).

Die Vorteile einer hypokalorischen enteralen Ernährung im Gegensatz zu einer TPN sind erklärt durch die Fähigkeit normale gastrointestinale Funktionen zu erhalten, eine bakterielle Überbesiedlung und Translokation zu verhindern sowie die Produktion von Endotoxinen und deren Absorption zu verringern. Ebenso umgeht man TPN assoziierte Komplikationen. Zudem ist eine enterale Ernährung vorteilhafter als parenterale Ernährung in Bezug auf reduzierte Mortalität, Infektionen, lokale und systemische Komplikationen (Oláh & Romics Jr, 2014).

Abou-Assi et al. zeigten in ihrer Studie, dass 75% der Patienten mit AP keine additiven Nutritiva benötigten, da sie innerhalb der ersten 2 Tage eine orale Nahrungsaufnahme beginnen konnten. Bei Patientin mit SAP wurde eine hypokalorische jejunale Ernährung initiiert, welche sich als sicherer und günstiger erwies als TPN sowie zu einer schnelleren Ausheilung der akuten Pankreatitis führte (Abou-Assi et al., 2002).

Tabelle 13: Vergleich enterale Ernährung und Total parenterale Ernährung ; nach Heinrich et al. (Heinrich et al., 2006)

	Enterale Ernährung	Total parenterale Ernährung	Signifikanz
Multiorganversagen	12%	18%	p=0,3
Mortalität	10%	11%	p=0,38
schwere AP	16%	21%	p=0,3
milde AP	9%	5%	p=0,38
ZVK Infektion	4%	26%	p=0,01
Sepsis	13%	28%	p=0,02

1.6.3 4 „Antis“

Eine weitere Schlüsselfrage bezüglich der akuten Pankreatitis befasst sich mit den so genannten 4 „Antis“. Diese sind Antisekretoren, wie Somatostatin und Octreotid, Antiphlogistika, Antioxidanzien und Antiproteasen (z.B. Aprotinin, Gabexat, Mesilat).

Diese Therapieansätze blieben allerdings bisher ohne klinische Relevanz und werden in dieser Arbeit somit nicht weiter beachtet (Huber et al., 2017; Huber W, 2007; Matull, Pereira, & O'Donohue, 2006).

1.6.4 Schmerztherapie

Die Hauptsymptomatik der AP besteht aus stärksten abdominellen Beschwerden. Die Behandlung dieser steht für die Patienten primär im Vordergrund. Es gibt keine Evidenz, die eine Überlegenheit spezifischer analgetischer Medikation bewies. Die früheren Aussagen, dass Opiode Oddi´s Sphinktertonus erhöhen sind umstritten und gelten nur für hohe Dosen von Opioiden. Es gibt zudem keine Studien, die ein schlechteres Outcome aufgrund Morphingabe nachweisen können (Cruz-Santamaria D M, 2012). Die Therapie sollte stufenförmig eingeleitet werden und aus mehreren Medikamenten bestehen. Bevorzugte Medikamente sind Pirazolone (Metamizol),

NSAIDs oder Opiode. Es werden bevorzugt die Wirkstoffe Buprenorphin und Pethidin verwendet. Die Gabe von NSAIDs ist noch umstritten, da diese potentiell eine AP exazerbieren könnten, jedoch fehlt hierfür der konkrete Nachweis. Somit können Naproxen, Diclofenac, Indomethacin und Metamizol verabreicht werden (Pezzilli, Morselli-Labate, & Corinaldesi, 2010). Eine Alternative bei sehr starken Schmerzen besteht aus einer Periduralanästhesie (Huber et al., 2017).

1.6.5 Antibiotika

Die Antibiotikagabe bei einer akuten Pankreatitis ist ein umstrittenes Thema, welches keine klaren Aussagen treffen lässt. Je nach Fachrichtung gibt es verschiedene Ansichtsweisen. Aktuelle Guidelines der American Association of Gastroenterology empfehlen eine antibiotische Behandlung bei einem CT gesteuertem Nachweis einer ausgedehnten Nekrose (> 30% des Organs) (Cruz-Santamaria D M, 2012).

Eine durchgeführte Metaanalyse von Heinrich et al. von Studien zwischen 1990 und 2004 zeigte, dass eine prophylaktische Gabe von Antibiotika zu einer signifikanten Reduktion von Sepsis und Mortalität führt, allerdings verhindert dies nicht eine Infektion der Nekrose (Heinrich et al., 2006; Isenmann et al., 2004; Sharma & Howden, 2001). Bei Patienten mit nachgewiesener nekrotisierender AP reduziert eine Antibiotikaphylaxe das Risiko einer Sepsis um 21,1% und das Mortalitätsrisiko um 12,3% (Sharma & Howden, 2001). Dagegen ergibt eine Analyse von Subgruppen eine signifikante Reduktion von infizierten Nekrosen, wenn Patienten prophylaktisch Imipenem im Gegensatz zu Chinolonen + Metronidazol bekamen (36,4% vs. 10,6%, $p < 0,002$) (Heinrich et al., 2006).

Zusammenfassend besagen diese Daten, dass eine antibiotische Prophylaxe einer Behandlung zwar zu bevorzugen ist, jedoch eine generelle Prophylaxe für alle Patienten nicht sinnvoll ist. Patienten mit nachgewiesener infizierter Nekrose oder systemischen Komplikationen sollten mit Imipenem oder Meropenem (prophylaktisch) behandelt werden.

1.6.6 Chirurgie ja/nein

Eine chirurgische Therapie wird nicht standardmäßig durchgeführt. Eine milde AP wird rein konservativ behandelt. Auch sterile Nekrosen werden primär nicht operativ saniert (Werner, Feuerbach, Uhl, & Büchler, 2005). Eine offene chirurgische Nekrosektomie wird bei infizierten Nekrosen nur noch selten durchgeführt. Diese musste einem so

genannten „Step-up approach“, bestehend aus engmaschiger Überwachung, eventueller antibiotischer Therapie, perkutaner oder transgastrischer Drainagen und gegebenenfalls minimalinvasiven Eingriffen, weichen. Im Englischen wird dieser Therapieansatz „delay, drain, and debride“ genannt (Huber et al., 2017; Zerem, 2014). Diese Methode basiert auf der Annahme, dass eine frühe chirurgische Wundausschneidung bei Patienten mit eher schlechter körperlicher Verfassung zu Komplikationen führt, wie zum Beispiel massive Blutungen peri-und/oder postoperativ. Ferner ist zu einem frühen Zeitpunkt schwer zwischen nekrotisierendem und gesundem Gewebe zu unterscheiden, sodass es tendenziell zu einer vermehrten Wundausschneidung kommt (Zerem, 2014).

Mehrere Studien verglichen das Outcome von Patienten mit SAP, welche mittels Step-up Methode und mit offener Debridement (Step-down Methode) behandelt wurden und bewiesen, dass eine Step-up Methode der Step-down Methode aufgrund reduzierter Morbidität, Mortalität und Kosten pro Patient überlegen ist (Horvath, Freeny, Escallon, & al., 2010; van Santvoort et al., 2010; Zerem, 2014; Zerem, Imamović, Sušić, & Haračić, 2011).

Laut Werner et al. gibt es folgende Indikationen für eine chirurgische Behandlung der akuten nekrotisierenden AP: (Werner et al., 2005)

1. Infizierte Pankreasnekrose
2. Sterile Pankreasnekrose:
 - a. Bei persistierender nekrotisierender AP
 - b. Fulminante AP
3. Komplikationen einer AP, z.B. Darmperforation, Blutungen

Um eine sterile Nekrose von einer infizierten unterscheiden zu können, kann eine „Fine Needle Aspiration“ für die Bakteriologie (FNA) erfolgen. Dies gilt als genaue, sichere und zuverlässige Technik eine infizierte Nekrose diagnostizieren zu können (Werner et al., 2005). Infizierte Nekrosen sollten erstmals mittels CT- gesteuerter Punktion/Drainage behandelt werden. Falls dies nicht ausreicht, kann circa 3 - 4 Wochen nach Beginn eine offene Organerhaltende Nekrosektomie erfolgen (Doctor, Philip, Gandhi, Hussain, & Barreto, 2011; Meng-Yang D, 2016).

1.7 Prognose des Schweregrades und des Verlaufs

Nicht die Diagnosestellung einer AP stellt sich als Herausforderung dar, sondern die frühe Einschätzung des klinischen Verlaufs. Wie Bühler et al. 2004 im Schweiz Med Forum schrieben:

„Der Schweregrad und die Prognose werden auch vom erfahrenen Kliniker häufig falsch eingeschätzt. Für eine frühzeitige Beurteilung, welche Patienten an einer leichten Pankreatitis leiden, die in wenigen Tagen ausheilt, und welche Patienten wegen schwerem Verlauf mit unsicherer Prognose einer intensiv-medizinischen Betreuung bedürfen, sind objektive Kriterien erforderlich.“ (Bühler H, 2004)

Eine Unterschätzung des Schweregrades kann für den Patienten potentiell gefährlich sein; eine Überschätzung führt jedoch zu unnötigen Kosten und Verbrauch der doch knappen Ressourcen, weshalb eine frühzeitige und genaue Einschätzung des Schweregrades von Nöten ist (Phillip et al., 2014).

- Die Mortalität bei nekrotisierender AP beträgt bis zu 50%, während eine milde AP ca. 1% Mortalitätsrate aufweist
- Patienten mit schwerer AP benötigen eine engmaschige Überwachung auf einer IMC oder Intensivstation
- Die Früherkennung ist die Basis eines zielorientierten Therapieansatzes

Beger und Kollegen sagten aus, dass Procalcitonin und Il-8 als Einzelparameter den größten prognostischen Wert in Bezug auf die Früherkennung einer Sepsis, eines MODS und Mortalität innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden aufwiesen (Beger H G, 2007). Allerdings werden diese Werte nicht routinemäßig bei Aufnahme der Patienten getestet und sind somit für unsere Studie nicht brauchbare Parameter.

Tabelle 14: Prognostische Einschätzung CRP und PCT; nach Beger et al. (Beger H G, 2007)

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	Signifikanz in %
Vorhersage infizierte Nekrose				
PCT	> 1,4 ng/ml	75	68	69*
CRP	> 400 mg/L	29	92	76
Vorhersage infizierte Nekrose und MODS				
PCT	> 3,8 ng/ml	80	93	92*
CRP	> 410 mg/L	35	93	87
Vorhersage Mortalität				
PCT	> 3,8 ng/ml	82	88	88*
Vorhersage infizierte Nekrose und MODS oder Tod				
PCT	> 3,8 ng/ml	76	94	92*
CRP	> 400 mg/L	35	92	84

*p < 0,05

Daher ist eine multiparametrische Einschätzung der Prognose von Nöten. Es existieren mindestens 22 verschiedene Scores für die Prognose der AP. Allerdings sind diese klinisch meist sehr aufwendig und teuer, somit werden diese nicht routinemäßig durchgeführt.

Zudem sind die meisten Scores erst 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Erkrankung aussagekräftig, wie zum Beispiel CRP, Ranson Score, APACHE II Score oder auch eine Computertomographie.

Nachfolgend werden 20 dieser Scores mit den jeweiligen Autoren und Herkunftsland tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 15: 20 prognostische Scores mit jeweiligen Autoren und Land; nach Meng-Yang (Meng-Yang D, 2016)

Klinischer Score	Autoren, Jahr der Erstveröffentlichung	Land
Ranson Score	Ranson et al., 1974; Ranson and Pasternack, 1977	Amerika
Glasgow Score	Blamey et al., 1984	England
Simplified prognostic criteria	Agarwal and Pitchumoni, 1986	Amerika
APACHE II	Wilson et al., 1990; Larvin and McMahon, 1989	Amerika
Japanese Severity Score	Ogawa et al., 2002	Japan
Logistic Organ Dysfunction Score	Halonen et al., 2002	Finnland
Multiple Organ Dysfunction Score	Halonen et al., 2002	Finnland
SOFA	Halonen et al., 2002	Finnland
SIRS Score	Ogawa et al., 2002 ;Buter et al., 2002	Japan, England
APACHE III	Liu et al., 2003	Amerika
BALI Score	Spizer et al., 2006	Amerika
Early Warning Score	Garcea et al., 2006	Amerika
Mortality Probability Score	Göcmen et al., 2007	Türkei
Panc 3 Score	Brown et al., 2007	Amerika
Pancreatitis Outcome Prediction Score	Harrison et al., 2007	England
Simple Prognostic Score	Ueda et al., 2007	Japan
SAPS	Göcmen et al., 2007	Türkei
BISAP	Wu et al., 2008	Amerika
Harmless Acute Pancreatitis Score	Lankisch et al., 2009	Deutschland
Japanese Severity Score (revised)	Ueda et al., 2009	Japan

SAPS= simplified acute physiology Score, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment

Der **Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score** wurde erstmals 1985 vorgestellt als Nachfolge Score des APACHE I, welcher bereits 1981 veröffentlicht wurde. Der APACHE II Score wird aus insgesamt 3 Datengruppen gebildet, bestehend aus aktuellen (Labor-) Befunden und Vitalparametern (12 Parameter), Alter des Patienten (1 Parameter) sowie den anamnestisch bestehenden chronischen Vorerkrankungen (5 Parameter). Die erforderlichen Daten werden über mindestens 24 Stunden gesammelt, wobei der jeweils schlechteste Wert für die Berechnung herangezogen wird. Es werden somit insgesamt 18 Parameter benötigt, um eine suffiziente Berechnung durchführen zu können.

Ursprünglich sollte dieser Score dazu dienen, einen akuten, schweren Verlauf bei Intensivpatienten vorherzusagen, also nicht spezifisch für Patienten mit einer akuten Pankreatitis. Momentan ist der APACHE II Score der klinisch meist verbreitetste Score zur prognostischen Einschätzung der AP (Simoes et al., 2011).

Bei einem Cut-off Wert von ≥ 8 weist dieser eine Sensitivität von 65% - 83%, eine Spezifität von 77% - 91%, PPV von 23% - 69% und NPV 86% - 99% auf (Lankisch et al., 2002; Phillip et al., 2014).

Tabelle 16: APACHE II Score; modifiziert nach Knaus et al. (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985) und Huber et al. (Huber W, 2007)

APACHE-II-Score					
Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rektal (Grad Celsius)	41 < 29,9	39-40,9 30-31,9	- 32-33,9	38,5-38,9 34-35,9	36-38,4 -
Art. Mitteldruck (mmHg)	160 < 49	130-159 -	110-129 50-69	- -	70-109 -
Herzfrequenz (pro min)	180 39	140-179 40-54	110-139 55-69	- -	70-109 -
Atemfrequenz	50 5	35-49 -	6-9 -	25-34 10-11	12-24 -
Oxygenierung: Wenn $F_iO_2 > 0,5$: $AaDO_2$ Wenn $F_iO_2 < 0,5$: PaO_2	500 < 55	350-499 55-60	200-349 -	- 61-70	< 200 > 70
Arterieller pH oder HCO_3^- (nur wenn keine arterielle BGA) (mmol/L)	7,7 < 7,15 52 < 15	7,6-7,69 7,15-7,24 41-51,9 15-17,9	7,25-7,32 - 18-21,9	7,5-7,59 - 32-40,9	7,33-7,49 - 22-31,9
Serum-Natrium (mmol/L)	180 110	160-179 111-119	155-159 120-129	150-154 -	130-149 -
Serum-Kalium (mmol/L)	7 < 2,5	6-6,9 -	2,5-2,9 -	5,5-5,9 3-3,4	3,5-5,4 -
Serum-Kreatinin (mg/dL) Doppelter Punktwert bei ANV	3,5 -	2,0-3,4 -	1,5-1,9 < 0,6	- -	0,6-1,4 -
Hämatokrit	60 < 20	- -	50-59,9 20-29,9	46-49,9 -	30-45,9 -
Leukozyten (G/L)	40 < 1	- -	20-39,9 1-2,9	15-19,9 -	3-14,9 -
Glasgow Coma Scale (GCS): 15-GCS	-	-	-	-	-
Alterspunkte 0-6	65-74 Jahre: 5 Punkte > 75 Jahre: 6 Punkte	55-64 Jahre	45-54 Jahre	-	< 44 Jahre

5 Punkte bei chronischem Organversagen: Leberzirrhose NYHA IV, schwere COPD, chronische Dialyse, Immunsuppression

Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis (BISAP) Score

Für folgende Parameter wird bei Zutreffen jeweils ein Punkt vergeben:

- BUN > 25 mg/dl
- Eingeschränkter mentaler Status
- SIRS (> 2 Kriterien)
- Alter > 60 Jahre
- Pleuraergüsse im CT

Durch Aufaddieren der Punkte ergibt sich ein steigendes Mortalitätsrisiko, welches in nachstehender Tabelle prozentual dargestellt wird.

Tabelle 17: BISAP Score; nach Wu et al. (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2008)

BISAP Score	Mortalitätsrate
0	0,10 %
1	0,40 %
2	1,60 %
3	3,60 %
4	7,40 %
5	9,50 %

Der Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) Score wurde wesentlich später (2008) gebildet und sollte als Alternative für APACHE II und die Ranson Kriterien dienen. Er wurde anhand fast 18.000 Patienten gebildet und validiert und stellt den ersten bevölkerungsbezogenen Score für die akute Pankreatitis dar (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2008).

Es werden hierfür 5 Kriterien benötigt. Initial sollte dieser Score durch seine einfache Handhabung bestehen. Allerdings besteht auch dieser Score aus insgesamt 8 Parametern, wenn man die SIRS Kriterien einzeln zählt. Er besteht aus körperlichen Untersuchungsbefunden, Vitalparameter, Routine Laborwerten und CT Befunden. Insgesamt können 5 Punkte verteilt werden. Die Mortalitätsrate nimmt zu, je höher der BISAP Score ist. Der meist verbreitetste Cut-off Wert für BISAP Score ist > 3 Punkte mit einer Sensitivität von 57,1%, Spezifität 87,6%, PPV 15,4% und NPV 98,1% (Papachristou G, 2010).

Ranson Score

Tabelle 18: Ranson Score; nach Ranson et al. (Ranson et al., 1974)

Erstuntersuchung bei Aufnahme	nach 48 h
Alter > 55 Jahre	Volumendefizit > 6L
Blutzucker > 200 mg/dl	Abfall des Hkt > 10%
Leukozyten > 16 G/L	Anstieg von BUN um > 5 mg/dl
GOT > 255 U/L	Basendefizit > 4 mmol/L
LDH > 350 U/L	Abfall des PaO ₂ auf 60 mmHg
	Abfall des Serum-Kalziums auf < 2 mmol/L

Für jedes zutreffende Kriterium wird im Ranson Score ein Punkt vergeben. Je höher der Punktwert, desto größer ist das Risiko für Mortalität:

- **0 bis 2 Punkte:** Milde akute Pankreatitis. Mortalitätsprognose etwa 1%
- **3 bis 5 Punkte:** Schwere akute Pankreatitis. Mortalitätsprognose 10% - 20%
- **5 bis 6 Punkte:** Schwere akute Pankreatitis. Mortalitätsprognose 40% - 50%
- **> 6 Punkte:** Schwere Pankreatitis und Mortalitätsprognose fast 100%

Dieser Score wurde vor circa 40 Jahren (1974) zum ersten Mal beschrieben und besteht aus insgesamt 11 Parametern, von denen fünf direkt bei Aufnahme erhoben werden können und weitere sechs Parameter erst nach 48 Stunden (Ranson et al., 1974). Die Ranson Kriterien zählen auch zu den großen „Prognosemaschinen“, welche einen hohen prädiktiven Wert besitzen und sind eine der drei Scores, welche in dieser Studie beschrieben werden. Statistisch gesehen sind diese drei Scores gleichwertig bezüglich der prädiktiven Aussagekraft für Mortalität (Papachristou G, 2010).

Simoes et al. beschrieben eine signifikante Korrelation von Ranson Score > 3 und der Mortalität ($p < 0,001$) bei einer Sensitivität von 91,2%, Spezifität von 74,4%, AUC 0,879 und einem NPV von 95,7% (Simoes et al., 2011).

Der Zeitpunkt der Erhebung der Scores und jeweilige Cut-off Werte sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 19: Cut-off Werte Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA ; nach Beger et al. (Beger H G, 2007)

	Cut-off	Zeit
Ranson Score	> 2 Punkte	> 48 h
APACHE II	> 8 Punkte	täglich
BISAP	> 3 Punkte	täglich
SOFA	> 4 Punkte	48 h/ d

1.8 Fragestellung und Ziele der Studie

In oben beschriebener Abhandlung wurde die Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnosestellung und Prognose der akuten Pankreatitis beschrieben sowie die bestehende Problematik einer frühzeitigen, schnellen und einfachen Prognosebestimmung. Daher lautet die Fragestellung dieser Arbeit: Welche prognostischen (Früh-) Marker für die Mortalität der akuten Pankreatitis gibt es und in wie weit kann deren Kombination zu einem besseren Scoring Modell führen?

