

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

PROST- Pankreatitis during Oktoberfest Study

-

Die verschiedenen Genesen der akuten Pankreatitis

Ulrike Matheis

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

2. Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 02.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	6
I Einleitung:	7
1 Grundlagen der Akuten Pankreatitis:	7
1.1 Definition:	7
1.2 Epidemiologie:	7
1.3 Pathologie:.....	9
1.4 Risikofaktoren der akuten Pankreatitis:	10
1.5 Diagnostik und Klassifikationen:	11
1.6 Therapie:.....	20
1.7 Outcome:	24
2 Dissertation als Teil der: „Pancreatitis during Oktoberfest Study“	25
II Fragestellung und Motivation	26
III Material und Methoden:	27
1 Patienten und Methoden:	27
2 Statistische Methoden:	28
IV Ergebnis:	29
1 Patienteneigenschaften:	29
1.1 Persönliche Merkmale:.....	29
1.2 Wohnort:.....	29
1.3 Spezielle Merkmale der akuten Pankreatitis:	31
1.4 Laborparameter:	31

2	Inzidenz der akuten Pankreatitis in der PROST- Studie:.....	33
3	Ätiologie der akuten Pankreatitis in der PROST – Studie:.....	34
3.1	Ethyltoxische Pankreatitis:.....	35
3.1.1	Ethyltoxische Genese als häufigste Ursache der akuten Pankreatitis:	35
3.1.2	Kein Anstieg der Inzidenz während des Oktoberfestes:	36
3.1.3	Abhängigkeit der Inzidenz der alkoholbedingten akuten Pankreatitis von den Alkoholkonsum-Gewohnheiten verschiedener Länder:	37
3.1.4	Patientenmerkmale mit Alkohol- & nicht Alkohol induzierter, akuter Pankreatitis:	37
3.2	Biliäre Pankreatitis:	40
3.2.1	Biliäre Genese als zweithäufigste Ursache der akuten Pankreatitis:	40
3.2.2	Kein Zusammenhang zwischen biliärer Genese & dem Oktoberfest:	40
3.2.3	Patientenmerkmale mit biliär- & nicht biliär induzierter, akuter Pankreatitis:	41
3.3	Iatrogene Pankreatitis:.....	42
3.3.1	Medikamenten- induzierte Pankreatitis:.....	44
3.3.1.1	Anstieg der Medikamenten- induzierten Pankreatitis:...	44
3.3.1.2	Pankreatitis auslösende Medikamente:	47
3.4	Post- ERCP Pankreatitis:.....	47
3.5	Post- operative/ traumatische Pankreatitis:	47
3.6	Metabolische Pankreatitis:	48

3.7	Hereditäre Pankreatitis:	48
3.8	Pankreas divisum:	49
3.9	Pankreatitis als Begleiterkrankung:.....	50
3.10	Idiopathische Pankreatitis:	50
4	Prädiktoren einer Alkohol- induzierten, akuten Pankreatitis:	51
5	Prädiktoren einer biliären, akuten Pankreatitis:.....	53
V	Diskussion:	55
1	Alkoholtoxische Genese als häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis:.....	55
1.1	Rückgang des Alkoholkonsums in Deutschland:	55
1.2	Art des alkoholischen Getränks:	56
1.3	Pankreatitis auslösende Co-Faktoren:	56
1.4	Vermehrter Alkoholkonsum während den bayerischen Sommerferien:	58
2	Zuwachs der biliären Genese:.....	58
2.1	Ansteigendes Alter in der westlichen Bevölkerung:.....	59
2.2	Vermehrtes Erkrankungsrisiko durch Östrogene:.....	59
2.3	Starker Zuwachs an Adipositas:.....	60
2.4	Zuwachs an chronischen Erkrankungen:	61
2.5	Bessere diagnostische Aufklärung möglich:.....	62
3	Höhere Fallzahl der akuten Pankreatitis in PROST als erwartet: .	63
4	Aussagekraft der Prädiktoren für die alkoholische/biliäre Ursache:	64
4.1	Prädiktoren der alkoholischen Genese:.....	64

4.2	Prädiktoren der biliären Genese:.....	66
5	Risiko und Nutzen einer verstärkten Diagnostik bei der idiopathischen Pankreatitis:.....	67
5.1	Weitere Diagnostikmöglichkeiten bei der idiopathischen Pankreatitis:	68
5.2	Risiken der verschiedenen, diagnostischen Untersuchungen:	70
5.3	Empfehlung zur Anwendung:	71
VI	Zusammenfassung:.....	72
VII	Literaturverzeichnis.....	74
VIII	Anhang:	93
1	Fragebogen.....	93
1.1	Fragebogen Genesen	93
1.2	Fragebogen Verlauf.....	97
IX	Danksagung:	99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