Das Ziel der Studie ist es ein neues System zu entwickeln, welches es ermöglicht bereits bei Aufnahme des Patienten eine genaue Tendenz des Verlaufes der AP zu erkennen und dementsprechend frühzeitig und adäquat handeln zu können. Denn aufgrund des potentiell fulminanten Verlaufes ist das Zeitfenster für eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie sehr kurz (Huber W, 2007).

Die von uns neu entwickelten Scores sollen mit bestehenden prognostischen Scores verglichen werden und in Relation gebracht werden.

2 MATERIAL UND METHODIK

Im Folgenden wird nun auf das Studiendesign, Studienendpunkte und verwendete Testverfahren eingegangen.

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der EAGLE Studie, einer multizentrischen Studie zur „Early goal-directed volume resuscitation in acute pancreatitis“ (Ethikvotum-Nummer: 2286/08) wurde eine Datenbank kreiert. Diese beinhaltet zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit, insgesamt 400 Patienten, die im Zeitraum von August 2009 bis Juli 2015 mit einer akuten Pankreatitis, oder dem Verdacht einer solchen, im studienleitenden Zentrum Klinikum rechts der Isar in München aufgenommen wurden. Die EAGLE Studie stellt eine gesonderte Studie dar.

Bei Aufnahme wurden die Patienten befragt und ein Screening Log angelegt (siehe Anhang). Diese Arbeit bezieht sich auf alle 400 Patientendaten.

Klinische Parameter wurden prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet.

Folgende Ein - und Ausschlusskriterien gelten nur für die EAGLE Studie, die Daten der folgenden Kriterien wurden jedoch für diese Studie benutzt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien ermöglichten einen Einschluss in die EAGLE Studie:

- 1) Gesicherte Pankreatitis durch:
 - a) Typischer Schmerzcharakter und
 - b) Erhöhung von Serum-Lipase oder Amylase und
 - c) Schmerzbeginn \leq 48h vor Aufnahme

- 2) Mindestens ein Prognoseparameter für schweren Verlauf:
 - a) Hkt $>$ 44% bei Männern, $>$ 40% bei Frauen
 - b) Blutzucker $>$ 125 mg/dl
 - c) CRP \geq 10 mg/dl
 - d) Balthazar Kategorie C-E
 - e) APACHE II \geq 8 Punkte
 - f) Alter $>$ 55 Jahre
 - g) Leukozyten \geq 16.000/mm³

- h) GOT > 250 IU/L
- i) LDH > 350 IU/L
- j) Kalzium < 2,0 mmol/L
- k) Weitere Parameter:
 - a. CK > Norm
 - b. Jedes akute Organversagen

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nachfolgende Kriterien führten bei Vorliegen zu einem Ausschluss der EAGLE Studie:

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

2.1.3 Studienendpunkte

Primäre Endpunkte unserer Studie waren Mortalität und Intensivpflichtigkeit.

Sekundäre Endpunkte der Studie waren Genese, Organversagen, Schmerzintensität, Dauer von Schmerzbeginn bis Vorstellung im KH, Liegedauer in Tagen und Intervention.

2.2 Datenerhebung

Daten der 400 Patienten beinhalten unter anderem soziodemographische Angaben, Anamnese, Genese und Laborergebnisse. Ein SAP Zugang ermöglichte den Einblick in alle Untersuchungsbefunde und Labore.

Folgende klinische Parameter und deren Verlauf wurden untersucht:

CRP bei Aufnahme und bei Maximum, Leukozyten, Hämatokrit, Lipase, GOT, GPT, LDH, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kalzium, Serumglukose, Kreatinin und BUN.

Manche dieser Laborwerte wurden gemessen, um ausgewählte Scores zu berechnen, wie APACHE II, BISAP, SIRS, Ranson 0 und 48 Stunden nach Aufnahme.

2.3 Statistische Auswertung

Alle Daten wurde in einer Excel Tabelle gesammelt und auf Vollständigkeit geprüft. Eine Datenmaske in SPSS (Version 23) wurde erstellt. Alle Tabellen und Graphen wurden ebenfalls mit Microsoft Excel generiert.

Nach Anonymisierung der Patienten wurde mittels explorativer Datenanalyse nach Ausreißern gesucht und auf Normalverteilung getestet. Der Kolmogorov-Smirnov- Test ist in allen Fällen signifikant ($p < 0,05$), daraus folgend sind die Daten nicht normalverteilt und nicht parametrische Tests sind angebracht.

Die Randomisierung der Daten erfolgte in Dreier-Gruppen. Der erste und letzte Patient dieser Dreier-Gruppe wurde für die Derivationsgruppe (267 Patienten) benutzt, der mittlere Patient erstellte die Validierungsgruppe (133 Patienten). Somit dienen zwei Drittel des kompletten Datensatzes zur Herleitung neuer Scores und ein Drittel dient zur Validierung jener Scores. Diesen Prozess nennt man Split Validation innerhalb einer Kohorte.

Deskriptive und demographische Angaben wurden anhand des kompletten Datensatzes berechnet.

Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten in % einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet.

Bei kleineren Stichprobenmengen wurde der Fisher-Exakt Test durchgeführt als Signifikanztest auf Unabhängigkeit.

Wilcoxon Test wurde für den kausalen Zusammenhang verbundener Stichproben berechnet.

Mittelwertvergleiche für unverbundene Merkmale wurden mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet.

Für den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen wurde eine Spearman Korrelation berechnet. Alle Parameter, die eine Korrelation aufwiesen, wurden für eine univariate Regression zugelassen.

Parameter mit einem p- Wert $< 0,1$ in der univariaten Analyse und eine begrenzte Anzahl von Faktoren mit einer hohen Einflusswahrscheinlichkeit wurden für eine multivariate Regressionsanalyse in Betracht gezogen.

Multiple binäre Regression wurden berechnet für dichotome Endpunkte, wie „Mortalität“ und „Intensivpflichtigkeit“, sowie lineare Regressionsanalysen für den Endpunkt „Liegendauer in Tagen“.

Receiver-Operating-Characteristic Kurve (ROC-Kurve) und Area under the curve (AUC) wurden sowohl für die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität, als auch der Grenzwertoptimierung analysiert.

Dies ist auch ein Maß für die Güte des Testes. Die Fläche (AUC) kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$).

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristik

14,2% (n = 56) haben einen BMI > 30 kg/m². 85,8% (n = 338) haben einen BMI < 30 kg/m².

Tabelle 20: Patientencharakteristika

Geschlecht	147 Frauen, 253 Männer
Alter	53 ± 17 Jahre
BMI	25,1 ± 5 kg/m ²
APACHE II	5,9 ± 4,7 (0-25)
Ranson total	1,9 ± 1,7 (0-9)
BISAP	0,7 ± 0,9 (0-5)

3.2 Häufigkeiten

Insgesamt ist anzumerken, dass uns nicht für jede Frage ein kompletter Datensatz von allen 400 Patienten vorliegt. Somit wurde der Einfachheit halber die uns jeweils vorliegende Menge der Pat. als Gesamtsumme von 100% bezeichnet.

Die Skalierung dieser Abbildung ist durch die Stundenangaben der Patienten bestimmt.

3.2.1 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung in unserer Studie spiegelt die Rate der meisten Studien wieder. Die Mehrzahl der Patienten (63%) bestehen aus Männern, 37% aus Frauen.

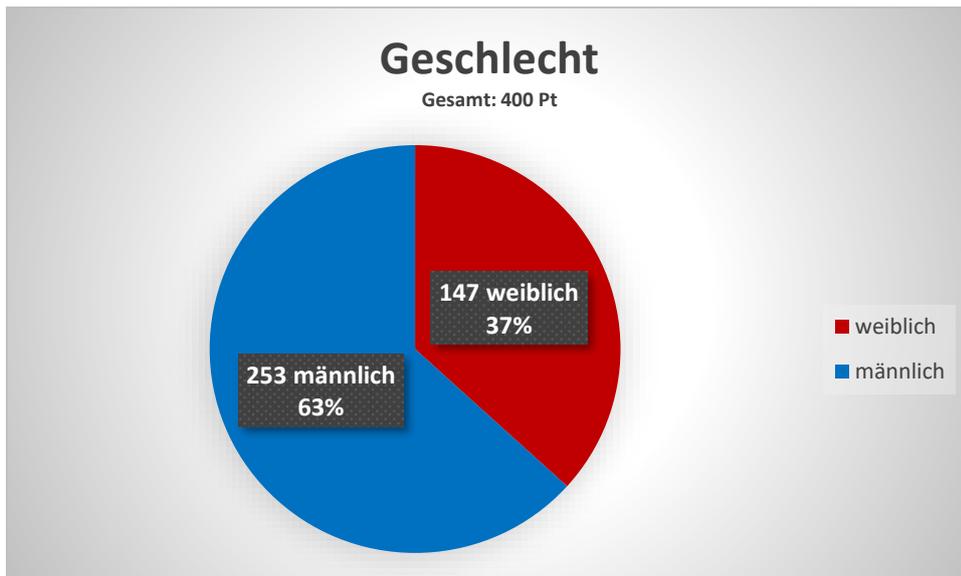


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

3.2.2 Genese

Von insgesamt 374 Patienten ist die Genese der AP dokumentiert worden, von 26 Patienten fehlt diese Information. Somit ergeben 374 Pat. eine Gesamtsumme von 100%.

Wie bereits visuell zu erkennen ist, ergeben die biliäre und äthyloxische Genese den Hauptanteil mit 62,3%.

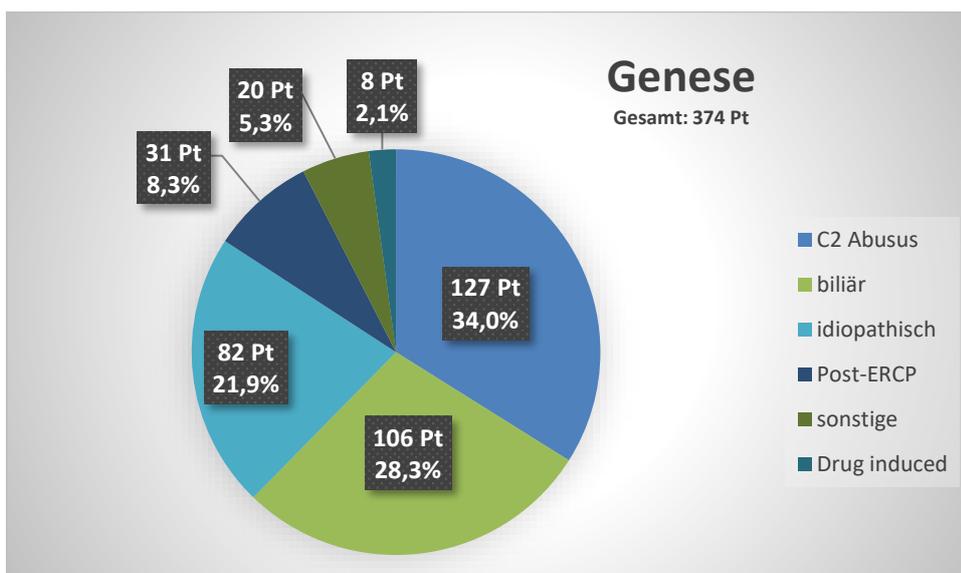


Abbildung 3: Pie-chart Genese

Wir unterteilten die Genese auch auf die beiden Geschlechter. Insbesondere bei äthyloxischer Genese ist ein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen; 115 Männer erkrankten an einer AP folgend eines Alkoholabusus, wohin gehend es nur 13 Frauen betraf ($p < 0,001$).

Bezüglich einer biliären Genese sehen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p > 0,05$).

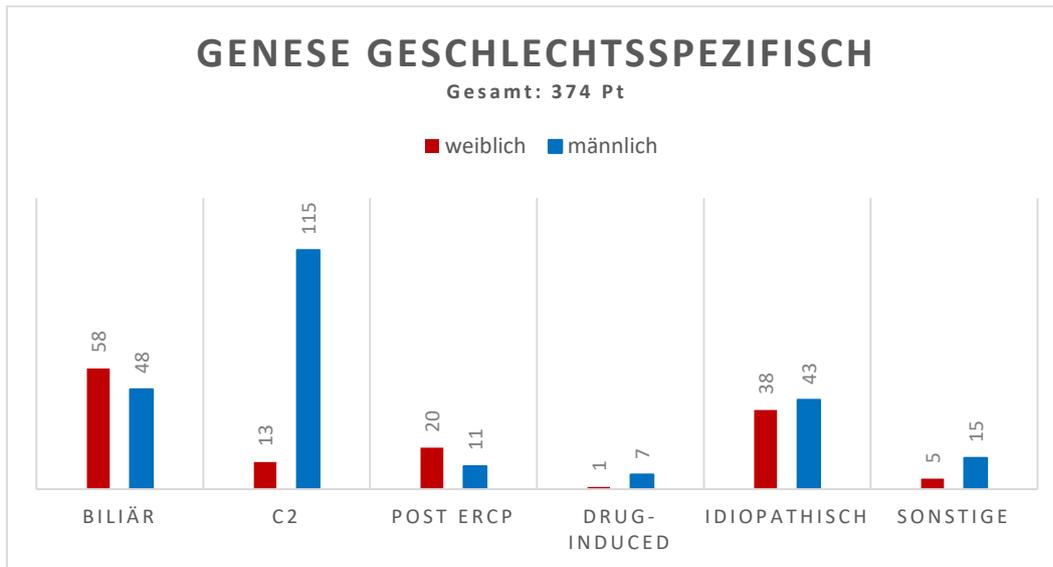


Abbildung 4: Genese geschlechtsspezifisch

3.2.3 Intensivpflichtigkeit

Von 399 Patienten wurden 58 Patienten (15%) auf eine Intensivstation verlegt. 85% blieben auf peripheren Stationen. Die Information eines Patienten lag uns diesbezüglich nicht vor.

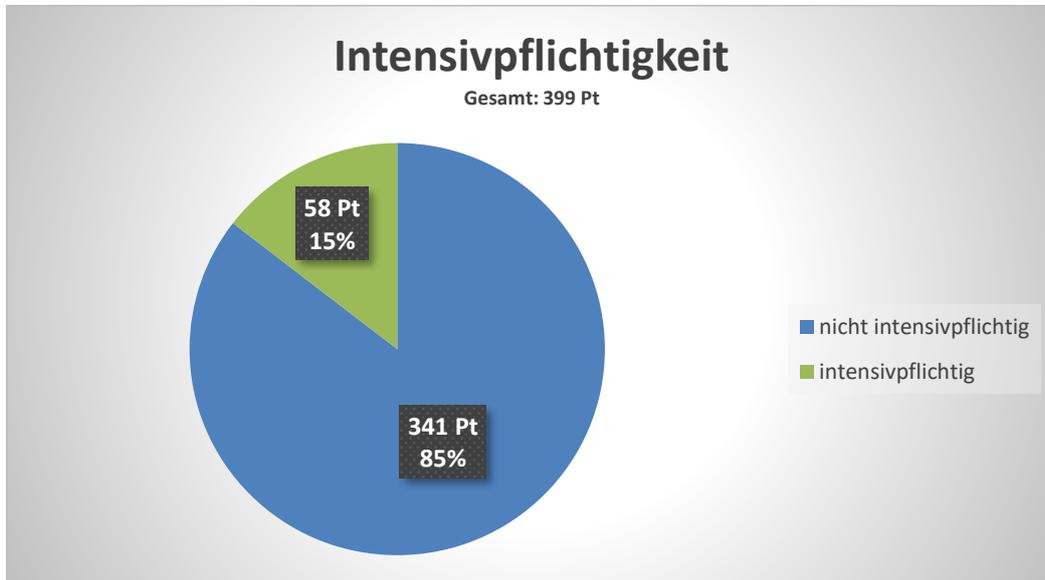


Abbildung 5: Intensivpflichtigkeit

3.2.4 Organversagen

88,5% aller Patienten wiesen keine Komplikationen, wie z.B. Organversagen, auf. 45 Patienten (11,3%) erlitten ein Organversagen. Es wurde nicht dokumentiert, ob dies transienter oder persistierender Natur war. Auch für diese Graphik fehlt uns die Information eines Patienten.

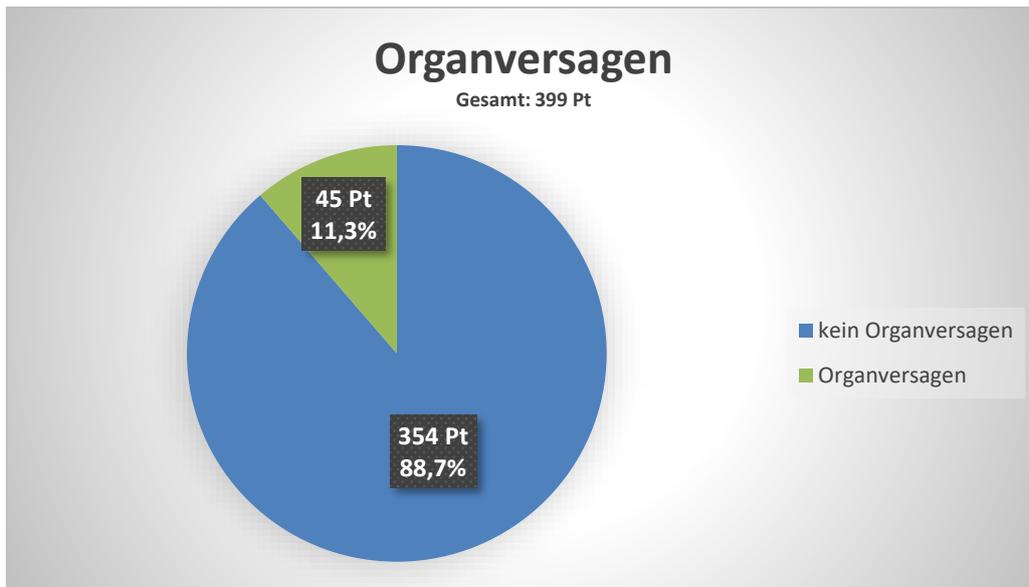


Abbildung 6: Häufigkeit Organversagen

3.2.5 Liegedauer in Tagen

Die Liegedauer in Tagen variiert von einem Tag bis zu 53 Tagen. Wie man jedoch in Abbildung 7 sehen kann, liegen die meisten Patienten bis zu zwei Wochen stationär. 82,1% aller Patienten verweilen bis zu 12 Tage im Krankenhaus.

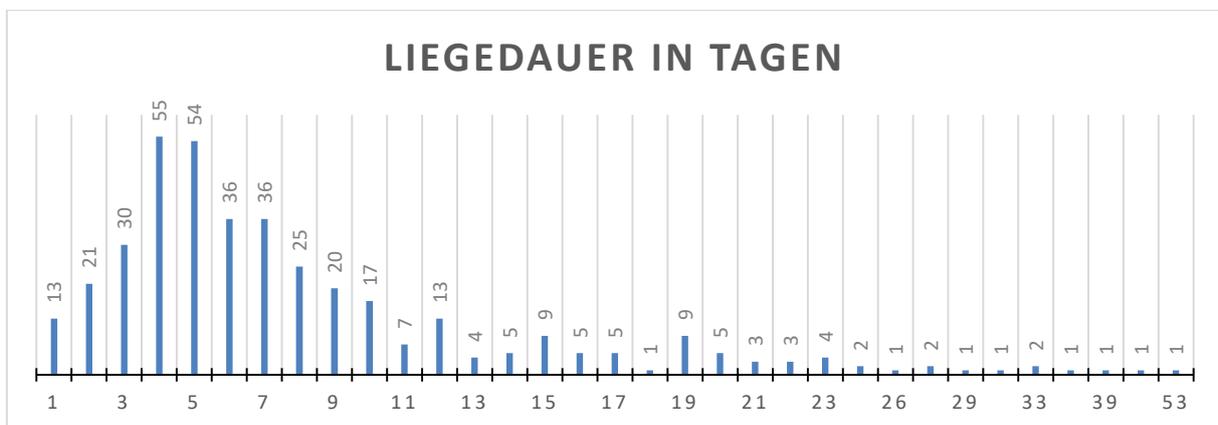


Abbildung 7: Liegedauer in Tagen

3.2.6 Mortalität

In unserer Studie sind insgesamt 16 Patienten verstorben (4%). 25% hiervon sind Frauen (4 Pt), 75% Männer (12 Pt). Es besteht kein kausaler Zusammenhang zwischen Mortalität und dem Geschlecht der Patienten ($p = 0,327$). Von 6 Patienten fehlt die Information diesbezüglich.

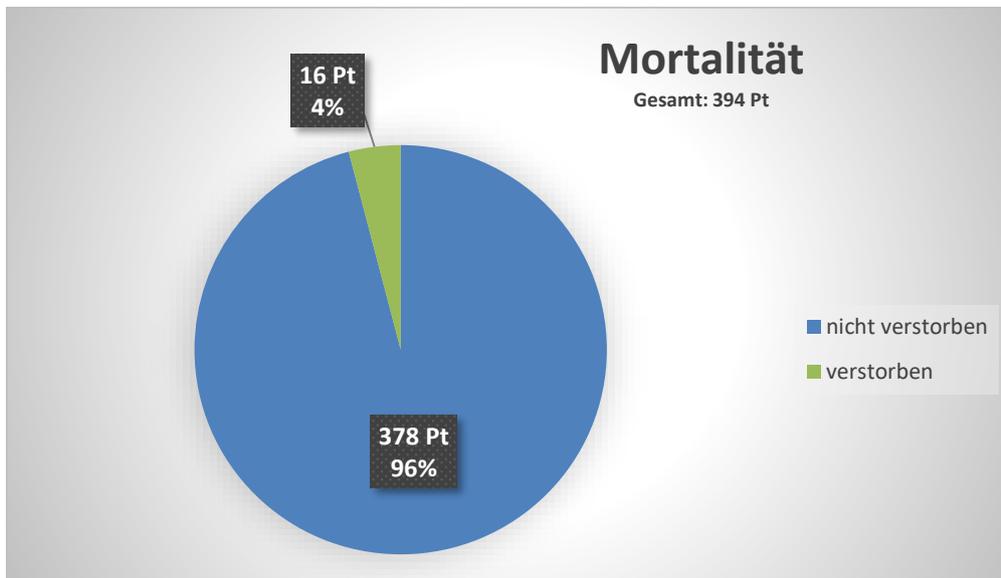


Abbildung 8: Häufigkeit Mortalität

3.2.7 Mortalität auf Genese bezogen

In folgendem Diagramm wird die Mortalität bezüglich der Genese aufgeteilt. Zu sehen ist, dass in der medikamenten-induzierten Kohorte kein Patient verstorben ist. In der „Sonstigen“ Spalte sind jedoch 2 von 20 Patienten verstorben (10%) sowie nach Alkoholabusus verstarben 6 von 128 Patienten (4,7%).

In der Untergruppe „Post-ERCP“ starben 2 von insgesamt 31 Patienten, die sich während des stat. Aufenthaltes einer ERCP unterzogen (6,45%).

Mittels Fisher-Exakt-Test konnte jedoch keine relevante Signifikanz zwischen Mortalität und einer Post-ERCP Pankreatitis hergestellt werden ($p = 0,36$).

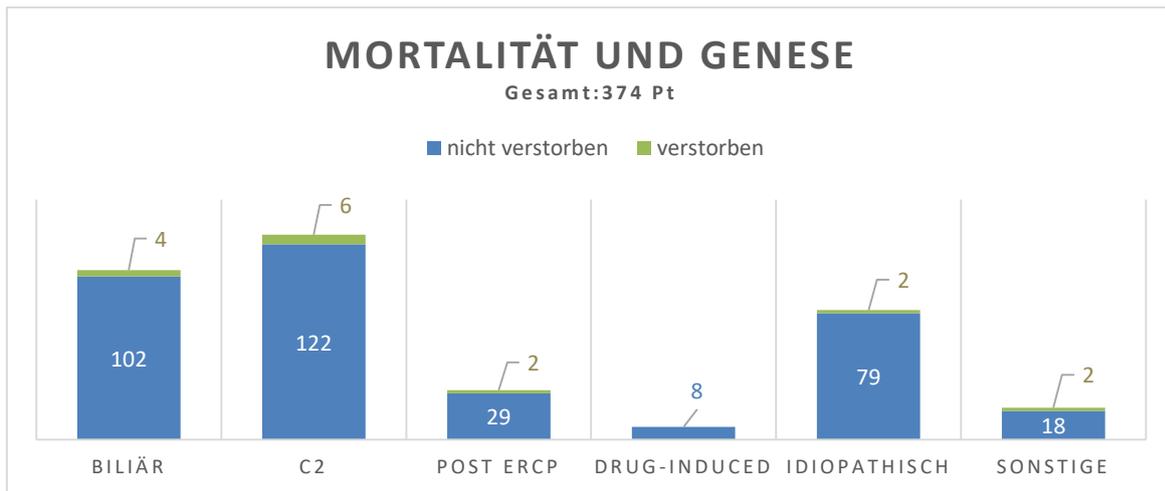


Abbildung 9: Häufigkeit Mortalität und Genese

3.2.8 Intervention

Je nach Genese der AP erfolgt eine interventionelle Therapie. Bei 72 Patienten fehlte die Information bezüglich einer Intervention, weshalb für diese Graphik nur 328 Patienten eingeschlossen wurden. 65% der Patienten erhielten eine rein konservative Therapie ohne Interventionsbedarf. 22% unterzogen sich einer ERCP während des stationären Aufenthaltes. Nur wenige Patienten benötigen anderweitige Eingriffe, wie Punktionen, Drainagen oder eine chirurgische Intervention.

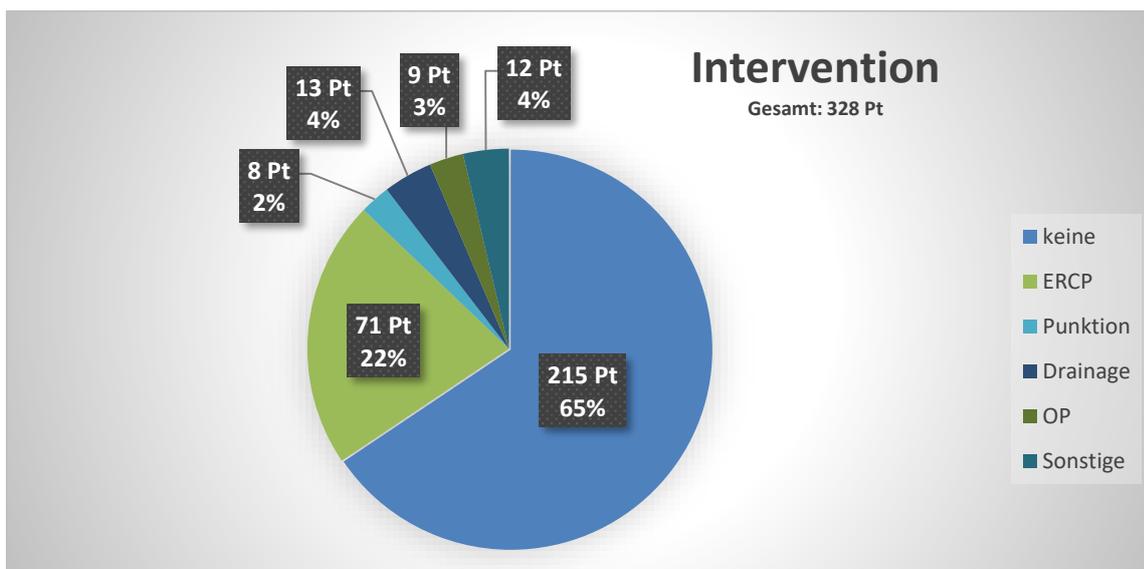


Abbildung 10: Häufigkeit Intervention

3.3 Schmerzintensität

Es ist bekannt, dass die Schmerzen bei einer akuten Pankreatitis stark und plötzlich auftretend sind. Wie in Abbildung 11 erkennbar ist, geben mehr als 50% aller Patienten starke Schmerzen von > 5 Punkten bei einer visuellen Analogskala (VAS) an. 24,5% geben den größtmöglichen Wert der Skala an. Allerdings lagen uns nur die Daten von insgesamt 245 Patienten (61,3%) für diese Frage vor.

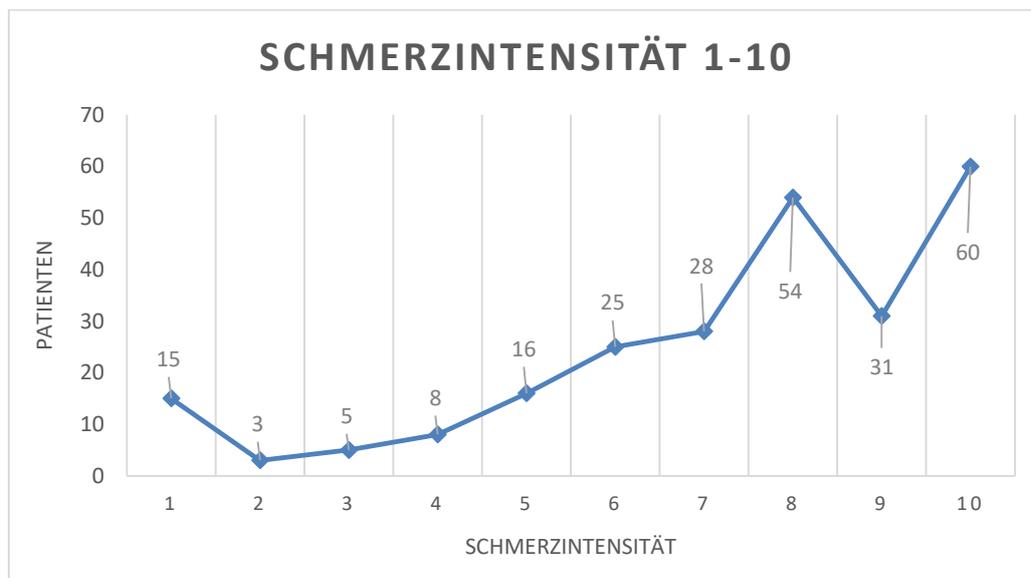


Abbildung 11: Schmerzintensität

3.4 Schmerzbeginn in Stunden bis KH Aufnahme

Aufgrund der hohen Schmerzintensität ist die Dauer von Schmerzbeginn bis zur primären Aufnahme in ein Krankenhaus sehr kurz. 69,5% aller Patienten suchen innerhalb der ersten 24h nach Schmerzbeginn einen Arzt auf. Die maximale Dauer war 170 Stunden (= 7 Tage).

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und der Dauer bis zur Krankenhaus Aufnahme ($p < 0,001$).

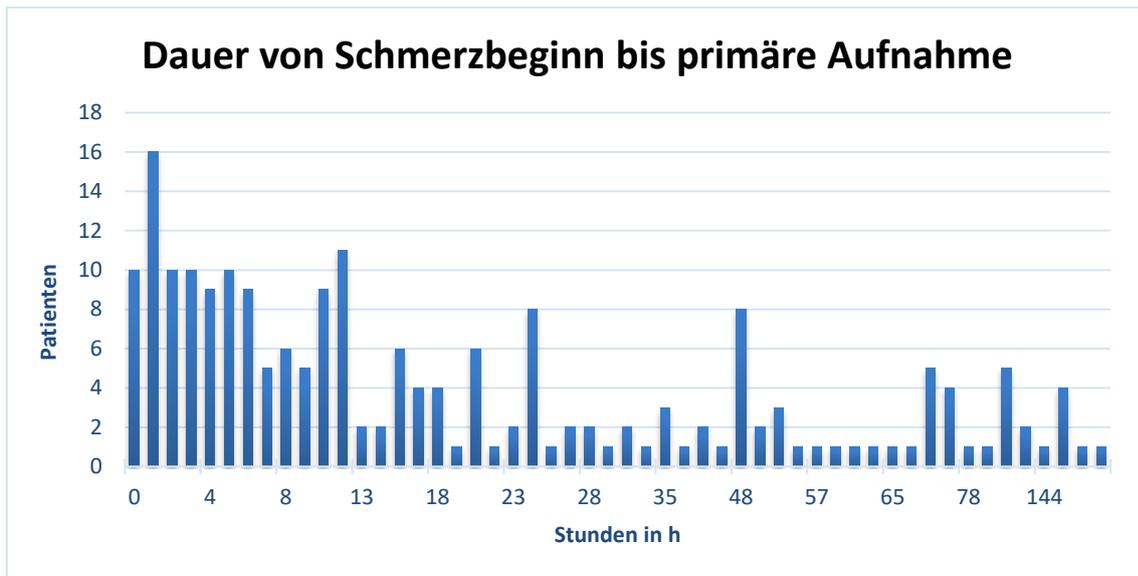


Abbildung 12: Dauer von Schmerzbeginn bis primäre Aufnahme in h

3.5 Primärer Endpunkt „Mortalität“

3.5.1 Einzelparameter

Folgende Einzelparameter korrelieren stark mit der Mortalität.

Tabelle 21: Spearman Korrelation Einzelparameter und Mortalität: signifikant

		Mortalität
CRP bei Aufnahme (1. Wert) mg/L	Korrelationskoeffizient	0,116*
	Sig. (2-seitig)	0,030
CRP max	Korrelationskoeffizient	0,194**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Kalzium mmol/L	Korrelationskoeffizient	-,226**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Harnstoff-N (BUN) mg/dl	Korrelationskoeffizient	0,257**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Kreatinin mg/dl	Korrelationskoeffizient	0,226**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Alter in Jahren	Korrelationskoeffizient	0,138**
	Sig. (2-seitig)	0,006

** p< 0,05

Nachfolgende Parameter weisen keine Korrelation mit der Mortalität auf.

Tabelle 22: Spearman Korrelation Einzelparameter und Mortalität: nicht signifikant

		Mortalität
Leukozyten G/L	Korrelationskoeffizient	-0,017
	Sig. (2-seitig)	0,730
Glukose mg/dl	Korrelationskoeffizient	0,002
	Sig. (2-seitig)	0,965
Lipase (1. Wert) U/L	Korrelationskoeffizient	0,066
	Sig. (2-seitig)	0,194
Geschlecht w=1,m=2	Korrelationskoeffizient	0,049
	Sig. (2-seitig)	0,327
BMI (kg/m ²)	Korrelationskoeffizient	0,058
	Sig. (2-seitig)	0,251
Hkt %	Korrelationskoeffizient	-0,097
	Sig. (2-seitig)	0,053

Blutglukose weist eine AUC-ROC von 0,504 auf, welches dem Ergebnis eines Münzwurfes gleicht. Der Youden Index beträgt 0,09, was ebenfalls eine sehr schlechte Güte des diagnostischen Tests beweist.

Bei einem Glukose Cut-off Wert von 125 mg/dl ergeben sich eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 55%.

Einzelparameter bei Aufnahme, welche mit der Mortalität korrelieren, wurden nun für eine Regression in Betracht gezogen. Mittels univariater Regression wurden Parameter vorselektiert und für eine multiple Regression zugelassen.

Für diesen Teil der statistischen Berechnungen wurden, wie bereits erwähnt, Zweidrittel der Kohorte als Derivationsgruppe (DG) genommen. Diese Gruppe besteht somit aus insgesamt 267 Patienten.

Anhand einer Rückwärts Selektion (Rückwärts Wald) wurde ein Modell erstellt, welches die Mortalität der AP bei Aufnahme des Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann.

Folgende Einzelparameter sind somit prädiktiv für die Mortalität mit einer Signifikanz $p < 0,05$.

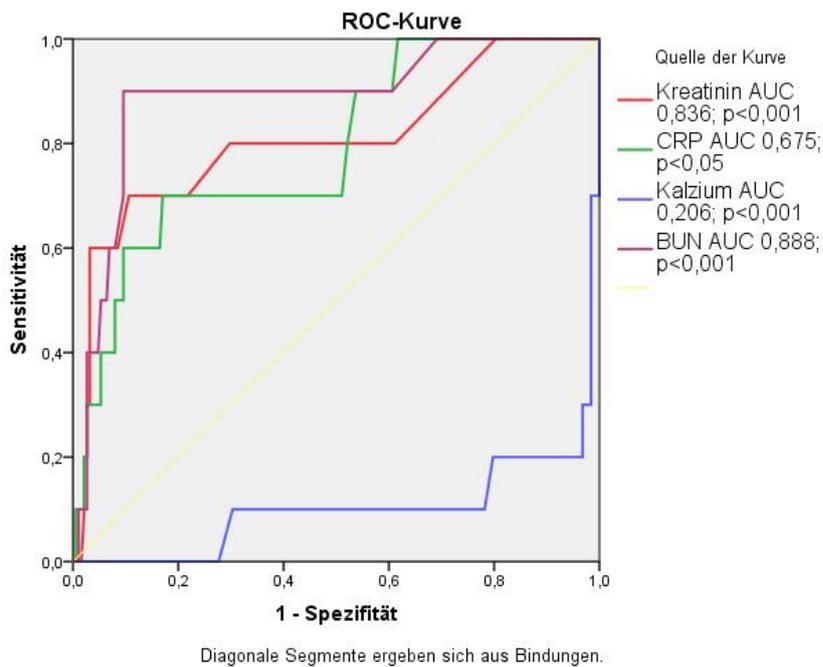


Abbildung 13: ROC Kurve Einzelparameter und Mortalität

Tabelle 23: AUC Werte und Signifikanz der Einzelparameter und Mortalität

	AUC	p Wert
CRP	0,675	< 0,05
Kalzium	0,206	< 0,001
BUN	0,888	< 0,001
Kreatinin	0,836	< 0,001
Hkt	0,353	< 0,05

Tabelle 24: AUC Werte Einzelparameter und Mortalität

Variable(n) für Testergebnis	Fläche
BMI (kg/m²)	0,708
Leukozyten G/L	0,416
Hkt %	0,336
CRP bei Aufnahme (1. Wert) mg/L	0,790
Glukose mg/dl	0,490
Harnstoff-N (BUN) mg/dl	0,883
Kalzium mmol/L	0,122

3.5.2 Formulierung neuer Scores

Aus einer Kombination der prädiktivsten Parameter für Mortalität entstand der „**early prediction of outcome**“ (EAPRO) Score.

In die endgültigen Modelle „EAPRO“ wurden nur Einflussfaktoren mit einer Signifikanz $p < 0,05$ integriert.

Ausnahmen wurden gestattet, wenn

- 1.) p-Wert $< 0,15$ und
- 2.) hohe a priori Plausibilität des Faktors und
- 3.) hoher Einfluss dieses Parameters auf den R-Wert des Gesamtmodells hat.

Dieser Score besteht lediglich aus 3 Parametern:

Kalzium, CRP bei Aufnahme, sowie Harnstoff-N

Das Modell, berechnet aus einer Rückwärts Regression, weist einen Nagelkerkes R² Wert von 0,691 auf.

Obwohl CRP bei Aufnahme keinen vergleichbaren Aussagewert hat wie CRP max. entschieden wir uns trotzdem für den Einschluss von CRP bei Aufnahme in unserem Score, da CRP standardmäßig bei Aufnahme erhoben wird und somit auch keine finanzielle Belastung darstellt.

Das Ziel dieser Studie ist einen Score zu entwickeln, welcher bei Aufnahme des Patienten anwendbar ist.

Obwohl sich Nagelkerkes R² nicht verändert, entschieden wir uns in Zusammenschau klinischer und statistischer Werte für einen Step-up zu dem Modell in Schritt 1.

Tabelle 25: Modellzusammenfassung EAPRO I

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	17,132 ^a	0,211	0,691
2	17,134 ^a	0,211	0,691
3	19,287 ^a	0,198	0,650

Tabelle 26: Modellzusammenfassung EAPRO I, Rückwärts Regression

		Regressionskoeffizient B	Sig.	Exp(B)
Schritt 1^a	CRP bei Aufnahme	0,000	0,964	1,000
	Kalzium	-6,202	0,001	0,002
	BUN	0,042	0,204	1,043
	Konstante	7,240	0,029	1394,742
Schritt 2^a	Kalzium	-6,180	0,000	0,002
	BUN	0,041	0,137	1,042
	Konstante	7,188	0,021	1323,243
Schritt 3^a	Kalzium	-6,563	0,000	0,001
	Konstante	9,103	0,002	8986,205

Dieser neu berechnete Score weist einen sehr hohen AUC Wert von 0,935 auf, wie in nachfolgender Abbildung zu sehen ist.