ALAT	Alanin- Aminotransferase
aP	Alkalische Phosphatase
AP	Akute Pankreatitis
ASAT	Aspartat- Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
F	Frau
H	Stunde
IQR	Interquartilenrange
M	Mann
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
OF	Oktoberfest
P1	Vergleichsperiode 1
P2	Oktoberfestperiode
P3	Vergleichsperiode 2
Py	Pack year
SD	Standardabweichung
γ GT	Gamma- Glutamyl- Transferase

I EINLEITUNG:

1 Grundlagen der Akuten Pankreatitis:

1.1 Definition:

Die akute Pankreatitis wurde durch das Atlanta Symposium 1992 als ein akuter, inflammatorischer Prozess des Pankreas definiert, welcher häufig umgebendes, pankreatisches Gewebe und/ oder andere Organsysteme mit einbezieht. Eine schwere akute Pankreatitis beinhaltet mindestens ein Organversagen und/ oder lokale Komplikationen, wie Nekrosen, Abszesse oder Pseudozysten [29].

Das Ausmaß der Erkrankung variiert von einer milden und sich selbst limitierenden Form in 80% der Fälle, bis zu einer schweren, nekrotisierenden Form mit Sterblichkeitsraten bis zu 33 – 45% [18, 197].

Der klinische Verlauf kann von einer ambulanten Behandlung oder einem kurzen Krankenhausaufenthalt mit konservativer Behandlungsstrategie, bis zu einem langen Krankenhausaufenthalt mit intensivpflichtigen Komplikationen wie Multiorganversagen, Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) oder septischen Komplikationen [169] variieren.

1.2 Epidemiologie:

Durch große Kohortenstudien in verschiedenen Europäischen Ländern zwischen 1968 und 1998 konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit der akuten Pankreatitis zunimmt [206]. Hierzu wurden die Ergebnisse von 8 Studien aus Großbritannien [28, 38, 68, 70, 178-179, 184, 203], 3 Studien aus Schweden [112, 159, 174], jeweils 2 Studien aus Dänemark [1, 52] und Norwegen [69, 78], sowie jeweils 1 Studie aus Island [26], den Niederlanden [45] und Deutschland [99] verglichen. (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 1 [206]: Fallzahlen der akuten Pankreatitis in verschiedenen Ländern Teil I:

TABLE 1. Summary of Population-based Epidemiological Studies From UK Reporting on the First Attack of AP

Reference (First author, Publication Year)	Population, Study Period, Study Design	No. AP Cases (First Attack)	Size of Underlying Population	Case Acquisition and Definition*	Annual Incidence AP/100,000 (First Attack)	AP Incidence Increasing	Etiology (%)† (Gallstones: alcohol: idiopathic)	AP Case Fatality (%) (First Attack)
Tapnell ²³ ‡ (1975)	Bristol (1950–1969) Retrospective	551	676,770 (1961) 712,615 (1967)	1a	5.17 (1961) 4.21 (1967)	Yes (1950–1967)	54:5:34	20.5
Bourke ⁸ (1975)	Nottingham (1969–1974) Retrospective	202	469,720 (1971)	1b	4.04 (1969) 8.3 (1974)	Yes	44:6:30	19.4
Wyllie ²⁴ ‡ (1979)	West Lothian (12/1974–7/1977) Retrospective	57	140,000	1c	16	Not given	56:7:21	5.26
Corfield ²⁵ ‡ (1985)	Bristol (1968–1979) Retrospective	638	8,745,000 person years	1a	5.38 (1968–1973) 7.3 (1974–1979)	Yes	50:8:23	19.6
Thomsen ²⁶ ‡ (1985)	Grampian and highland regions (Scotland) (1968–1980) Retrospective	632	614,038 (1972) 659,675 (1979)	1a	7.0 (1972) 9.1 (1979)	Slight Increase	44:19:35	9.5
Thomsen ²⁷ ‡ (1987)	NE Scotland (Aberdeen) (1983–1985) Retrospective	378	Not given (used 1984 population)	1a	24.2	Same over 3 years	53:3:21	15
Giggs ¹⁰ (1988)	Nottingham (1969–1983) Retrospective	493	471,408 (1971) 447,450 (1981)	1d	7.56 (1969–1976) 11.6 (1977–1983)	Yes	46:11:44§	Not given
Goldacre ²⁸ (2004)	Southern England (1.1.63–3.31.98) Retrospective	5312	350,000 (1963) 900,000 (1968) 1,800,000 (1975) 2,500,000 (1987)	2a	4.9 (1963–1974) 7.7 (1975–1986) 9.8 (1987–1998)	Yes	Not given	14.2 (1963–1974) 7.6 (1975–1986) 6.7 (1987–1998)