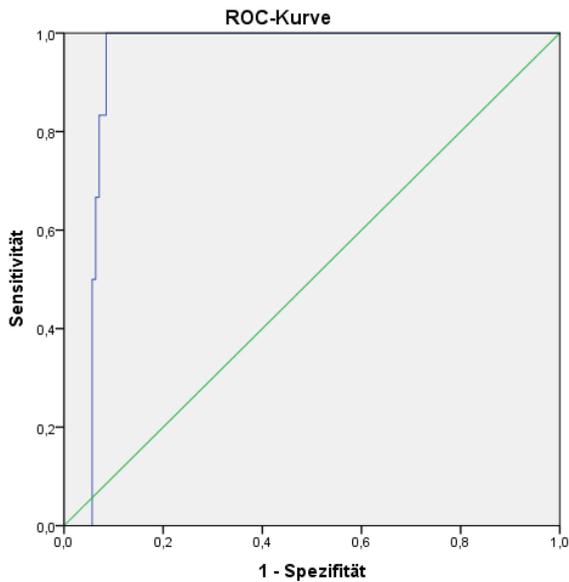


Abbildung 14: ROC Kurve EAPRO I, Mortalität

Anhand der ROC Werte wurde der Youden Index berechnet. Je näher der Youden Index bei +1 liegt, desto besser ist der vorliegende diagnostische Test in der Lage, Kranke und Gesunde voneinander zu trennen. EAPRO I hat einen Youden Index von 0,908. Im Vergleich sieht man bereits im Diagramm die statistische Überlegenheit des EAPRO I Scores zu Einzelparametern.

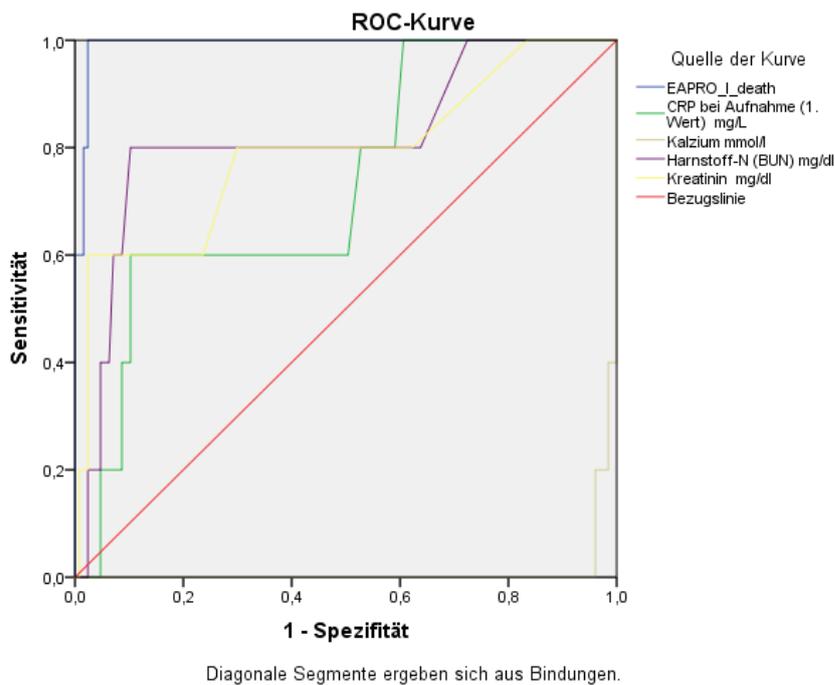


Abbildung 15: ROC Kurve Einzelparameter und EAPRO I, Mortalität

Tabelle 27: AUC Werte und Signifikanz Einzelparameter und EAPRO I, Mortalität

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b
EAPRO I	0,992	0,007	0,000
CRP bei Aufnahme (1. Wert) mg/L	0,730	0,100	0,025
Kalzium mmol/L	0,011	0,009	0,000
Harnstoff-N (BUN) mg/dl	0,817	0,098	0,005
Kreatinin mg/dl	0,790	0,109	0,009

Eine AUC Fläche von 0,992 des EAPRO I Scores ist ein sehr aussagekräftiges Ergebnis, wie sich bereits visuell schnell erkennen lässt.

Wir formulierten einen weiteren Score zur Prädiktion der Mortalität, den EAPRO II Score.

Dieses Modell wurde aus den prädiktivsten Einzelparametern sowie bestehenden prognostischen Scores, wie APACHE II, BISAP und Ranson Score gebildet.

Das endgültige Modell wurde ebenfalls mittels einer Rückwärts Regression berechnet und besteht aus **Kalzium, APACHE II und BISAP Score**.

Aus denselben Gründen wie bei EAPRO I entschieden wir uns auch hier für einen Step-up zu dem Modell in Schritt 7.

Tabelle 28: Modellzusammenfassung EAPRO II

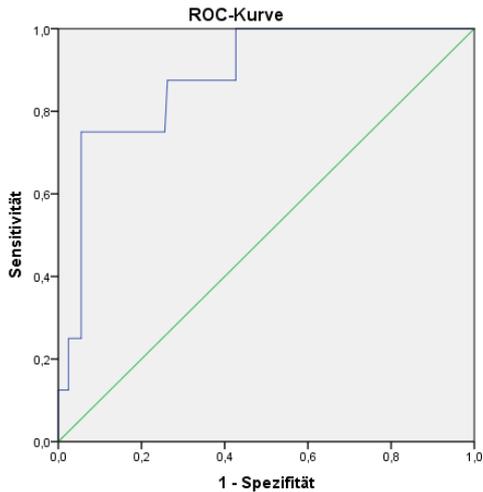
Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,000 ^a	0,310	1,000
2	0,000 ^a	0,310	1,000
3	0,000 ^a	0,310	1,000
4	0,000 ^a	0,310	1,000
5	0,000 ^a	0,310	1,000
6	0,000 ^a	0,310	1,000
7	9,242 ^b	0,273	0,879
8	11,063 ^c	0,265	0,855

Tabelle 29: Modellzusammenfassung EAPRO II, Rückwärts Regression

		Regressionskoeffizient B	Sig.	Exp(B)
Schritt 1^a	Ranson Score Gesamtscore	6,676	0,999	792,794
	APACHE II Gesamtscore	17,120	0,997	27224860,670
	BISAP Score	110,408	0,995	8,908E+47
	Leukozyten	0,609	1,000	1,838
	CRP bei Aufnahme	-,076	0,999	0,927
	Glukose	0,003	1,000	1,003
	Kalzium	-207,325	0,988	0,000
	BUN	-4,748	0,998	0,009
	Kreatinin	-7,758	1,000	0,000
	Konstante	-25,180	0,999	0,000
Schritt 2^a	Ranson Score Gesamtscore	6,613	0,993	744,612
	APACHE II Gesamtscore	17,100	0,980	26697570,160
	BISAP Score	110,505	0,974	9,815E+47
	Leukozyten	0,614	0,998	1,848
	CRP bei Aufnahme	-,075	0,995	0,927
	Kalzium	-206,784	0,971	0,000
	BUN	-4,760	0,987	0,009
	Kreatinin	-7,562	0,998	0,001
	Konstante	-25,647	0,997	0,000
	Schritt 3^a	Ranson Score Gesamtscore	5,677	0,992
APACHE II Gesamtscore		15,828	0,969	7478932,108
BISAP Score		115,338	0,963	1,232E+50
Leukozyten		0,146	0,999	1,157
CRP bei Aufnahme		-,050	0,992	0,951
Kalzium		-200,848	0,965	0,000
BUN		-5,269	0,960	0,005
Konstante		-26,224	0,997	0,000

Schritt 4^a	Ranson Score	5,705	0,993	300,228
	Gesamtscore			
	APACHE II	15,707	0,969	6631589,105
	Gesamtscore			
	BISAP Score	115,436	0,962	1,360E+50
	CRP bei Aufnahme	-,048	0,992	0,953
	Kalzium	-201,064	0,963	0,000
	BUN	-5,255	0,960	0,005
	Konstante	-23,426	0,998	0,000
Schritt 5^a	APACHE II	18,138	0,956	75339332,260
	Gesamtscore			
	BISAP Score	139,757	0,954	4,963E+60
	CRP bei Aufnahme	-,068	0,984	0,934
	Kalzium	-235,265	0,954	0,000
	BUN	-5,762	0,956	0,003
	Konstante	-9,299	0,997	0,000
Schritt 6^a	APACHEII	19,200	0,952	218061226,300
	Gesamtscore			
	BISAP Score	159,478	0,951	1,822E+69
	Kalzium	-274,360	0,950	0,000
	BUN	-6,121	0,953	0,002
	Konstante	2,059	0,999	7,840
Schritt 7^a	APACHEII	0,342	0,226	1,407
	Gesamtscore			
	BISAP Score	4,544	0,064	94,066
	Kalzium	-11,565	0,061	0,000
	Konstante	4,148	0,494	63,299
Schritt 8^a	BISAP Score	4,683	0,040	108,133
	Kalzium	-12,257	0,041	0,000
	Konstante	8,644	0,088	5674,238

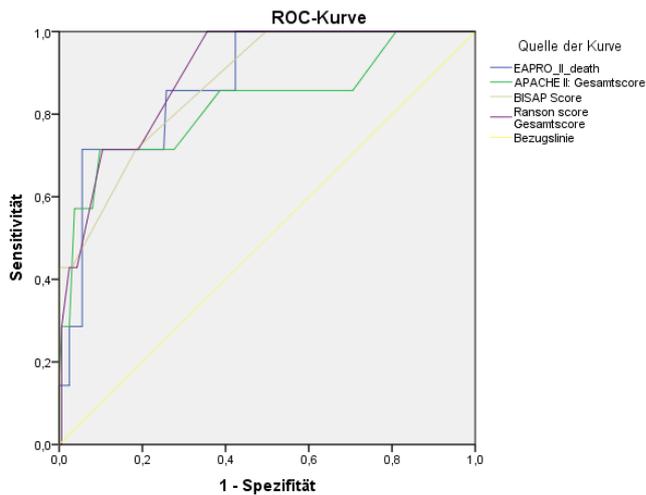
Der AUC-ROC beträgt hier 0,884.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 16: ROC Kurve EAPRO II, Mortalität

3.5.3 Alle Scores



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 17: ROC Kurve Scores, Mortalität

Tabelle 30: AUC Werte Scores, Mortalität

Variable(n) für Testergebnis	Fläche
EAPRO II	0,876
APACHE II	0,823
BISAP Score	0,872
Ranson Score	0,897

Im Vergleich zu den bekannten Scores ist zu sehen, dass der EAPRO II Score zwar nicht allen überlegen, aber zumindest gleichwertig in der Güte ist. Nur der Ranson Score ist dem EAPRO II etwas überlegen.

Um eine Validierung dieser Scores zu bekommen, führten wir eine Split Validation in der Kohorte durch. Das heißt, die Scores, welche wir anhand der Derivationsgruppe abgeleitet haben, werden nun anhand des verbliebenen Drittels der Daten validiert (133 Patienten). EAPRO I hat in der Validierungsgruppe (VG) einen AUC Wert von 0,808. EAPRO II hat in der VG einen AUC von 0,957.

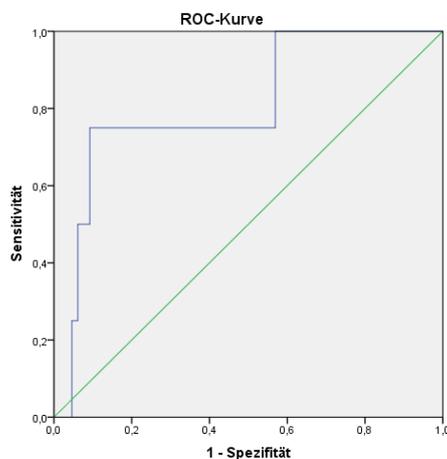


Abbildung 18: ROC Kurve EAPRO I in VG, Mortalität

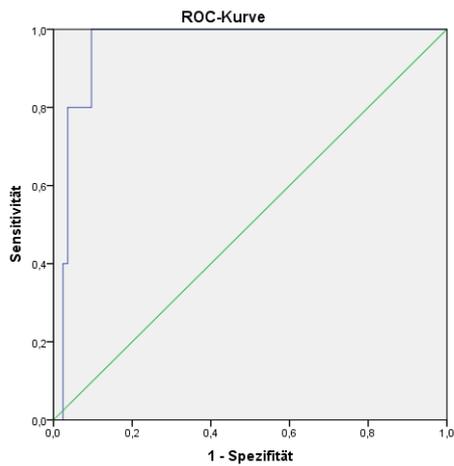


Abbildung 19: ROC Kurve EAPRO II in VG, Mortalität

Nachfolgend werden beide EAPRO Scores im Vergleich zu bisherigen Scores visuell dargestellt.

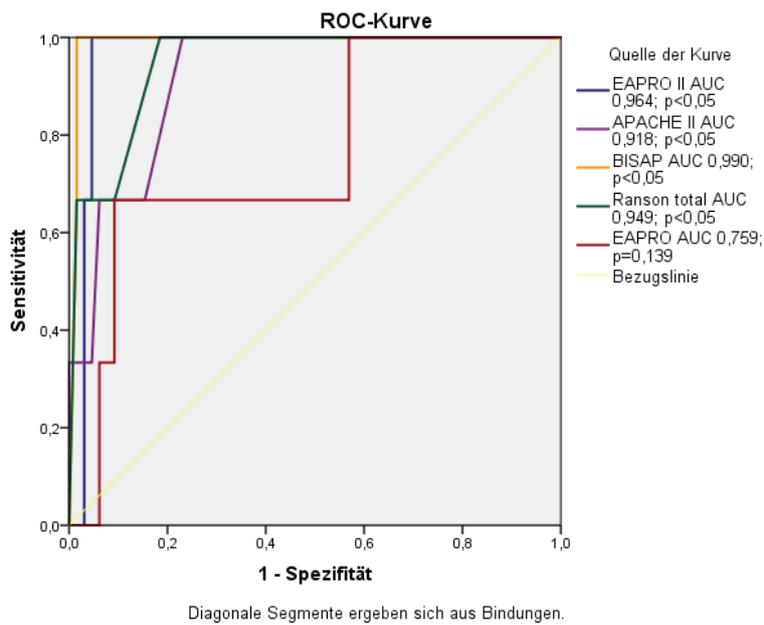


Abbildung 20: ROC Kurve Scores, Mortalität

Tabelle 31: AUC Werte und Signifikanz Scores, Mortalität

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler^a	Asymptotische Signifikanz^b
EAPRO II	0,964	0,023	0,007
APACHE II	0,918	0,054	0,015
BISAP Score	0,990	0,012	0,004
Ranson Score	0,949	0,042	0,009
EAPRO I	0,759	0,139	0,132

Tabelle 32: AUC Werte Scores in DG und VG, Mortalität

	AUC-ROC Derivationsgruppe: 267 Pt	AUC-ROC Validierungsgruppe: 133 Pt
APACHE II	0,965*	0,918*
BISAP	0,904*	0,990*
Ranson total	0,968*	0,949*
EAPRO I	0,935*	0,808*
EAPRO II	0,956*	0,964*

*p<0,05

In der Gegenüberstellung der AUC-ROC Werte von Derivations- und Validierungsgruppe kann man erkennen, dass alle Modelle stark in Ihrer Aussagekraft sind. Anhand des Youden Index wurden folgende Cut-off Werte für Einzelparameter und Scores berechnet.

Tabelle 33: Cut-off Werte, Sensitivität und Spezifität Einzelparameter und Scores, Mortalität

Cut-off Werte für Mortalität		
Parameter; Cut-off	Sensitivität	Spezifität
Kalzium < 1,82 mmol/L	75%	97%
BUN > 26,5 mg/dl	75%	90%
CRP > 200 mg/L	57%	91%
Kreatinin > 1,25 mg/dl	67%	88%
EAPRO I < - 2,73	100%	91%
APACHE II > 12	70%	91%
BISAP > 2	78%	85%
Ranson total > 3	89%	70%
EAPRO II < - 0,66	75%	95%

3.6 Primärer Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“

Nach dem selben statistischem Schema wurde nun der Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“ bearbeitet.

3.6.1 Einzelparameter

Nachfolgend werden Einzelparameter, die mit der Intensivpflichtigkeit korrelieren, aufgezeigt.

Tabelle 34: Spearman Korrelation Einzelparameter und Intensivpflichtigkeit: signifikant

		Intensivpflichtigkeit
Leukozyten G/L	Korrelationskoeffizient	0,319**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Hkt %	Korrelationskoeffizient	-,126*
	Sig. (2-seitig)	0,041
CRP bei Aufnahme (1. Wert) mg/L	Korrelationskoeffizient	0,355**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Kalzium mmol/L	Korrelationskoeffizient	-,455**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Harnstoff-N (BUN) mg/dL	Korrelationskoeffizient	0,265**
	Sig. (2-seitig)	0,000
Kreatinin mg/dl	Korrelationskoeffizient	0,209**
	Sig. (2-seitig)	0,001

**p<0,01

Von allen Einzelparametern korreliert nur Glukose nicht mit dem Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“ (p = 0,230).

3.6.2 Scores und Intensivpflichtigkeit

In der Rückwärts Regression zeigte sich dasselbe Modell aus Kalzium, CRP bei Aufnahme und BUN (= EAPRO I) sowie das Modell für EAPRO II als signifikant.

EAPRO I und II wurden daher auch für die Prädiktion der Intensivpflichtigkeit getestet. Das Modell für EAPRO I weist einen Nagelkerkes R^2 Wert von 0,574 auf.

Tabelle 35: AUC Werte Scores in DG und VG, Intensivpflichtigkeit

	AUC-ROC Derivationsgruppe: 267 Pt	AUC-ROC Validierungsgruppe: 133 Pt
APACHE II	0,877*	0,908*
BISAP	0,775*	0,797*
Ranson total	0,875*	0,888*
EAPRO I	0,825*	0,691*
EAPRO II	0,867*	0,848*

* $p < 0,05$

Mittels Youden Index wurden Cut-off Werte der Einzelparameter und Scores ermittelt.

Tabelle 36: Cut-off Werte, Sensitivität und Spezifität Einzelparameter und Scores, Intensivpflichtigkeit

Cut-off Werte für Intensivpflichtigkeit		
Parameter; Cut-off	Sensitivität	Spezifität
Kalzium < 2,14 mmol/L	77%	77%
BUN > 24,5 mg/dl	49%	93%
CRP > 165 mg/L	83%	64%
Kreatinin > 1,05 mg/dl	51%	84%
EAPRO I < - 1,3	85%	78%
APACHE II > 9	74%	87%
BISAP > 2	56%	90%
Ranson total > 3	83%	78%
EAPRO II < - 1, 2	86%	81%

Somit können EAPRO I und II sowohl für die Vorhersage der Mortalität als auch der Intensivpflichtigkeit berechnet werden. Je nach Cut-off Wert des Scores ergibt sich das Risiko für den jeweiligen Endpunkt.

Tabelle 37: Cut-off Werte EAPRO I und II, Mortalität und Intensivpflichtigkeit

	Mortalität	Intensivpflichtigkeit
EAPRO I	< - 2,73	< - 1,3
EAPRO II	< - 0,66	< - 1,2

4 DISKUSSION

4.1 Häufigkeiten

Die allgemein beschriebene Mortalitätsrate der akuten Pankreatitis liegt aktuell bei ca. 5%, wie in der Einleitung bereits ausführlich beschrieben wurde. Diese variiert je nach Land und Jahr der Datenerhebung.

Während es in den 70er und 80er Jahren in Bristol noch zu 20% Gesamtmortalität kam, betrug diese in Deutschland in den Jahren zwischen 1988 und 1999 nur insgesamt 5% (17 von 368 Patienten); 3% davon erlitten eine interstitielle AP und 17% eine schwere AP (Blum et al., 2001; Corfield A P, 1985).

Dieses Ergebnis deckt sich auch mit unseren aktuellen Ergebnissen. Insgesamt sind 16 von 400 Patienten (4%) verstorben, vier Frauen und zwölf Männer. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität und dem Geschlecht des betroffenen Patienten ($p = 0,327$).

In einer rumänischen Studie von Popa et al. hingegen verstarben 21,01% (50 von 238 Patienten) an einer akuten Pankreatitis (Popa C.C. et al., 2016). Bruennler et al. verzeichneten sogar eine Mortalitätsrate von 33,8% bei Patienten mit nekrotisierender AP (Bruennler et al., 2008).

Es gibt einige Studien, die sich mit einer potentiellen Korrelation zwischen Genese der AP und der Mortalität beschäftigen, mit jedoch kontroversen Ergebnissen. Manche belegen, dass eine Alkoholinduzierte AP einen schwerwiegenderen Verlauf nimmt, als eine biliäre Pankreatitis (Lankisch, Assmus, Pflithofer, Struckmann, & Lehnick, 1999).

De Beaux et al. dagegen beschrieben gegenteilige Ergebnisse. Von den 279 untersuchten Patienten in der Studie hatten Patienten mit Alkoholinduzierter AP signifikant seltener eine SAP als Patienten mit einer biliären AP ($p = 0,03$) (De Beaux A C 1995). Auch Weitz et al. konnten eine höhere Mortalitätsrate bei biliärer AP nachweisen ($p < 0,004$) (Weitz et al., 2015).

Nicht nur die Mortalitätsrate, sondern auch die Inzidenz der verschiedenen Ätiologien der AP unterliegt geographischen Unterschieden. In Ungarn zum Beispiel wurden 24% biliärer und 60,7% äthyltoxischer Genese zugeschrieben, während in Griechenland

eindeutig die biliäre Genese im Vordergrund steht mit 71,4% und nur 6% äthyltoxischer Genese (Gullo et al., 2002).

15% aller Patienten (n = 58) unseres Patientengutes wurde auf die Intensivstation verlegt. 11% (n = 45) erlitten ein transientes oder persistierendes Organversagen. Dies wurde in unseren Daten nicht unterschieden.

22% unterzogen sich einer ERCP während des stationären Aufenthaltes. 7,8% (n = 31) unserer Pat. entwickelten eine akute Pankreatitis nach einer ERCP; 6,5% (n=2) verstarben hiernach. Jedoch konnte keine relevante Signifikanz zwischen Mortalität und einer Post-ERCP Pankreatitis hergestellt werden ($p = 0,338$).

In einer monozentrischen, retrospektiven Studie von Meister et al. wurden bei 1.275 Patienten zwischen den Jahren 2004-2008 insgesamt 2.364 ERCPs durchgeführt und ausgewertet. 51 der Patienten (2,29%) entwickelten eine post-ERCP Pankreatitis, von der bei 92,2% Patienten (n = 47) eine milde und bei 7,8% Patienten (n = 4) eine schwere Verlaufsform auftrat (Meister et al., 2009).

Der Grund für diesen relativ hohen Anteil einer post-ERCP Pankreatitis in unserer Kohorte könnte darauf zurückgeführt werden, dass unser Patientengut größtenteils von der internistischen Intensivstation des Klinikum RDI stammt, welches ein Zentrum für ERCPs ist.

4.2 Geschlechterverteilung

In unserer Kohorte von 400 Patienten sind 37% (n = 147) Frauen und 63% (n = 253) Männer. Das Durchschnittsalter beträgt 53 Jahre.

Bruennler et al. berichteten 2008 ähnliche Ergebnisse bei jedoch deutlich kleinerer Studiengröße. Das mediane Alter betrug 57 Jahre bei einem Anteil von 32,5 % Frauen und 67,5% Männer (Bruennler et al., 2008).

In einer großen, retrospektiven Studie aus Schweden wurde eine ähnliche Geschlechterverteilung mit 58,1% Männer und 41,9% Frauen beschrieben (Appelros A., 1999). Corfield et al. sowie Kaya et al. konnten in den jeweiligen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern verzeichnen. Betroffen waren 332 Frauen und 318 Männer bei Corfield et al. und 99 Frauen, 100 Männer bei Kaya et al. (Corfield A P, 1985; Kaya E, 2007).

4.3 Ätiologie

Unser Datensatz zeigte 34% (n = 128) der Patienten mit einer äthytoxin-induzierten AP auf. 28% (n = 106) stellten sich mit einer biliären AP vor. Das heißt, dass insgesamt 62,5% all unserer Patienten einer AP aufgrund einer dieser beiden Ätiologien erlagen.

Bei Literaturrecherchen kommt man zu einem Konsens, dass ca. 70% - 80% aller Fälle einer akuten Pankreatitis einer diesen beiden Ätiologien zu Grunde liegt (Bruennler et al., 2008; Phillip et al., 2013; Wullstein C, 2004).

Jedoch ist meist die Verteilung umgekehrt mit einem höheren Anteil einer biliären Genese. Bezogen auf eine Geschlechterverteilung kann man erkennen, dass in unserer Studie signifikant mehr Männer an einer äthyltoxischen AP leiden, als Frauen (115 Männer und 13 Frauen) ($p < 0,001$). Jedoch sehen wir bei biliärer Genese keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p > 0,05$).

Die Ergebnisse von Shin et al. decken sich mit unseren, indem ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,842$) in der Geschlechterverteilung bezüglich der biliären Pankreatitis beschrieben wird (Shin et al., 2011).

Der Fakt, dass in unserer Studie mehr äthyltoxische als biliäre Pankreatitiden vorkommen, könnte daran liegen, dass in unserer Kohorte deutlich mehr Männer eingeschlossen sind und, wie bereits oben genannt, die meisten Patientendaten von Patienten der internistischen Intensivstation akquiriert wurden.

Wir gehen auch davon aus, dass die geschlechtsunabhängige Erkrankung einer biliären AP in unserem Patientenpool aufgrund eines erhöhten BMIs von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ist, was ein eigenständiger Risikofaktor für die Bildung von Gallensteinen ist.

7,8% (n = 31) entwickelten eine AP post interventionem durch eine ERCP. Dies wurde bereits unter dem Punkt 4.1. erläutert.

Insgesamt 2% aller akuten Pankreatitiden sind Medikamenten- induzierte Pankreatitiden. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist diese Genese einer AP schwer herauszufinden und somit aufgrund der hohen Dunkelziffer schwer vergleichbar.

4.4 Liegedauer in Tagen

Einer der sekundären Endpunkte unserer Studie beträgt die Liegedauer in Tagen, welche von 1 bis 53 Tage variiert. Bei 82,1% der Patienten beträgt diese bis zu 12 Tage. Dies liegt unter anderem an der hohen Rate an interstitiellen AP. Die Ergebnisse decken sich auch mit bisherigen Studien. In der PROST Studie beträgt die mediane Liegedauer $12,3 \pm 12,1$ Tage (1-110 Tage) (Phillip et al., 2011).

Bei nekrotisierenden akuten Pankreatitiden erhöht sich aufgrund der Komplexität und Komplikationsrate der Erkrankung der stationäre Aufenthalt auf eine mediane Liegedauer von 53 Tagen (Bruennler et al., 2008). In dieser Studie wurde der Unterschied in der Liegedauer zwischen ödematöser und nekrotisierender AP nicht auf Signifikanz geprüft. Ebenso ist ein erhöhtes Lebensalter ein Risiko für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt (Phillip et al., 2011). Dies ist jedoch unabhängig vom Grund der Hospitalisierung und somit für diese Studie irrelevant.

4.5 Schmerzintensität und Dauer von Schmerzbeginn bis KH Aufnahme

Auf einer visuellen Analogskala (VAS) können die Patienten ihrem subjektiv gefühlten Schmerz eine Zahl auf einer Skala von 1 - 10 zuordnen, wobei 10 die stärksten Schmerzen vorstellbar sind. Insgesamt 24,5% unserer Patienten gaben 10 Punkte an.

Auch der Schmerzbeginn weist eine prognostische Bedeutung auf, da laut einer Studie von Brown et al. Patienten mit schwerer, nekrotisierender Pankreatitis signifikant früher einen Arzt aufsuchen, als Patienten mit einer milden, ödematösen Form (durchschnittlich 18 h vs. 38 h, $p=0,005$) (Alphonso Brown, Baillargeon, Hughes, & Banks).

In unserer Studie suchten 69,5% der Patienten innerhalb der ersten 24h nach Schmerzbeginn einen Arzt auf. Es besteht hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und einer Krankenhausaufnahme ($p < 0,001$).

Phillip et al. beschrieben eine mediane Zeit von 27 Stunden von Schmerzbeginn bis zur Aufnahme. Die mediane Intensität der Schmerzen auf der VAS betrug 8 Punkte. Trotz massiver Schmerzen wurden nur 50% aller Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden in ein Krankenhaus eingewiesen. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,407$) oder der Ätiologie (Alkoholinduziert $p=0,262$; biliär $p=0,593$) (Phillip et al., 2013).

4.6 Primärer Endpunkt „Mortalität“

Wie bereits erwähnt, ist nicht die Diagnosesicherung der akuten Pankreatitis ein Problem im klinischen Alltag, sondern die frühzeitige prognostische Einschätzung der Patienten.

4.6.1 Einzelparameter

Bestimmte laborchemische Einzelparameter, wie zum Beispiel Serumglukose, Hämatokrit, Leukozyten, CRP, Kreatinin, BUN und Kalzium korrelieren bekanntermaßen mit einer akuten Pankreatitis. Im Folgenden wird kurz deren Stellenwert und unsere Ergebnisse aufgezeigt.

Folgende Einzelparameter korrelieren signifikant mit der Mortalität.

Tabelle 38: *signifikante Korrelation Einzelparameter mit Mortalität*

	Signifikanz
CRP bei Aufnahme	$p = 0,030$
CRP max	$p = 0,000$
Kalzium mmol/L	$p = 0,000$
BUN mg/dl	$p = 0,000$
Kreatinin mg/dl	$p = 0,000$
Alter in Jahren	$p = 0,006$

Leukozyten ($p=0,730$), Glukose ($p=0,965$), Lipase ($p=0,194$), Geschlecht ($p=0,327$), BMI ($p=0,251$) und Hämatokrit ($p=0,053$) korrelieren nicht mit der Mortalität.

Das fünf Säulen Modell nach Galen beschreibt fünf lokale Zeichen (rubor, tumor, dolor, calor und functio laesa), die klassischerweise bei einer akuten Entzündungsreaktion auftreten (Rather, 1971). Bei einer akuten Pankreatitis jedoch kann lediglich eine functio laesa laborchemisch nachgewiesen werden.

Glukose dient als Marker der endokrinen Funktion des Pankreas. Eine Entgleisung der Glukose kann somit als eingeschränkte Funktion des Pankreas gewertet werden. Es ist ebenfalls ein Bestandteil der Ranson Kriterien mit einem Cut-off Wert > 200 mg/dl.

Eine prospektive Studie von Lankisch et al. beschrieb die Blutglukose als Prognoseparameter für die Entwicklung einer Pankreas Nekrose. Ein Cut-off Wert > 125 mg/dl hat eine Sensitivität von 83%, Spezifität von 49%, positiven prädiktiven

Wert (PPV) von 28%, sowie einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 92%. Ein hoher NPV sagt aus, dass eine schlechte Prognose unwahrscheinlich ist, wenn eine Normoglykämie vorliegt. Es besteht jedoch keine signifikante Korrelation mit der Mortalität (B. T. Lankisch Paul Georg, Bruns Anja, 2001).

In unserer Kohorte korreliert die Blutglukose weder mit der Mortalität ($p=0,965$), noch mit der Intensivpflicht. Bei einem Cut-off von > 125 mg/dl ergeben sich lediglich eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 55%.

Bezüglich der Cut-off Werte gibt es unterschiedliche Daten. In der Studie von Blum et al. korreliert die Blutglukose erst mit einem Cut-off > 250 mg/dl signifikant mit der Mortalität (Blum et al., 2001).

Kreatinin dient als Parameter der Nierenfunktion.

Da die Niere, genauso wie das Pankreas, retroperitoneal liegen, sind diese Organe die ersten, die bei Ödembildung aufgrund des erhöhten Retroperitonealdruckes eine Funktionseinschränkung aufweisen, die sich laborchemisch in erhöhten Nierenretentionsparametern widerspiegelt.

In unserem Datensatz korreliert Kreatinin mit der Mortalität ($p < 0,001$) und besitzt einen hohen prädiktiven Wert mit einem AUC Wert von 0,836.

Ein hoher prädiktiver Wert für Nierenretentionsparameter in Bezug auf Mortalität ist in Einklang zu bringen mit Studien, wie z.B. Blum et al., in denen ein erhöhtes Serumkreatinin ($> 2,0$ mg/dl; OR:40; Konfidenzintervall: 6,2-253) ebenfalls als unabhängiger Prädiktor bestimmt wurde (Blum et al., 2001).

Blood Urea Nitrogen (BUN) oder Harnstoff- Stickstoff genannt, dient als weiterer Parameter für die Nierenretention, wobei dies auch eine physiologische Reaktion auf eine akute Entzündung sein kann, wie z.B. ein intravaskulärer Flüssigkeitsmangel oder prärenale Azotämie (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2009). Der Referenzbereich beträgt je nach bestimmenden Labor 7 - 20 mg/dl (2,5 - 7,1 mmol/L). Für die Umrechnung zu mmol/L multipliziert man den Wert mit dem Faktor 0,357 (Wu et al., 2011).

Bereits 2009 beschrieben Wu et al. BUN als den wichtigsten und aussagekräftigsten Laborparameter, welcher unabhängig mit der Mortalität der AP korreliert (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2009).

In einer weiteren Studie 2011 beschrieben Wu et al. Daten von insgesamt 1.407 Patienten mit einer akuten Pankreatitis mit folgenden Ergebnissen:

BUN bei Aufnahme zeigte sich signifikant höher bei Patienten mit SAP, welche im Verlauf auch daran verstarben, als bei Patienten mit milder AP (38,9 mg/dl vs. 17,7 mg/dl, $p < 0,001$ in einer Studiengruppe und 27,6 mg/dl vs. 18,7 mg/dl, $p < 0,001$ in der anderen Studiengruppe). Ein erhöhtes BUN bei Aufnahme (> 20 mg/dl) korreliert mit der Mortalität mit einer Odds Ratio von 4,6 (95% CI; 2,5 – 8,3). Ebenso ist ein Anstieg des BUN während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme signifikant korrelierend mit der Mortalität mit einer OR von 4,3 (95% CI; 2,3 -7,9) (Wu et al., 2011).

Cho JH et al. zeigten, dass initiale Werte von BUN und Kreatinin signifikant höher sind bei Patienten, welche im Verlauf eine SAP erlitten, als bei Patienten mit milder AP ($p=0.031$, und $p=0.003$) (Cho, Kim, Chung, & Kim, 2015).

Somit ist mehrfach bewiesen, dass eine BUN Erhöhung einen hohen prädiktiven Wert für die Mortalität besitzt. Jedoch ist der genaue Zeitpunkt der BUN Bestimmung sowie der genaue Cut-off Wert noch umstritten. Wu et al. beschrieben den Cut-off bei > 20 mg/dl. In der Studie von Blamey und Kollegen wurde ein Serum Urea, bzw. BUN Wert von > 16 mmol/L als signifikanter Prädiktor ($p < 0,0001$) für Mortalität beschrieben (16 mmol/L entsprechen 44,81 mg/dl) (Blamey S L, 1984).

Eine Studie von Lin et. al von 2017 beschrieb, dass sowohl BUN bei Aufnahme als auch 24h nach Aufnahme ein signifikanter Prädiktor ($p < 0,001$) für Mortalität ist. Die jeweiligen Cut-off Werte sind 13,3 mmol/L (= 37,3 mg/dl) bei Aufnahme und 12 mmol/L (= 34 mg/dl) nach 24h. Der Cut-off Wert von BUN bei Aufnahme hat eine Sensitivität von 45,5 % und eine Spezifität von 97,1 %, PPV 21,7% und NPV 99,1% (Lin et al., 2017).

Eine andere Studie besagt, dass BUN nach 48h der beste Einzelparameter sei, um die Mortalität einer AP vorauszusagen (AUC = 0,97 CI 0,95–0,99) (Valverde-López et al., 2017).

Unsere Studienergebnisse beschreiben einen BUN Cut-off $> 26,5$ mg/dl bei Aufnahme mit einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 90% in Bezug auf Mortalität.

Ebenfalls ergaben unsere Ergebnisse, dass Harnstoff-N eine geringe statistische Überlegenheit gegenüber Kreatinin erzielte (AUC 0,888 mit $p < 0,001$ und AUC 0,836 mit $p < 0,001$).

BUN basierte Scoring Systeme sind vergleichbar mit APACHE II Score in Bezug auf eine genaue Prognose (Wu et al., 2011).

Wir entschieden uns bewusst für den Einschluss von BUN in unserem EPARO Score, da Harnstoff-N u.a. auch eine höhere klinische Relevanz aufweist.

Leukozyten gelten u.a. als ein Teil der zellulären Immunantwort auf eine Entzündungsreaktion. Eine alleinige Leukozytose ist allerdings sehr unspezifisch und kann einer Vielzahl von Ursachen zu Grunde liegen. Die Einnahme mancher Medikamente wie z.B. Steroide, chronische Entzündungen oder metabolische Erkrankungen können ebenfalls eine Leukozytose hervorrufen. Auch habituelle Faktoren wie z.B. chronischer Nikotinabusus können eine mäßiggrade Leukozytose verursachen (Pees H.W., 1989).

Nichtsdestotrotz gehört ein kleines Blutbild zur routinemäßigen Laborkontrolle und dient auch als allgemeiner Verlaufsparemeter. Spezifische Aussagen bezüglich eines Infektfokus´, wie z.B. einer AP lassen sich dabei nicht treffen.

Gerasimenko et al. erforschten die Rolle des **Kalziums** in der Pathogenese der AP im Detail. Diese beschreiben als initialen Startpunkt der Pathogenese eine exzessive Freisetzung von intrazellulärem Kalzium, welches gefolgt wird von einem erhöhten Influx von Kalzium aus dem Interstitium (Gerasimenko, Gerasimenko, & Petersen, 2014). Dieser pathogenetische Ansatz würde u.a. eine Hypokalziämie im Serum erklären. Im Jahr 1995 stellten Ward et al. die Hypothese auf, dass auch eine erhöhte Kalziumfreisetzung aus den Azinuszellen ein möglicher Triggerfaktor der AP sein könnte (Gerasimenko et al., 2014; Ward et al., 1995). Seither bestätigten viele weitere Studien diese Hypothese. Intrazelluläres Kalzium ist nicht nur ein Initiator der AP, sondern auch an der physiologischen Sekretion der Azinuszellen maßgeblich beteiligt (Petersen & Tepikin, 2008).

Der Referenzbereich für Kalzium im Labor des RDI beträgt 2,2 – 2,6 mmol/L.

Kalzium ist ein breit und kostengünstig verfügbarer Parameter, welcher bereits in die Ranson Kriterien aufgenommen wurde. Cut-off Werte hierfür sind $< 2,0$ mmol/L, jedoch erst nach 48h nach Aufnahme.

Die Studie von Croton et al. beschrieb ebenfalls niedrige Kalziumwerte bei Patienten mit AP, welche insbesondere in den ersten 24h nach Krankheitsbeginn gemessen werden konnten und die sich meist nach 48h wieder normalisierten (Croton, Warren, Stott, & Roberts, 1981).

Bereits 1984 wurde in separaten Studien von Blamey et al. und Williamson et al. beschrieben, dass ein niedriger Kalziumwert $< 2,0$ mmol/L ein prognostisches Zeichen für einen schweren Verlauf darstellt ($p < 0,001$) (Blamey S L, 1984; Williamson, 1984).

In unserer Studie zeigte sich eine Hypokalziämie stark korrelierend mit einem schlechtem Outcome ($p < 0,001$). Kalzium zeigt sich bei AUC 0,206 ($p < 0,001$) und einem Cut-off Wert von $< 1,82$ mmol/L als einer der signifikantesten Prädiktoren für Mortalität und Intensivpflichtigkeit. Sensitivität und Spezifität betragen respektive 75% und 97% bezüglich der Mortalität. Der Cut-off Wert für die Prädiktion der Intensivpflichtigkeit wurde etwas höher berechnet mit $< 2,14$ mmol/L. Die Sensitivität und Spezifität betragen jeweils 77%.

Aufgrund der o.g. Daten sowie der kostengünstigen und schnellen laborchemischen Bestimmung basierten wir den EAPRO Score u.a. auf Kalzium.

Hämatokrit dient als ungefährender Marker der zellulären Bestandteile des Blutvolumens. Dies steigt an, da intravasale Flüssigkeit extravasal geht im Rahmen der Ödembildung und somit der Anteil der „festen“ Bestandteile des Blutes überwiegt.

Brown et al. untersuchten 128 Patienten mit akuter Pankreatitis, um herauszufinden, ob frühe Hämatokrit Messungen eine Pankreasnekrose oder Organversagen vorhersagen können. In dieser Studie zeigte sich ein Hkt Wert $> 44\%$ bei Aufnahme als signifikanter Prädiktor (A. Brown, Orav, & Banks, 2000).

Tabelle 39: Hämatokrit Erhöhung, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV; nach Brown et al. (A. Brown et al., 2000)

Hämatokrit Erhöhung > 44%	0 h	24 h
Sensitivität	60%	87%
Spezifität	75%	65%
Positiver prädiktiver Wert	26%	27%
Negativer prädiktiver Wert	93%	97%

Lankisch et al. beschrieben in ihrer Studie einen unterschiedlichen, geschlechtsspezifischen Cut-off Wert von Hkt bei Aufnahme. Für Männer beträgt dieser > 43,0% und für Frauen > 39,6%. Dies erbrachte einen hohen prognostischen Wert bei gleicher Sensitivität und NPV von 88% wie Ranson Score und Imrie Score nach 48 Stunden in Bezug auf den Schweregrad einer AP. Es zeigte sich jedoch keine Korrelation zu Mortalität (M. R. Lankisch Paul Georg, Blum Torsten, 2001).