*Case acquisition represented by a number, 1. Discharge diagnosis from hospital records or personal records using either a diagnostic index or search code, autopsy records, coroners' records (some studies). Charts reviewed for all study patients. Case definition represented by an alphabet after 1 (clinical picture consistent with AP ie, acute onset abdominal pain), a, serum amylase greater than 1000 Semogyi units or AP on laparotomy or autopsy, b, serum amylase elevation greater than 4-fold or AP on laparotomy or autopsy, c, serum amylase greater than 2000 U/L; or d, chart review details not given. 2. Discharge diagnosis from hospital records using administrative codes, charts not reviewed. Alphabet after 2 denotes type of diagnosis for AP, a, primary discharge diagnosis, b, primary or secondary discharge diagnosis.

†Percentages rounded to whole numbers; total may not add up to 100% as miscellaneous cases are not included.

‡Reported on recurrent AP also.

§Idiopathic cases combined with miscellaneous or other causes.

||Standardized incidence rates by age.

Tabelle 2 [206]: Fallzahlen der akuten Pankreatitis in verschiedenen Ländern Teil II:

TABLE 2. Summary of Population-based Epidemiological Studies from Other European Countries Reporting on the First Attack of AP

Reference (First Author, Country, Publication Year)	Population, Study Period, Study Design	No. AP Cases (First Attack)	Size of Underlying Population	Case Acquisition and Definition*	Annual Incidence AP/100,000 (First Attack)	AP Incidence Increasing	Etiology (%)† (Gallstones: alcohol: idiopathic)	AP Case Fatality (%) (First Attack)
Svensson ²⁹ ‡ Sweden (1979)	Goteberg 1968–1969, 1974–1975 Retrospective	105 (1968–1969) 204 (1974–1975)	450,000	1a	23.33 (1968–1969) 45.33 (1974–1975)	Yes	26:66:8§	12 (1968–1969) 3 (1974–1975)
Schmidt ³⁰ Sweden (1991)	Stockholm 1969–1987 Retrospective	9166	1,453,754 (1969) 1,593,333 (1986)	2b	25.22 (1970) 39.24 (1979) 20.63 (1987)	Increased until 1974 then decreased	Gallstones, 10.8; Others, not given	Not given
Lindkvist ¹² ¶ Sweden (2004)	Malmö 1985–1999 Retrospective	929	250,000	1b	~18 (1985) ~35 (1999)	Yes	42:25:33§	5.7
Anonymous ³¹ Denmark (1981)	Copenhagen city 3.1.78–8.1.79 Prospective	204 (Total)	417,000	3a	Possible AP 6.2 AP 21.9	Study lasted 1 year	33:34:not given	Not given
Floyd ³² ¶ Denmark (2002)	North Jutland 1981–2000 Retrospective	2350	490,000	2b	17.55 (1981) 32.45 (2000)	Yes	Not given	9.2 (1981) 6.7 (2000)
Eland ³³ ¶ Netherlands (2000)	Netherlands 1985–1995 Retrospective	19327	Not mentioned	2b	12.4 (1985) 15.9 (1995)	Yes	Not given	14.3 (1985) 10.7 (1995)
Halvorsen ³⁴ ‡ Norway (1996)	Buskerud 1992 Prospective	77 (total 90)	224,000	3b	34.37	Study lasted 1 year	51:15:10	6.5
Gislason ³⁵ ‡ Norway (2004)	Bergen 1986–1995 Retrospective	640	320,000	1c	20	Not mentioned	49:19:12	3
Bingsson ³⁶ ‡ Iceland (2002)	SW Iceland 10.1.98–9.30.99 Prospective	60	185,683	3b	32.3	Study lasted 1 year	42:32:26§	4
Lankisch ³⁷ # Germany 2002	Lüneburg 1988–1995 Retrospective	228	150,000	1b	19.7	Not mentioned	40:32:20	7

*Case acquisition and definition is represented by a number followed by an alphabet, 1. Discharge diagnosis from hospital records or personal records using either a diagnostic index or search code, autopsy records, coroners' records (some studies). Charts reviewed for all study patients. Case definition represented by an alphabet after 1 (clinical picture consistent with AP ie, acute onset abdominal pain), a, increased urinary amylase or AP on laparotomy or autopsy, b, serum amylase elevation (any) or AP on surgery (laparoscopy or laparotomy) or autopsy, c, serum amylase elevation greater than 3-fold or AP on laparotomy. 2. Discharge diagnosis from hospital records using administrative codes, charts not reviewed. Alphabet after 2 denotes type of diagnosis for AP, a, primary discharge diagnosis, b, primary or secondary discharge diagnosis, 3. Prospective registry, charts reviewed. All studies used consistent clinical picture plus (a) serum amylase greater than 600 IU/L or operative findings, possible (serum amylase between 300 and 600 IU/L), and (b) enzyme elevation greater than 3-fold or imaging evidence.