Tabelle 40: Hämatokrit Erhöhung und Ranson, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV; nach Lankisch et al. (M. R. Lankisch Paul Georg, Blum Torsten, 2001)

Parameter	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Hämatokrit > 43,0% für Männer > 39,6% für Frauen	74%	45%	24%	88%
Ranson > 3	67%	74%	38%	90%

Baillargeon et al. verglichen 32 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis mit 32 Patienten mit ödematöser Pankreatitis. Das Ergebnis dieser Studie war, dass ein Hkt > 47% bei Aufnahme oder ein fehlendes Absinken des Hkt nach 24 Stunden starke Risikofaktoren für die Entwicklung einer nekrotisierenden AP sind. Die Sensitivität und Spezifität bei einem Hkt Cut-off > 47% waren bei Aufnahme 34% und 91%, nach 24 Stunden sogar 81% und 88% (Baillargeon, Orav, Ramagopal, Tenner, & Banks, 1998).

In unserer Studie korrelierte Hämatokrit jedoch nicht mit der Mortalität ($p = 0,053$), zeigt allerdings eine deutliche Tendenz hierzu. Hämatokrit stellt immer noch einen guten Prädiktor dar, allerdings erst nach 24h und ist somit nicht brauchbar für unsere Scores.

Die **Serumlipase** hat einen hohen Stellenwert in der Diagnosestellung der akuten Pankreatitis. Eine Erhöhung von > 3-fach der Norm in Kombination mit typischen Oberbauchschmerzen und/oder Nachweis in bildgebenden Verfahren stellt bereits seit 1912, seit Einführung von Amylase/Lipase in die Labordiagnostik, die Diagnosestellung einer akuten Pankreatitis dar. Das Ausmaß und die Dauer der Enzymentgleisung jedoch lässt keine Rückschlüsse auf den Schweregrad oder den Verlauf der Pankreatitis zu, so dass sich serielle Untersuchungen erübrigen, wenn die Diagnose einmal gesichert ist. Somit hat Lipase im Serum zwar einen hohen Stellenwert in der Diagnostik, ist allerdings in der Risikostratifizierung nicht zu verwenden (Teich, 2002).

Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lipase Erhöhung und der Mortalität gibt ($p = 0,194$).

Werner et al. beschrieben **CRP** als „gold standard“ Parameter für die Prognose einer AP (Werner, Hartwig, Uhl, Muller, & Buchler, 2003). Allerdings sollte dies prinzipiell erst nach ca. 72 Stunden nach Krankheitsbeginn bestimmt werden, da erst dann das Maximum erreicht wird. Jedoch ist CRP bereits am Tag der Aufnahme im KH über der Norm erhöht, wie in der nachfolgenden Grafik von Phillip et al. dargestellt wird (Phillip et al., 2013).

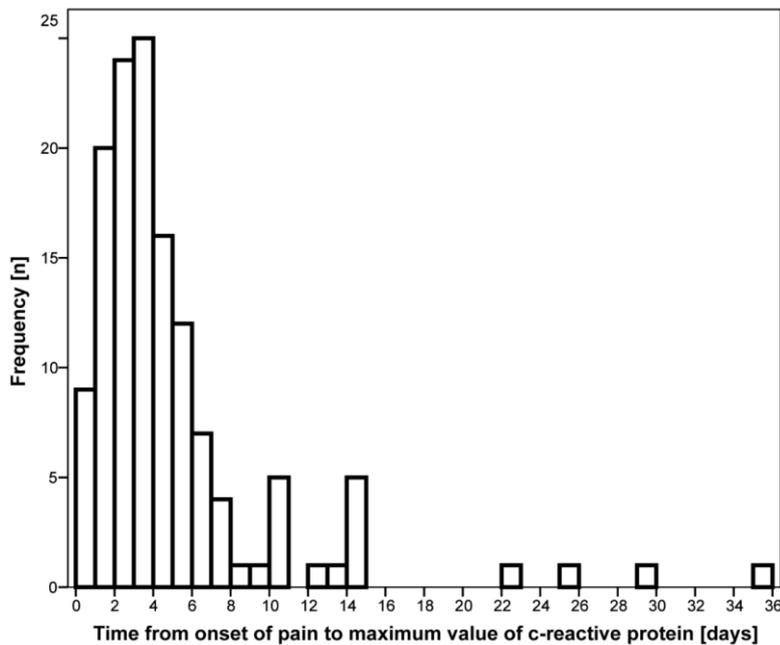


Abbildung 21: Zeitintervall von Schmerzbeginn bis CRP max.; modifiziert nach Phillip et al. (Phillip et al., 2013)

Cardoso et al. dagegen beschreiben einen Zeitraum von 48h nach Aufnahme als optimalen Zeitpunkt für die Bestimmung von CRP. Hier beträgt der Cut-off Wert > 170 mg/L als Prädiktor für Mortalität (Cardoso F S, 2013).

Dieser Entzündungsparameter ist nicht pankreasspezifisch und kann demzufolge auch aufgrund anderer systemischen Erkrankungen, wie z.B. einer Cholangitis oder Pneumonie erhöht sein (Lempinen et al., 2005).

Unsere Ergebnisse zeigen CRP sowohl in der Spearman Korrelation ($p = 0,030$), als auch in der univariaten Regression (AUC 0,605, $p < 0,05$) bezüglich aller Endpunkte als signifikanter Prädiktor. Jedoch in der multiplen Regressionsgleichung stellt sich CRP als statistisch nicht signifikant heraus ($p > 0,05$).

In unserem EAPRO I Modell wurde jedoch CRP ganz bewusst mit eingeschlossen, da R^2 und somit die Stärke des Modells nicht darunter litt, bzw. der Score noch höhere AUC Werte erzielte. Zudem wird CRP bei Aufnahme des Patienten routinemäßig bestimmt und stellt somit keinen extra Kostenfaktor da.

Bei einem Cut-off Wert > 200 mg/L beträgt die Sensitivität 57% und Spezifität 91% zur Prädiktion der Mortalität.

Ein erhöhter **BMI** einhergehend mit Übergewicht stellt einen weiteren Risikofaktor für eine akute Pankreatitis dar (Greenberg et al., 2016; Navina & Singh, 2015).

Die genauen Mechanismen dieser Assoziation sind noch nicht genau erforscht. Allerdings gibt es verschiedene Hypothesen hierzu. Es scheint, dass eine Adipositas eine chronische, geringgradige Inflammation (mittels TNF und Il-6), sowie eine mitochondriale Dysfunktion innerhalb des Pankreas auslösen (Gukovsky, Ning, Todoric, Gukovskaya, & Karin, 2013; Navina & Singh, 2015).

Mikrozirkulationsstörungen, die bei adipösen Patienten gehäuft vorkommen, führen vermehrt zu ischämischen Gewebe. Dies führt wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Infektion. Adipöse Patienten weisen zudem einen erhöhten Anteil an peripankreatischem Fett auf. Das Risiko einer Infektion ist proportional zu einem erhöhten Anteil an peripankreatischem Fett (Frossard, Lescuyer, & Pastor, 2009; Katuchova et al., 2014).

Eine Studie von Katuchova et al. schloss 384 Patienten mit akuter Pankreatitis ein, mit dem Ziel, den Einfluss von Adipositas auf lokale und systemische Komplikationen sowie auf die Mortalität in SAP zu untersuchen. Diese Daten ergaben, dass der BMI ein signifikanter Risikofaktor für sowohl lokale ($p < 0,02$) und systemische ($p < 0,03$) Komplikationen ist, als auch für die Mortalität in SAP ($p < 0,03$) (Katuchova et al., 2014).

Chen et al. beschrieben in einer Metaanalyse aus zwölf klinischen Studien ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer SAP (RR=2.20, 95% CI 1.82-2.66, $p < 0.05$), lokaler Komplikationen (RR=2.68, 95% CI 2.09-3.43, $p < 0.05$), systemischer Komplikationen (RR=2.14, 95% CI 1.42-3.21, $p < 0.05$) und Krankenhaus Mortalität (RR=2.59, 95% CI 1.66-4.03, $p < 0.05$) bei adipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (Chen, Xiong, & Wu, 2012).

Der durchschnittliche BMI aller 400 Patienten in unserer Studie beträgt $25,1 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. 14,2% aller Patienten haben einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ und sind somit per definitionem adipös. In unserer Patientenkohorte jedoch korrelierte ein erhöhter BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ nicht mit der Mortalität ($p = 0,251$).

Eine Studie von 2011 kam zu ähnlichen Ergebnissen. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten in Bezug auf lokale und systemische Komplikationen oder der Mortalität nachweisen (Shin et al., 2011).

Die Mehrheit der Studien erkennen jedoch einen hohen BMI, bzw. Adipositas per se als einen unabhängigen prognostischen Faktor für eine akute Pankreatitis an.

Ikeura et al. stellten fest, dass ein BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist mit einer [OR = 15.8 ; 95% CI: 1.1-227; p = 0.043] (Ikeura et al., 2017).

4.6.2 Scores und Mortalität

Ein systematisches Review von 2016 von Meng-Yang et al. untersuchte die prognostische Aussagekraft verschiedener Scores. Es wurden 94 Studien mit einer Gesamtzahl von 53.547 Patienten eingeschlossen und 18 klinische Scores berechnet. Diese Metaanalyse ergab eine mediane Sensitivität und Spezifität für APACHE II bei einem Cut-off ≥ 7 Punkte von 100% (68%-100%) und 63% (21%-96%). Die Sensitivität wurde nur anhand von 188 Patienten (7,7% aller 2452 Patienten aus 13 Studien) berechnet. Die mediane Sensitivität und Spezifität für den Ranson Score mit einem Cut-off Wert ≥ 2 ist 90% (0%-100%) und 67% (14%-97%). Die Sensitivität hierbei wurde anhand Daten von 287 Patienten (8,1% aller 3539 Patienten aus 26 Studien) berechnet (Meng-Yang D, 2016).

Die unten aufgeführte Tabelle 41 nach Kaya et al. zeigt die jeweiligen Cut-off Werte und die dazugehörigen AUC Werte bezüglich des Endpunktes „Mortalität“ (Kaya E, 2007).

Tabelle 41: Cut-off Werte und AUC von APACHE II, BUN, CRP, nach Kaya et al. (Kaya E, 2007)

Faktoren	Mortalität	
	Cut-off	AUC
APACHE II	8,5	0,88
BUN (mg/dl)	23	0,70
CRP (mg/L)	160	0,82

In der Studie von Papachristou et al. wurde der Schweregrad mit einem Organversagen > 48h gleichgestellt. Diese AUC Werte wurden anhand von 185 Patienten ausgerechnet (Papachristou G, 2010).

Tabelle 42: Cut-off Werte und AUC von Scores, Mortalität und Schweregrad, nach Papachristou et al. (Papachristou G, 2010)

Scores mit Cut-off	AUC Schweregrad	AUC Mortalität
BISAP > 3	0,81	0,82
Ranson Score > 3	0,94	0,95
APACHE II \geq 8	0,78	0,94

Unsere Ergebnisse zeigen ähnliche AUC Werte bei angepassten Cut-off Werten bezüglich der Mortalität. Dies zeigt, dass unsere Studienkohorte vergleichbar ist mit bisherigen Daten.

Tabelle 43: Cut-off Werte und AUC von Scores, Mortalität

Scores mit Cut-off	AUC Mortalität
BISAP Score > 2	0,872
Ranson Score > 3	0,897
APACHE II > 12	0,823

4.7 Primärer Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“

Ein weiterer primärer Endpunkt dieser Studie ist die Intensivpflichtigkeit von Patienten. Es ist von hoher prognostischer Bedeutung die verschiedenen Patientenkohorten so früh wie möglich zu erkennen, um ein gutes Outcome zu erreichen. Nach besten Wissen und Gewissen fanden wir keine Studien, die den Endpunkt „Intensivpflichtigkeit“ bei einer akuten Pankreatitis bearbeiteten. Daher stellen wir der Einfachheit halber die Intensivpflichtigkeit mit der Komplikationsrate, bzw. mit dem Vorkommen einer SAP gleich.

Teilweise wurden die Ergebnisse diesbezüglich bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben und werden nachfolgend nicht mehr wiederholt.

4.7.1 Einzelparameter

Insgesamt 15% unserer Kohorte wurde während des stat. Aufenthaltes auf eine Intensivstation des Klinikums rechts der Isar verlegt. Viele Einzelparameter, die mit der Mortalität korrelieren, korrelieren auch mit der Intensivpflichtigkeit der Patienten. Lediglich Glukose zeigte sich in unserem Datensatz nicht signifikant mit $p = 0,230$.

Die in unserer Studie eingeschlossenen Patienten zeigten einen durchschnittlichen BMI von $25,1 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, wovon 14,2% ($n = 56$) unserer Patienten einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. In der Studie von Popa et al. waren insgesamt 36,97% ($n = 238$) der Patienten adipös. Die meisten (71,59%) entwickelten eine schwere AP, wobei fast die Hälfte derer wiederum verstarb (47,62%) (Popa C.C. et al., 2016). In der Studie von Cho JH et al. wurde jedoch gezeigt, dass die Parameter Alter und BMI nicht signifikant mit dem Schweregrad einer AP korrelieren ($p=0.968$, und $p=0.607$) (Cho et al., 2015).

Patientencharakteristika wie Alter und BMI wurden in unseren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Kaya et al. beschrieben eine **Leukozytose** mit einem Cut-off Wert $> 16.000/\text{mm}^3$ als signifikant im Zusammenhang mit einer SAP (Kaya E, 2007). Dieser Cut-off Wert wird auch bei den Ranson Kriterien verwendet. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein in Bezug auf Intensivpflichtigkeit ($p < 0,001$), jedoch zeigt sich keine Korrelation mit der Mortalität ($p = 0,730$).

Auch **Hämatokrit** zeigt sich signifikant korrelierend mit der Intensivpflichtigkeit ($p=0,041$).

CRP hat mit dem Cut-off Wert von > 165 mg/L eine Sensitivität von 83% und Spezifität bei nur 64% bezüglich der Vorhersagekraft für die Intensivpflichtigkeit.

4.7.2 Scores und Intensivpflichtigkeit

Unsere Ergebnisse zeigen hohe AUC-ROC Werte für alle bisherigen Scores sowie für beide EAPRO Scores (EAPRO I: AUC 0,825; EAPRO II: AUC 0,867). Im Vergleich dazu weist nur der APACHE II Score mit AUC 0,877 marginal höhere Werte auf.

Um eine gewisse Einfachheit im Klinikalltag beizubehalten, entschieden wir uns denselben Score zu benutzen und lediglich den Cut-off Wert zu ändern, um eine höchst mögliche Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Das heißt, ein Score würde somit ausreichen, um direkt in der klinischen Erstversorger Situation entscheiden zu können, ob eine zeitnahe Verlegung auf eine Intensivstation erfolgen sollte oder nicht zwingend erforderlich ist.

Dies unterscheidet unseren EAPRO Score auch erheblich von anderen Multiparameter Scores, da diese meist nur einen Endpunkt „Mortalität“ beschreiben.

Aus unserer Sicht ermöglicht dies einen deutlich leichteren Umgang mit Patienten, die an einer akuten Pankreatitis leiden.

4.8 Schwächen der Scores: APACHE II, Ranson, BISAP

Allgemeine Limitationen der bisher bestehenden Scoring Systeme sind zum einen deren Unfähigkeit frühe Aussagen zuzulassen (erst 48h nach Aufnahme), zum anderen die Komplexität der Scores, welche es fast unmöglich macht diese im Klinikalltag anzuwenden (Matull et al., 2006).

Für einen erfahrenen Kliniker mögen diese Scores nicht allzu relevant sein, jedoch stellen diese für junge Ärzte eine gewisse Sicherheit in der Diagnostik und für das weitere Procedere dar.

Im Folgenden gehen wir auf die Schwächen der einzelnen Scores ein.

4.8.1 APACHE II Score

Die Anzahl der Parameter und die Komplexität dieses Scores macht diesen durchaus nützlichen Score leider im klinischen Alltag schwer anwendbar, denn viele der Parameter werden entweder bei Aufnahme des Patienten nicht bestimmt und/oder es ist zu wenig Zeit diese adäquat auszuwerten.

Lankisch et al. veröffentlichten 2002 eine Studie über die Aussagekraft des APACHE II Scores bei Aufnahme. Von allen 326 Patienten hatten 262 (80%) eine milde AP und 64 (20%) eine schwere, nekrotisierende AP. 74 Patienten mit ödematöser AP hatten bei Aufnahme einen APACHE II Score von mindestens 8 Punkten, welcher eine SAP vermuten ließ, wohingegen bei 41 der 64 Patienten mit SAP ein APACHE II Score von weniger als 8 Punkten berechnet wurde. Dies zeigt, dass anhand des APACHE II Scores in beiden Gruppen die Krankheit entweder überschätzt oder unterschätzt wurde. Bei einer Sensitivität von 36%, Spezifität 72%, PPV 24% und NPV 82% zeigte der APACHE II Score bei Aufnahme einen unzureichenden prädiktiven Wert auf.

Die Studie besagt weiterhin, dass es anhand dieser Daten keinen „goldenen“ Cut-off Wert gibt, welcher bei Aufnahme des Patienten eine nekrotisierende AP vorhersagen könnte. (Lankisch et al., 2002)

Der APACHE II sollte daher nicht initial verwendet werden. Jedoch dient dieser Score als gute Beurteilung des Krankheitsverlaufs, wenn dieser täglich neu berechnet wird (Gastroenterology, 1998).

Eine weitere potenzielle Schwachstelle des APACHE II Scores stellt das Alter dar. Es werden bis zu 6 Alterspunkte verteilt, sodass allein ein fortgeschrittenes Alter den Score zum Negativen beeinflussen kann. Das Alter per se hat in unserer Studie keinen signifikant prädiktiven Wert für die Mortalität. Daher besteht eine große Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse in dieser Patientengruppe.

Ebenso besteht der APACHE II Score nicht durch seine einfache Handhabung, sondern mit zeitaufwendiger Arbeit, welche in der Akutsituation nicht immer durchführbar ist.

In der Patientenkohorte von Wu et al. wiesen nur 2,2% aller Patienten einen kompletten APACHE II Score auf, während 96,8% der Patienten alle Parameter für die Errechnung des BISAP Scores hatten (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2008).

Dennoch bleibt der APACHE II der meist verbreitete und meist geschätzte prognostische Score. Yeung et al. beschrieben eine höhere Genauigkeit als der Ranson Score, insbesondere direkt bei Aufnahme. Die AUC Werte des 48h Ranson

Scores, APACHE II bei Aufnahme und 48h APACHE II sind 0,808, 0,904 und 0,955 (Yeung YP, 2006).

4.8.2 Ranson Score

Die Vorteile des Ranson Scores wurden bereits in der Einleitung ausführlich erläutert. Zu diesen gehören u.a. die einfache und schnelle Handhabung, besonders im Vergleich zu APACHE II Score. Jedoch weist auch dieser Score einige Schwachstellen auf. Der Ranson Score wurde vor ca. 40 Jahren erstmalig beschrieben. Somit stellt sich direkt die Frage der Aktualität.

Jedoch besteht das Hauptproblem der Anwendbarkeit des Scores darin, dass nur fünf der elf Kriterien bei Aufnahme bestimmt werden können und ist somit in der Erstversorger Situation nicht aussagekräftig bezüglich der Mortalität. Der Ranson Score beweist sich allerdings immer noch als gute Alternative gegenüber anderer prognostischer Scores, mit dem Nachteil, dass es 48h dauert bis zur vollständigen Auswertung (Chatzicostas et al., 2002). Des Weiteren werden manch dieser Kriterien nicht routinemäßig bestimmt, wie z.B. die Flüssigkeitssequestration (Papachristou G, 2010).

4.8.3 BISAP Score

BISAP Score ist eine sehr gute Alternative bzw. ein Zwischenmaß zum APACHE II Score und den Ranson Kriterien, da ähnliche Sensitivität und Spezifität bestehen bei geringerem Aufwand den Score zu erheben.

Nichtsdestotrotz besteht der Score aus 8 Parametern, welche bei Aufnahme erhoben werden müssen. Bezüglich des Cut-off Wertes existiert ein weitverbreiteter Konsens.

Die bereits oben erwähnte Studie von Papachristou et al. bestätigte die prädiktive Aussagekraft des BISAP Scores bei einem Cut-off ≥ 3 (Papachristou G, 2010).

Der BISAP Score scheint seinen Schwerpunkt auf der Immunantwort und auf höherem Alter zu haben, mit der Erklärung, dass eine kognitive Einschränkung bei älteren Patienten häufiger vorkommt.

Eine Studie von Valverde-López et al. 2017 zeigte, dass der BISAP Score bei Aufnahme der beste Prädiktor für eine SAP (AUC von 0,9 (95% CI 0,83–0,97)), Mortalität (AUC 0,97 (95% CI 0,95–0,99)) und Intensivpflichtigkeit (AUC 0,89 (95% CI 0,79–0,99)) ist (Valverde-López et al., 2017).

Ein weiterer Nachteil des BISAP Scores ist, dass er nicht sicher zwischen transientem und persistierendem Organversagen innerhalb der ersten 24 Stunden unterscheiden kann (Sensitivität von 38% , Spezifität von 92% , PPV 58% , und NPV 84%), wobei Patienten mit persistierendem Organversagen ein wesentlich höheres Risiko für Mortalität haben (Papachristou G, 2010; Phillip et al., 2014).

4.9 Formulierung der neuen Scores EAPRO I und II

Unser Ziel war es, einen Score zu entwickeln, welcher bei Aufnahme einen hohen prädiktiven Wert besitzt und somit die Risikostratifizierung der Patienten zu beschleunigen. Als Endpunkt wurden bewusst Mortalität und Intensivpflichtigkeit gewählt. Die Intensivpflichtigkeit ist gleichzusetzen mit dem Risiko einer hohen Komplikationsrate.

Bereits 1984 war bekannt, dass eine frühe Selektierung von Patienten mit akuter Pankreatitis von äußerster Not ist (Williamson, 1984).

Eine Studie von De Beaux et al. beschrieb, dass Patienten, bei denen eine zeitnahe Therapie initiiert wurde, signifikant weniger unter einem schweren Verlauf der AP litten (23% bei Direktaufnahme, 45% bei Verlegung, $p = 0,0007$) (De Beaux A C 1995).

Eine weitere Studie zeigte auf, dass Patienten mit einer SAP, welche erst nach ≥ 24 Stunden auf eine Intensivstation verlegt wurden, ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen (Brivet, Emilie, & Galanaud, 1999).

Ebenso ist eine frühe Erkennung von Patienten mit milder AP sinnvoll, um unnötige und kostspielige (invasive) Diagnostik und Therapie sowohl den Patienten, als auch dem Krankenhaus zu ersparen (Lempinen et al., 2005).

Voraussetzungen für einen idealen prognostischen Score sind nicht-invasive Maßnahmen, die einfach zu erheben und zu bewerten sind, die zeit - und kostensparend anzuwenden sind sowie jederzeit reproduzierbar sind (Cho et al., 2015; Lempinen et al., 2005).

Die Formulierung der Scores folgt einem logischen Muster: alle Einzelparameter, die mit der Mortalität kausal korrelieren, werden mit Hilfe univariater und multipler Regressionsrechnungen zu einer Formel gebildet. Die jeweiligen Cut-off Werte werden anhand der höchsten Sensitivität und Spezifität mittels des Youden Indexes errechnet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beschreibt die prädiktive Aussagekraft der Faktoren.

Es wurden unterschiedliche Cut-off Werte für die Endpunkte Intensivpflichtigkeit und Mortalität berechnet, sodass ein Score, je nach Cut-off Wert, eine Aussage über beide Endpunkte treffen kann.

Der eindeutige Vorteil des EAPRO I Scores ist, dass dieser aus Einzelparametern besteht, welche bei Aufnahme routinemäßig bestimmt werden. Somit ist er bei Aufnahme, bzw. bei Erhalt der Laborergebnisse fertigzustellen.

EAPRO II ist wesentlich aufwendiger und stellt somit kein praktisches Hilfsmittel im Klinikalltag dar, sondern dient eher akademischen Zwecken.

2007 wurde von einer Gruppe von Wissenschaftlern um Harrison et al. der so genannte Pancreatitis Outcome Prediction Score (POP Score) beschrieben, welcher alte Scores ablösen sollte. Er besteht aus sechs Parametern – arterieller pH, Alter, BUN, mittlerer art. Druck, PaO₂/FIO₂ Ratio, sowie Serumkalzium. Mit einem AUC-Wert von 0,838 weist dieser Score eine hohe Genauigkeit für die Vorhersage der Mortalität auf, vergleichbar mit unserem Ergebnis des EAPRO I Scores (AUC-Wert 0,935) (Harrison, D'Amico, & Singer, 2007).

Wie auch bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben wurde, stehen EAPRO I und II den „traditionellen“ Scores bezüglich deren prädiktiven Güte nicht nach.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die akute Pankreatitis ist eine potenziell tödliche Erkrankung, die nach den revised Atlanta Kriterien in drei Schweregraden auftreten kann (mild, mittelgradig schwer und schwer). Die milde, ödematöse Form geht mit einer geringen Mortalitätsrate von < 1% einher, wohin gehend die schwere, nekrotisierende Form der AP eine deutlich höhere Mortalitätsrate aufweist von bis zu 50%.

Daher ist es prognostisch entscheidend wann eine Einschätzung der Patienten geschieht. Es existieren bereits viele Scores, die diese Einschätzung im Alltag vereinfachen sollen. In dieser Studie beschränkten wir uns auf die größten, allgemein bekannten wie APACHE II Score, Ranson Score und BISAP Score.

Bisher konnte (noch) kein Einzelparameter bestimmt werden, welcher mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Prognose bezüglich des klinischen Verlaufes abgeben kann. Der ideale Laborparameter, bzw. Score sollte sowohl die Diagnose einer akuten Pankreatitis stellen, sowie zeitgleich die Genese und den Schweregrad einschätzen können.

Ziel dieser Studie war es, prognostische Frühmarker (Einzelparameter und Scores) herauszufiltern, welche eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Mortalität sowie der Intensivpflichtigkeit aufweisen.

Zudem wurden zwei neue Scores entwickelt, die eine frühe prognostische Einschätzung zulassen, die „**early prediction of outcome**“ (EAPRO) Scores I und II. Abschließend wurden die oben genannten Scores und Einzelparameter verglichen. Hierzu wurden 400 Patientendaten aus dem Klinikum Rechts der Isar in München in einem Zeitraum von 2009 bis 2015 prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet. Es wurden nur Parameter verwendet, die eine signifikante Korrelation (nach Spearman) aufwiesen. Anschließend wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt für jeweils den Endpunkt „Mortalität“ und „Intensivpflichtigkeit“.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Ätiologie der AP besteht zu 62,5% aus biliärer und äthyltoxischer Genese, kein geschlechtsspezifischer Unterschied bei biliärer Genese
- Gesamtmortalität von 4% vergleichbar mit anderen internationalen Studien
- Von allen Einzelparametern waren **Kalzium, BUN und CRP** die aussagekräftigsten
- Kombination der signifikanten Einzelparametern bilden EAPRO I Score
- Schneller, günstiger und einfacher anwendbar als alle bisherigen Scores
- EAPRO II Score besteht aus Kalzium, APACHE II Score, BISAP Score
- eher für wissenschaftliche Zwecke, da zu ausführlich
- Alle bisherigen Scores haben eine sehr genaue Vorhersagekraft für Mortalität und Intensivpflichtigkeit, beide EAPRO Modelle sind vergleichsweise stark

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Score genügt, um sowohl das Risiko für Intensivpflichtigkeit des Patienten, als auch das Mortalitätsrisiko einzuschätzen. Im Vergleich zu bisherigen Scores besticht vor allem EAPRO I mit hoher Zeit- und Kostenersparnis. Jedoch sollten zur weiteren Quantifizierung erneute Studien an größeren Patientenkohorten durchgeführt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abou-Assi, S., Craig, K., O'Keefe, S. J. D. (2002). Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *American Journal of Gastroenterology*, 97(9), 2255-2262.
- Acevedo-Piedra N G, M.-H. N., Rey-Riveiro M. (2014). Validation of the Determinant-based Classification and Revision of the Atlanta Classification Systems for Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 311-316.
- Appelros A., Borgström A. (1999). Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *British Journal of Surgery*, 86(4), 465-470.
- Arvanitakis Marianna, D. M., De Maertelaere Viviane. (2004). Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 126(3), 715-723.
- Badalov, N., Baradarian, R., Iswara, K., Li, J., Steinberg, W., Tenner, S. (2007). Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(6), 648-661; quiz 644. doi:10.1016/j.cgh.2006.11.023
- Baillargeon, J. D., Orav, J., Ramagopal, V., Tenner, S. M., Banks, P. A. (1998). Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 93(11), 2130-2134. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00608.x
- Bank, S., Singh, P., Pooran, N., Stark, B. (2002). Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 35(1), 50-60.
- Banks P. A, Freeman M. L., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2006). Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 101, 2379-2400.
- Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2016). Alkoholkonsum in Bayern -Update 2016 *Gesundheitsreport Bayern*.
- Beger H G, Rau B. M. (2007). Severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 13(38), 5043-5051.
- Bhatia, M., Brady, M., Shokuhi, S., Christmas, S., Neoptolemos, J. P., Slavin, J. (2000). Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Journal of Pathology*, 190(2), 117-125. doi:10.1002/(sici)1096-9896(200002)190:2<117::aid-path494>3.0.co;2-k
- Blamey S L, Imrie C. W., O'Neill J, Gilmour W H, Carter D C. (1984). Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 25(12), 1340-1346.
- Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Lankisch, P. G. (2001). Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and Early Prediction. *Pancreatology*, 1(3), 237-241. doi:10.1159/000055817
- Bragg, L. E., Thompson, J. S., Bumett, D. A., Hodgson, P. E., Rikkens, L. F. Increased incidence of pancreas-related complications in patients with postoperative pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 150(6), 694-697. doi:10.1016/0002-9610(85)90411-8
- Brivet, F. G., Emilie, D., Galanaud, P. (1999). Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although

- unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. *Critical Care Medicine*, 27(4), 749-755.
- Brown, A., Baillargeon, J.-D., Hughes, M. D., Banks, P. A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*, 2(2), 104-107. doi:10.1159/000055899
- Brown, A., Orav, J., Banks, P. A. (2000). Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 20(4), 367-372.
- Bruennler, T., Langgartner, J., Lang, S., Wrede, C., Klebl, F., Zierhut, S., Siebig, S., Mandraka, F., Rockmann, F., Salzberger, B., Feuerbach, S., Schoelmerich, J., Hamer, O. (2008). Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? *World Journal of Gastroenterology*, 14(5), 725-730. doi:10.3748/wjg.14.725
- Bühler H, B. P. (2004). Akute Pankreatitis: Diagnostik und Therapie. *Schweiz Med Forum*, 4, 43-48.
- Cardoso F S, Ricardo L., Oliveira A M, Canena J M. (2013). C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(7), 784-789.
- Chatzicostas, C., Roussomoustakaki, M., Vlachonikolis, I. G., Notas, G., Mouzas, I., Samonakis, D., Kouroumalis, E. A. (2002). Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas*, 25(4), 331-335.
- Chen, S. M., Xiong, G. S., Wu, S. M. (2012). Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*, 13(5), 244-251. doi:10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
- Cho, J. H., Kim, T. N., Chung, H. H., Kim, K. H. (2015). Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(8), 2387-2394. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2387
- Chung, J. W., Ryu, S. H., Jo, J. H., Park, J. Y., Lee, S., Park, S. W., Song, S. Y., Chung, J. B. (2013). Clinical Implications and Risk Factors of Acute Pancreatitis after Cardiac Valve Surgery. *Yonsei Medical Journal*, 54(1), 154-159. doi:10.3349/ymj.2013.54.1.154
- Corfield A P, Cooper M. J., Williamson R C. (1985). Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*, 26(7), 724-729.
- Cotton, P. B., Lehman, G., Vennes, J., Geenen, J. E., Russell, R. C., Meyers, W. C., Liguory, C., Nickl, N. (1991). Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal Endoscopy*, 37(3), 383-393. doi:10.1016/s0016-5107(91)70740-2
- Croton, R. S., Warren, R. A., Stott, A., Roberts, N. B. (1981). Ionized calcium in acute pancreatitis and its relationships with total calcium and serum lipase. *British Journal of Surgery*, 68(4), 241-244.
- Cruz-Santamaria D M, Taxonera C., Giner M. (2012). Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 3(3), 60-70.
- De Beaux A C , Palmer. K. R., Carter D C. (1995). Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*, 37(1), 121-126.
- DeLaney, M., Germann, C. (2013). Pancreatitis. *Emergency Medicine Reports*.
- Doctor, N., Philip, S., Gandhi, V., Hussain, M., Barreto, S. G. (2011). Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 17(3), 366-371. doi:10.3748/wjg.v17.i3.366
- Fan , S.-T., Lai , E., Mok , F., Lo , C.-M., Zheng , S.-S., Wong , J. (1993). Early Treatment of Acute Biliary Pancreatitis by Endoscopic Papillotomy. *New*

- England Journal of Medicine*, 328(4), 228-232.
doi:10.1056/nejm199301283280402
- Fölsch , U. R., Nitsche , R., Lüdtkke , R., Hilgers , R. A., Creutzfeldt , W., Pancreatitis, the German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis (1997). Early ERCP and Papillotomy Compared with Conservative Treatment for Acute Biliary Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 336(4), 237-242.
doi:10.1056/nejm199701233360401
- Frank, B., Gottlieb, K. (1999). Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? *American Journal of Gastroenterology*, 94(2), 463-469.
- Frossard, J. L., Lescuyer, P., Pastor, C. M. (2009). Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(42), 5260-5265. doi:10.3748/wjg.15.5260
- Gastroenterology, B. S. o. (1998). United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*, 42(Suppl 2), S1 - S13.
- Gerasimenko, J. V., Gerasimenko, O. V., Petersen, O. H. (2014). The role of Ca(2+) in the pathophysiology of pancreatitis. *The Journal of Physiology*, 592(Pt 2), 269-280. doi:10.1113/jphysiol.2013.261784
- Gorelick, F. S., Otani, T. (1999). Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 13(2), 227-240.
- Grady, T., Mah'Moud, M., Otani, T., Rhee, S., Lerch, M. M., Gorelick, F. S. (1998). Zymogen proteolysis within the pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 275(5), G1010-G1017.
- Granger, J., Remick, D. (2005). Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*, 24 Suppl 1, 45-51.
- Greenberg, J. A., Hsu, J., Bawazeer, M., Marshall, J., Friedrich, J. O., Nathens, A., Coburn, N., May, G. R., Pearsall, E., McLeod, R. S. (2016). Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*, 59(2), 128-140. doi:10.1503/cjs.015015
- Gross, V., Leser, H. G., Heinisch, A., Scholmerich, J. (1993). Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*, 40(6), 522-530.
- Gukovsky, I., Ning, L., Todoric, J., Gukovskaya, A., Karin, M. (2013). Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1199-1209.e1194. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.007
- Gullo, L., Migliori, M., Oláh, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P., Beger, H. (2002). Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality. *Pancreas*, 24(3), 223-227.
- Harrison, D. A., D'Amico, G., Singer, M. (2007). The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care Medicine*, 35(7), 1703-1708.
doi:10.1097/01.ccm.0000269031.13283.c8
- Heinrich, S., Schäfer, M., Rousson, V., Clavien, P. A. (2006). Evidence-Based Treatment of Acute Pancreatitis: A Look at Established Paradigms. *Annals of Surgery*, 243(2), 154-168. doi:10.1097/01.sla.0000197334.58374.70
- Horvath, K., Freeny, P., Escallon, J., (2010). Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: A multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Archives of Surgery*, 145(9), 817-825.
doi:10.1001/archsurg.2010.178

- Huang, J., Qu, H. P., Zheng, Y. F., Song, X. W., Li, L., Xu, Z. W., Mao, E. Q., Chen, E. Z. (2016). The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 15(3), 310-315.
- Huber, W., Phillip, V., Schmid, R., Schneider, J. (2017). Akute Pankreatitis: Was ist neu? [Acute Pancreatitis: What is new?]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 142(07), 525-529. doi:10.1055/s-0042-100233
- Huber, W., Rockmann, F. (2008). Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337-359. doi:10.1007/s00390-008-0894-y
- Huber W, S. R. M. (2007). Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(25), 1832-1842.
- Ikeura, T., Kato, K., Takaoka, M., Shimatani, M., Kishimoto, M., Nishi, K., Kariya, S., Okazaki, K. (2017). A body mass index ≥ 25 kg/m² is associated with a poor prognosis in patients with acute pancreatitis: a study of Japanese patients. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 16(6), 645-651. doi:10.1016/s1499-3872(17)60057-2
- Isenmann, R., Rünzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., Maier, L., Malferteiner, P., Goebell, H., Beger, H. G. (2004). Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*, 126(4), 997-1004. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.050
- Jones, M. R., Hall, O. M., Kaye, A. M. (2015). Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Review. *The Ochsner Journal*, 15(1), 45-51.
- Kamisawa, T., Chari, S. T., Lerch, M. M., Kim, M. H., Gress, T. M., Shimosegawa, T. (2013). Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*, 62(9), 1373-1380. doi:10.1136/gutjnl-2012-304224
- Katuchova, J., Bober, J., Harbulak, P., Hudak, A., Gajdzik, T., Kalanin, R., & Radonak, J. (2014). Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 126, 223-227. doi:10.1007/s00508-014-0507-7
- Kaya E, Dervişoğlu. A., Polat C. (2007). Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 13(22), 3090-3094.
- Keim, V., Teich, N., Fiedler, F., Hartig, W., Thiele, G., Mossner, J. (1998). A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas*, 16(1), 45-49.
- Klar E, W. J. (2000). Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Der Chirurg*, 71(3), 253-264.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829.
- Lankisch Paul Georg, Burchard.-Reckert. S., Lehnick D. (1999). Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut*, 44, 542-544.
- Lankisch Paul Georg, Blum Torsten., Bruns Anja. (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 Paul Georg, M. R., Blum Torsten. (2001). Hemoconcentration: An Early Marker of Severe and/or Necrotizing Pancreatitis? A critical Appraisal. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2081 - 2086.
- Lankisch, Paul Georg, Assmus, C., Pflichthofer, D., Struckmann, K., Lehnick, D. (1999). Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 26(2), 55-57. doi:10.1007/bf02781731
- Lankisch, P. G., Warnecke, B., Bruns, D., Werner, H. M., Grossmann, F., Struckmann, K., Brinkmann, G., Lowenfels, A. B. (2002). The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*, 24(3), 217-222.
- Leach, S. D., Modlin, I. M., Scheele, G. A., Gorelick, F. S. (1991). Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini. Stimulation by high doses of cholecystikinin. *Journal of Clinical Investigation*, 87(1), 362-366.
- Lempinen, M., Puolakkainen, P., Kempainen, E. (2005). Clinical Value of Severity Markers in Acute Pancreatitis. *Scandinavian Journal of Surgery*, 94(2), 118-123. doi:10.1177/145749690509400207
- Lerch, M. M., Gorelick, F. S. (2013). Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(6), 1180-1193. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.043
- Lin, S., Hong, W., Basharat, Z., Wang, Q., Pan, J., Zhou, M. (2017). Blood Urea Nitrogen as a Predictor of Severe Acute Pancreatitis Based on the Revised Atlanta Criteria: Timing of Measurement and Cutoff Points. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 9592831. doi:10.1155/2017/9592831
- Marco Niedergethmann, S. P. (31. März 2006). Differenzialdiagnose des Oberbauchschmerzes. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 103(13), 862-871.
- Masci, E., Toti, G., Mariani, A., Curioni, S., Lomazzi, A., Dinelli, M., Minolli, G., Crosta, C., Comin, U., Fertitta, A., Prada, A., Rubis P. G., Testoni, P. A. (2001). Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 96(2), 417-423.
- Matull, W. R., Pereira, S. P., O'Donohue, J. W. (2006). Biochemical markers of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Pathology*, 59(4), 340-344. doi:10.1136/jcp.2002.002923
- Meister, T., Heinzow, H. S., Hoehr, R., Ullerich, H., Lügering, A., Domschke, W., Domagk, D. (2009). Akute Pankreatitis nach endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP) – monozentrische retrospektive Studie bei 1275 Patienten. *Endo heute*, 22(01), P14. doi:10.1055/s-0029-1216002
- Meng-Yang D, H. L., Zu-Yao Yang, Peter A.L. Bonis, Jin-Ling Tang, Joseph Lau, M. (2016). Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, 165(7), 482-490.
- Navina, S., Singh, V. P. (2015). Relationship between obesity and pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. doi:10.3998/panc.2015.18
- Nitsche, C., Maertin, S., Scheiber, J., Ritter, C. A., Lerch, M. M., Mayerle, J. (2012). Drug-induced pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports*, 14(2), 131-138. doi:10.1007/s11894-012-0245-9
- Nitsche, C., Jamieson, N., Lerch, M., Mayerle, J. V. (2010). Drug induced pancreatitis. *Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology*, 24(2), 143-155. doi:10.1016/j.bpg.2010.02.002