†Percentages rounded to whole numbers; total may not add up to 100% as miscellaneous cases not included.

‡Reported on recurrent AP also.

§Idiopathic cases combined with miscellaneous or other causes.

||Reported on both AP and CP.

¶Standardized incidence rates by age and sex.

#Standardized incidence rates by age.

Die Häufigkeit der Pankreatitis war in Großbritannien mit 10/100.000 Einwohner verhältnismäßig gering, lag allerdings in den Niederlanden, Norwegen sowie Deutschland mit

16-20/100.000 Einwohner deutlich höher. Die höchste Inzidenz zeigte sich in Schweden mit 32-44/100.000. Diese Unterschiede in der Inzidenz wurden vor allem auf den höheren Alkoholkonsum in den Skandinavischen Ländern und Deutschland zurückgeführt. Andere Erklärungen wären genetische Unterschiede der Bevölkerung, verschiedene Klassifikationssysteme für die Diagnosestellung oder eine variierende Genauigkeit der Quellen. Außerdem könnte eine Datenvermischung dadurch entstanden sein, dass Patienten, welche wegen einer Komplikation ihrer vorausgegangenen Pankreatitis wieder aufgenommen wurden, nochmals mit akuter Pankreatitis diagnostiziert wurden und so doppelt gewertet wurden [169].

Weitere Ursachen für den insgesamten Trend der Zunahme der akuten Pankreatitis, könnten auch das gesteigerte Bewusstsein für die Erkrankung und die verbesserten diagnostischen Tests darstellen [184]. Außerdem könnte ein Teil der Vermehrung durch die stärkere Nutzung der ERCP erklärt werden, allerdings wäre dies zahlenmäßig sicherlich eine kleine Steigerung.

Die Erhöhung der Inzidenz dieser Erkrankung führt als Konsequenz zu einer Erhöhung der Hospitalisierungsrate. Eine Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika belegte, dass die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von akuter Pankreatitis zwischen 1988 und 2003 von 40 auf 70/100.000 Einwohner pro Jahr gestiegen ist, also eine Steigerung von 75% aufweist [49].

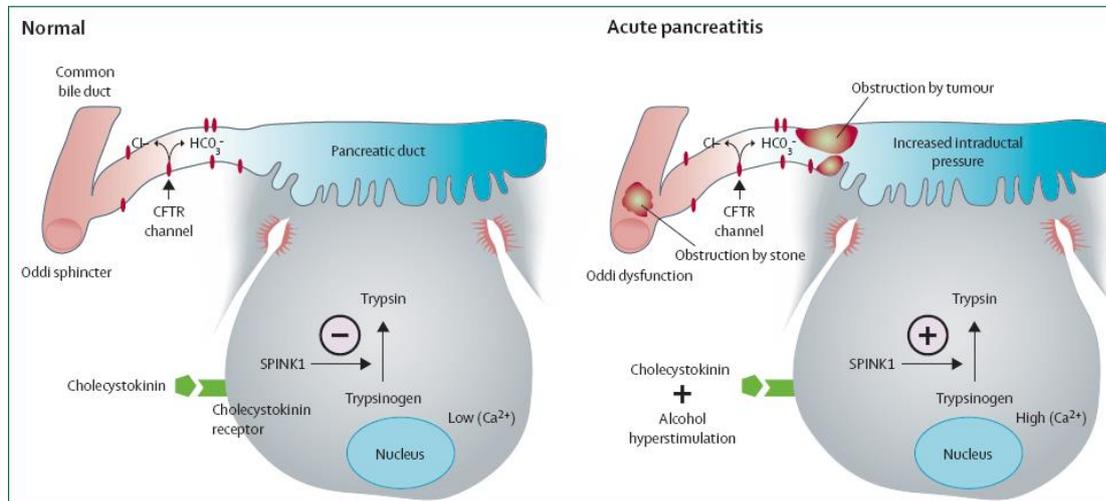
Weiterhin scheint erwähnenswert, dass sich vor allem die Inzidenz der Gallenstein-induzierten Pankreatitiden linear und geographisch unabhängig erhöht. Lindkvist et al. [112] erklären sich dies durch die vermehrt auftretende Adipositas und die Alterung der Gesellschaft, beides Risikofaktoren für Gallensteine.