- Oláh, A., Romics Jr, L. (2014). Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43), 16123-16131. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16123
- Opie, E. L. (1901). The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 121(1), 27-42.
- Papachristou G, M. V., Yadav D, O'Connell M. (2010). Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 435-441.
- Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., Gangarosa, L. M., Thiny, M. T., Stizenberg, K., Morgan, D. R., Ringel, Y., Kim, H. P., DiBonaventura, M. C., Allen, J. K., Cook, S. F., Sandler, R., S., Kappelman, M. D., Shaheen, N. J. (2012). Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*, 143(5), 1179-1187.e1173. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002
- Pees, H.W. (1989). Vermehrung und Verminderung der Leukozyten. *Differentialdiagnose in der Inneren Medizin.*, 60-70. doi:10.1007/978-3-642-73507-3_4
- Petersen, O. H., Tepikin, A. V. (2008). Polarized calcium signaling in exocrine gland cells. *Annual Review of Physiology*, 70, 273-299. doi:10.1146/annurev.physiol.70.113006.100618
- Pezzilli, R., Morselli-Labate, A. M., Corinaldesi, R. (2010). NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(3), 558-571. doi:10.3390/ph3030558
- Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schuster, T., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R. (2011). Incidence of Acute Pancreatitis Does Not Increase During Oktoberfest, but Is Higher Than Previously Described in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(11), 995-1000.
- Phillip, V., Schuster, T., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R., Huber, W. (2013). Time Period From Onset of Pain to Hospital Admission and Patients' Awareness in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 42, 647-654.
- Phillip, V., Steiner, J. M., Algül, H. (2014). Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(3), 158-168. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.158
- Popa C.C., Badiu D.C., Rusu O.C., Grigorean V.T., Neagu S.I., & C.R., S. (2016). Predictive Factors of Mortality in Acute Pancreatitis. *Modern Medicine*, 23(4).
- Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses, D. F., Fink, S. D., Eng, K., & Spencer, F. C. (1974). Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 139(1), 69-81.
- Rather, L. J. (1971). Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 47(3), 303-322.
- Rau, B., Poch, B., Gansauge, F., Bauer, A., Nüssler, A. K., Nevalainen, T., Schoenberg, M. H., Beger, H. G. (2000). Pathophysiologic Role of Oxygen Free Radicals in Acute Pancreatitis: Initiating Event or Mediator of Tissue Damage? *Annals of Surgery*, 231(3), 352-360.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M. (2001). Early Goal-Directed Therapy in the

- Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307
- Roberts S E, Akbari A., Thorne K, Atkinson M, Evans P A. (2013). The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38(5), 539-548.
- Rünzi, M., Layer, P., Buchler, M. W., Beger, H. G., Ell, C., Folsch, U. R., Goebell, H., Hopt, U. T., Lankisch, P. G., Schmidt, W. E., Schmiegel, W., Scholmerich, J. (2000). The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialties. *Zeitschrift für Gastroenterology*, 38(7), 571-581. doi:10.1055/s-2000-7447
- Schwarz, J. (2016). Akute Pankreatitis. Retrieved from <http://www.netdoktor.de/krankheiten/bauchspeicheldruesenentzuendung/akute-pankreatitis/>
- Sharma, V. K., Howden, C. W. (2001). Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 22(1), 28-31.
- Shin, K. Y., Lee, W. S., Chung, D. W., Heo, J., Jung, M. K., Tak, W. Y., Kweon, Y. O., Cho, C. M. (2011). Influence of Obesity on the Severity and Clinical Outcome of Acute Pancreatitis. *Gut Liver*, 5(3), 335-339. doi:10.5009/gnl.2011.5.3.335
- Simoës, M., Alves, P., Esperto, H., Canha, C., Meira, E., Ferreira, E., Gomes, M., Fonseca, I., Barbosa, B., Costa, J. N. (2011). Predicting Acute Pancreatitis Severity: Comparison of Prognostic Scores. *Gastroenterology Research*, 4(5), 216-222. doi:10.4021/gr364w
- Steer M.L., A.K., S. (1993). Etiology and Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Standards in Pancreatic Surgery*, 13-24. doi: 10.1007/978-3-642-77437-9_2
- Sugumar, A., Levy, M. J., Kamisawa, T., Webster, G. J., Kim, M. H., Enders, F., Amin, Z., Baron, T. H., Chapman, M. H., Church, N. I., Clain, J. E., Egawa, N., Johnson, G. J., Okazaki, K., Pearson, R. K., Pereira, S. P., Petersen, B. T., Read, S., Sah, R. P., Sandanayake, N. S., Takahashi, N., Topazian, M. D., Uchida, K., Vege, S. S., Chari, S. T. (2011). Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*, 60(5), 666-670. doi:10.1136/gut.2010.207951
- Talukdar, R., Vege, S. S. (2015). Classification Systems for the Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. doi: 10.3998/panc.2015.16
- Teich, N., Ortho M., Keim V., Mössner, J. (2002). Diagnostik von Pankreaserkrankungen: Bestimmung von Lipase und alpha-Amylase meistens verzichtbar. *Deutsches Ärzteblatt*, 99 (41).
- Thaker, A. M., Mosko, J. D., Berzin, T. M. (2015). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterology report*, 3(1), 32-40. doi:10.1093/gastro/gou083
- Trivedi, C. D., Pitchumoni, C. S. (2005). Drug-induced pancreatitis: an update. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(8), 709-716.
- Valverde-López, F., Matas-Cobos, A. M., Alegria-Motte, C., Jiménez-Rosales, R., Úbeda-Muñoz, M., Redondo-Cerezo, E. (2017). BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(9), 1649-1656. doi:doi:10.1111/jgh.13763
- van Santvoort , H. C., Besselink , M. G., Bakker , O. J., Hofker , H. S., Boermeester , M. A., Dejong , C. H., van Goor, H., Schaapherder, A., van Eijck, C., Bollen,

- T., van Ramshorst, B., Nieuwenhuijs, V., Timmer, R., Laméris, J., Kruyt, P., Manusama, E., van der Harst, E., van der Schelling, G., Karsten, T., Hesselink, E., van Laarhoven, C., Rosman, C., Bosscha, K., de Wit, R., Houdijk, A., van Leeuwen, M., Buskens, E., Gooszen, H. G. (2010). A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(16), 1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa0908821
- Wang, G. J., Gao, C. F., Wei, D., Wang, C., Ding, S. Q. (2009). Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(12), 1427-1430. doi:10.3748/wjg.15.1427
- Ward, J. B., Petersen, O. H., Jenkins, S. A., Sutton, R. (1995). Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*, 346(8981), 1016-1019.
- Weitz, G., Woitalla, J., Wellhöner, P., Schmidt, K., Büning, J., Fellermann, K. (2015). Does Etiology of Acute Pancreatitis Matter? A Review of 391 Consecutive Episodes. *Journal of the Pancreas*, 16(2).
- Werner, J., Feuerbach, S., Uhl, W., Büchler, M. W. (2005). Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*, 54(3), 426-436. doi:10.1136/gut.2003.035907
- Werner, J., Hartwig, W., Uhl, W., Müller, C., Buchler, M. W. (2003). Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 3(2), 115-127. doi:70079
- Werner, J., Rivera, J., Fernandez-del Castillo, C., Lewandrowski, K., Adrie, C., Rattner, D. W., Warshaw, A. L. (1997). Differing roles of nitric oxide in the pathogenesis of acute edematous versus necrotizing pancreatitis. *Surgery*, 121(1), 23-30.
- Whitcomb, D. C. (2006). Clinical Practice. Acute Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 354(20), 2142-2150.
- Whitcomb, D. C. (2012). Genetics of Alcoholic and Non-Alcoholic Pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 28(5). doi:10.1097/MOG.0b013e328356e7f3
- Williamson, R. C. N. (1984). Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut*, 25(12), 1331-1339.
- Wu B. U., Banks, P. A. (2013). Clinical Management of Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(6), 1272-1281.
- Wu B. U., Johannes R. S., Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 57(12), 1698 - 1703.
- Wu B. U., Johannes R. S., Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A. (2009). Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 137(1), 129-135.
- Wu B. U., Bakker, O. J., Papachristou, G. I., Besselink, M. G., Repas, K., van Santvoort, H. C., Muddana, V., Singh, V. K., Whitcomb, D. C., Gooszen, H. G., Banks, P. A. (2011). Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of Internal Medicine*, 171(7), 669-676. doi:10.1001/archinternmed.2011.126
- Wullstein C, Bechstein W. O. (2004). Akute Pankreatitis. *Der Chirurg*, 75(6), 641-652.
- Yadav, D., Agarwal, N., Pitchumoni, C. S. (2002). A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 97(6), 1309-1318.
- Yadav, D. (2014). Acute Pancreatitis: Too Many Classifications-What is a Clinician or Researcher to do? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 317-319.

- Yadav D., Lowenfels A. B. (2013). The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 144, 1252-1261.
- Yeung YP, Lam B., Yip AW. (2006). APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 5(2), 290-293.
- Zerem, E. (2014). Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World Journal of Gastroenterology*, 20(38), 13879-13892.
doi:10.3748/wjg.v20.i38.13879
- Zerem, E., Imamović, G., Sušić, A., Haračić, B. (2011). Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: A 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Digestive and Liver Disease*, 43(6), 478-483.
doi:10.1016/j.dld.2011.02.020
- Zhou, Z. G., Chen, Y. D. (2002). Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 8(3), 406-412. doi:10.3748/wjg.v8.i3.406
- Zhu, A. J., Shi, J. S., Sun, X. J. (2003). Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 9(11), 2570-2573.
doi:10.3748/wjg.v9.i11.2570

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Gallengangsobstruktion bei AP; modifiziert nach Quelle (Lerch & Gorelick, 2013)	22
Abbildung 2: Geschlechterverteilung	52
Abbildung 3: Pie-chart Genese	52
Abbildung 4: Genese geschlechtsspezifisch	53
Abbildung 5: Intensivpflichtigkeit	54
Abbildung 6: Häufigkeit Organversagen	55
Abbildung 7: Liegedauer in Tagen	55
Abbildung 8: Häufigkeit Mortalität	56
Abbildung 9: Häufigkeit Mortalität und Genese	57
Abbildung 10: <i>Häufigkeit Intervention</i>	57
Abbildung 11: Schmerzintensität	58
Abbildung 12: Dauer von Schmerzbeginn bis primäre Aufnahme in h	59
Abbildung 13: ROC Kurve Einzelparameter und Mortalität	61
Abbildung 14: ROC Kurve EAPRO I, Mortalität	64
Abbildung 15: <i>ROC Kurve Einzelparameter und EAPRO I, Mortalität</i>	64
Abbildung 16: ROC Kurve EAPRO II, Mortalität	69
Abbildung 17: ROC Kurve Scores, Mortalität	69
Abbildung 18: ROC Kurve EAPRO I in VG, Mortalität	70
Abbildung 19: <i>ROC Kurve EAPRO II in VG, Mortalität</i>	71
Abbildung 20: ROC Kurve Scores, Mortalität	71
Abbildung 21: Zeitintervall von Schmerzbeginn bis CRP max.; modifiziert nach Phillip et al. (Phillip et al., 2013)	88

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der AP; nach Talukdar et al. (Talukdar & Vege, 2015)	8
Tabelle 2: Alkoholkonsum und die Folgen; nach dem Gesundheitsreport 2016 (Lebensmittelsicherheit, 2016).....	13
Tabelle 3: Alkoholbedingte Krankheiten, Krankenhausfälle, Jahr 2014; nach (Lebensmittelsicherheit, 2016).....	13
Tabelle 4: Alkoholbedingte Krankheiten, Sterbefälle, Jahr 2014; nach (Lebensmittelsicherheit, 2016).....	14
Tabelle 5: Klasse I Medikamente	18
Tabelle 6: Klasse II Medikamente	18
Tabelle 7: klinischer Verlauf der AP/SAP; nach (Beger H G, 2007; Zhu, Shi, & Sun, 2003)	25
Tabelle 8: Symptome der AP; nach Huber et al. und Wullstein et al. (Rünzi et al., 2000; Wullstein C, 2004)	27
Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität von Amylase und Lipase	28
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Einzelparametern und dem Schweregrad der AP; nach Blamey et al. (Blamey S L, 1984).....	30
Tabelle 11: Signifikante Faktoren in der Prognose der AP; nach Blamey et al. (Blamey S L, 1984)	31
Tabelle 12: Mortalität bei Standard Therapie vs. Early goal-directed Therapie; nach Rivers et al. (Rivers et al., 2001)	35
Tabelle 13: Vergleich enterale Ernährung und Total parenterale Ernährung ; nach Heinrich et al. (Heinrich et al., 2006)	36
Tabelle 14: <i>Prognostische Einschätzung CRP und PCT; nach Beger et al. (Beger H G, 2007).</i>	40
Tabelle 15: 20 prognostische Scores mit jeweiligen Autoren und Land; nach Meng-Yang (Meng-Yang D, 2016).....	41
Tabelle 16: APACHE II Score; modifiziert nach Knaus et al. (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985) und Huber et al. (Huber W, 2007)	43
Tabelle 17: BISAP Score; nach Wu et al. (J. R. S. Wu B U, Sun X, Tabak Y, Conwell D L, Banks P A, 2008)	44
Tabelle 18: Ranson Score; nach Ranson et al. (Ranson et al., 1974)	45
Tabelle 19: Cut-off Werte Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA ; nach Beger et al. (Beger H G, 2007)	46
Tabelle 20: <i>Patientencharakteristika</i>	51
Tabelle 21: Spearman Korrelation Einzelparameter und Mortalität: signifikant.....	59
Tabelle 22: Spearman Korrelation Einzelparameter und Mortalität: nicht signifikant	60
Tabelle 23: AUC Werte und Signifikanz der Einzelparameter und Mortalität	61
Tabelle 24: <i>AUC Werte Einzelparameter und Mortalität</i>	62
Tabelle 25: <i>Modellzusammenfassung EAPRO I</i>	63
Tabelle 26: <i>Modellzusammenfassung EAPRO I, Rückwärts Regression</i>	63
Tabelle 27: AUC Werte und Signifikanz Einzelparameter und EAPRO I, Mortalität.	65
Tabelle 28: <i>Modellzusammenfassung EAPRO II</i>	66
Tabelle 29: <i>Modellzusammenfassung EAPRO II, Rückwärts Regression</i>	67
Tabelle 30: AUC Werte Scores, Mortalität	70
Tabelle 31: <i>AUC Werte und Signifikanz Scores, Mortalität</i>	72

Tabelle 32: AUC Werte Scores in DG und VG, Mortalität	72
Tabelle 33: Cut-off Werte, Sensitivität und Spezifität Einzelparameter und Scores, Mortalität.....	73
Tabelle 34: Spearman Korrelation Einzelparameter und Intensivpflichtigkeit: signifikant.....	74
Tabelle 35: AUC Werte Scores in DG und VG, Intensivpflichtigkeit.....	75
Tabelle 36: Cut-off Werte, Sensitivität und Spezifität Einzelparameter und Scores, Intensivpflichtigkeit	76
Tabelle 37: Cut-off Werte EAPRO I und II, Mortalität und Intensivpflichtigkeit.....	76
Tabelle 38: signifikante Korrelation Einzelparameter mit Mortalität	81
Tabelle 39: Hämatokrit Erhöhung, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV; nach Brown et al. (A. Brown et al., 2000)	86
Tabelle 40: Hämatokrit Erhöhung und Ranson, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV; nach Lankisch et al. (M. R. Lankisch Paul Georg, Blum Torsten, 2001).....	86
Tabelle 41: Cut-off Werte und AUC von APACHE II, BUN, CRP, nach Kaya et al. (Kaya E, 2007).....	90
Tabelle 42: Cut-off Werte und AUC von Scores, Mortalität und Schweregrad, nach Papachristou et al. (Papachristou G, 2010)	91
Tabelle 43: <i>Cut-off Werte und AUC von Scores, Mortalität</i>	91

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Ab	Antibiotikum
AIP	Autoimmun Pankreatitis
AKI	Acute Kidney Injury
ANP	akute nekrotisierende Pankreatitis
AP	akute Pankreatitis
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE II Score	acute physiology, age and chronic health evaluation II [Score]
AST	Aspartat-Aminotransferase
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the Curve
BISAP	Bedside Index of Severity of acute Pancreatitis
BMI	Body-mass Index
BUN	Blood urea nitrogen
Ca	Kalzium
CCK	Cholezystokinin
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
C2	Alkohol
d	Tage
DBC	determinant based Klassifikation
DIP	drug-induced Pankreatitis
DG	Derivationsgruppe
EAGLE	Early goal-directed volume Resuscitation in acute pancreatitis
EAPRO Score	early prediction of outcome Score
EN	enterale Ernährung

EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
ES	endoskopische Sphinkterotomie
EUS	endoskopischer Ultraschall
Ew	Einwohner
FNA	Feinnadel Aspiration
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumen Index
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
Il	Interleukin
ICU	Intensive Care Unit - Intensivstation
IMC	Intermediate Care Station
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
MODS	Multi organ distress syndrom
MOF	Multi organ failure (Multiorganversagen)
MRCP	Magnetresonanz- Cholangiopankreatikografie
m	männlich
n	Symbol für Anzahl
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NO	Stickstoffmonoxide
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs

NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	odds ratio
p	Symbol für statistische Signifikanz
PCT	Procalcitonin
PEEP	positive end-expiratory pressure
pH	potential of hydrogen, Wasserstoffionenkonzentration
Picco	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzzeitvolumen)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPI	Protonenpumpenhemmer
PPV	Pulse Pressure Variation
PPV	Positiver prädiktiver Wert
Pt	Patient
RDI	Rechts der Isar
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage kidney disease
RAC	revised Atlanta Klassifikation
RDI	Klinikum Rechts der Isar
ROC	Receiver operating characteristic
RR	risk ratio
SAP	schwere akute Pankreatitis
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
SPINK 1	serine peptidase inhibitor Kazal type 1
SPSS	Statistiksoftware
SVV	Schlagvolumenvariation
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TPN	totale parenterale Ernährung
U/l	units per liter
US	Ultraschall
VAS	Visuelle Analogskala
VG	Validierungsgruppe

vs.

w

WHO

ZVD

versus

weiblich

World Health Organisation

zentraler Venendruck

10 ANHANG

Screening Log für EAGLE Studie

SCREENING LOG - RECRUITMENT FORM

EAGLE

Frühzeitige Hämodynamik-gesteuerte Volumen-Therapie bei schwerer Pankreatitis

Bitte faxen Sie dieses Formular an die II. Medizinische
Klinik des Klinikums rechts der Isar München
FAX: 089/4140 - 4742

Aufnahmedatum: Geburtsdatum: Größe: in cm
Gewicht: in kg

Zentrums-Nr.: Screening-Nr.: S| Patienten-Nr.: m w

EINSCHLUSSKRITERIEN	JA	NEIN	AUSSCHLUSSKRITERIEN	NEIN	JA			
Typischer Schmerzcharakter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schmerzbeginn ≤ 48 Stunden vor Aufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vorbestehende Erkrankung, die ein Überleben von 3 Monaten unwahrscheinlich macht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Erhöhung der Serum-Lipase oder Amylase (≥ 3fach der Norm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fehlendes Einverständnis des Patienten oder seiner Verwandten/Betreuer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
APACHE II Score ≥ 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herzinsuffizienz ≥ NYHA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Mindestens EIN Prognoseparameter für schweren Verlauf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="text-align: center;">JA</td> <td style="text-align: center;">NEIN</td> </tr> </table>		JA	NEIN					
	JA	NEIN						
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alter > 55 Jahre <input type="checkbox"/> Hkt > 44% (male) <input type="checkbox"/> Hkt > 40% (female) <input type="checkbox"/> Blutzucker > 125 mg/dl <input type="checkbox"/> CRP ≥ 10 mg/dl <input type="checkbox"/> Leukozyten ≥ 16 G/L <input type="checkbox"/> GOT > 250 U/L <input type="checkbox"/> LDH > 350 U/L <input type="checkbox"/> Kalzium < 2,0 mmol/L <input type="checkbox"/> CK > Norm <input type="checkbox"/> Balthazar Kategorie C-E <input type="checkbox"/> Akutes Organversagen 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

↓

Ausschluss

Schmerzbeginn:

Schmerzintensität:

↓

Ausschluss

Andere Gründe für den Ausschluss

Name des Prüfarztes (Druckbuchstaben) Datum und Unterschrift

11 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die wissenschaftliche Unterstützung sowie für das in mich gesetzte Vertrauen zur Erstellung dieser Arbeit. Prof. Huber stand mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite. Ich bedauere sehr, dass er die Fertigstellung dieser Arbeit nicht miterleben konnte.

Darüber hinaus danke ich allen Studien- und Arbeitskollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten immer unterstützt und aufgeheitert haben. Dies war stets ein großer emotionaler Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen hat.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die unermüdliche Motivation, bedingungslose und liebevolle Unterstützung bedanken, ohne die ich niemals so weit gekommen wäre.

Vor allem gilt mein ganz besonderer Dank meiner Großmutter, die diesen besonderen Moment in meinem Leben leider nicht mit mir teilen kann, ohne deren Unterstützung und Liebe die vorliegende Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ihr ist diese Studie gewidmet.