1.3 Pathologie:

Die Pathologie der akuten Pankreatitis ist bis heute ein kontrovers diskutiertes Thema. Schon 1856 erklärte Claude Bernard, dass der Gallereflux in den Ductus wirsungianus den Auslöser der Krankheit darstellt [25]. Im Jahr 1901 propagierte Eugene Opie, dass die Wanderung eines Gallensteins in den Ductus choledochus die Erkrankung verursacht [134]. Heute ist die gängige Meinung, dass die akute Pankreatitis durch eine unkontrollierte Trypsinaktivierung in den pankreatischen Azinuszellen ausgelöst wird. Dies impliziert, dass die Protektionsmechanismen ausgeschaltet werden, welche die Aktivierung von Trypsinogen oder die Verminderung der Trypsinaktivität steuern. Die Aktivierung der Enzyme führt dann zur Selbstverdauung der Drüse und zur örtlichen Entzündungsreaktion [64].

Manche Autoren sehen die pankreatische Überstimulation, Gallensteine und den Alkoholmissbrauch als Hauptauslösefaktoren einer akuten Pankreatitis [64]. (Abbildung 1)

Abbildung 1 [64]:



Die genaue Pathophysiologie wird so erklärt: Ausgelöst durch Triggerfaktoren wird in den Azinuszellen Trypsinogen in aktiviertes Trypsin umgewandelt. Daraus resultierend werden verschiedene andere Enzyme wie die Phospholipase A2 oder die Komplement- und Kininkaskaden aktiviert [61]. Zusätzlich entsteht eine Entzündungsreaktion mit lokaler Mediator-Aktivierung wie Interleukin 1, 6, 8, Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten. Weiterhin werden Endothelzellen stimuliert, sodass Leukozyten transendothelial wandern können und dadurch andere schädigende Enzyme freigesetzt werden [62]. Eine verminderte Sauerstoffversorgung des Organs, sowie die Entwicklung von freien Sauerstoffradikalen, fördern die Schwere der Entzündung [147]. Schließlich können sich lokale Komplikationen ausbilden und es kann eine Verletzung anderer Organe (va. Lunge), durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren, kommen [140].

1.4 Risikofaktoren der akuten Pankreatitis:

Aus mehreren großen Studien wie zum Beispiel der von I.A. Eland [45], geht hervor, dass die erste Episode der Pankreatitis vermehrt im höheren Alter stattfindet. In den meisten Studien ist das mittlere Alter der ersten Episode einer akuten Pankreatitis im 6. Lebensjahrzehnt. Da die westliche Bevölkerung immer höhere Lebensalter erreicht, kann man annehmen, dass die Inzidenz noch steigen wird [45, 52].

Männer scheinen häufiger betroffen zu sein als Frauen, wobei der Anteil der Frauen zuzunehmen scheint [180]. Eine Gallenstein- induzierte Pankreatitis präsentiert sich häufiger bei Frauen, während eine durch Alkohol verursachte Pankreatitis häufiger Männer betrifft [206]. Eine idiopathische Pankreatitis hingegen, tritt bei beiden Geschlechtern gleich oft auf und nimmt mit steigendem Alter zu, vor allem nach dem 65. Lebensjahr [206].

Des Weiteren wurden in der Studie in Lüneburg Alter, Geschlecht und Ätiologie- spezifisches Auftreten miteinander korreliert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz- Spitze zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr liegt. Die Alkohol- induzierte Pankreatitis tritt bei Männern vor allem zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr und bei Frauen zwischen dem 25.- 34. Lebensjahr auf [99].

Ebenfalls als Risikofaktor kann die ethnische Zugehörigkeit gesehen werden, da eine Studie aus Kalifornien signifikante Unterschiede in den Fallzahlen verschiedener ethnischer Bevölkerungsgruppen gezeigt hat [60]. In der Afro- Amerikanischen Population trat die akute Pankreatitis am Häufigsten auf. Vor allem die Alkohol- induzierte Pankreatitis zeigte sich am Meisten in dieser Bevölkerungsgruppe. In der Studie wurde dies auf eine höhere Prävalenz eines Alkoholabusus in dieser Population oder auf ein stärkeres Ansprechen auf die toxischen Effekte des Alkohols zurückgeführt. Interessanterweise tritt auch die idiopathische Pankreatitis in dieser Bevölkerungsgruppe mit der höchsten Inzidenz auf, während die biliäre Pankreatitis am öftesten bei Hispano- Amerikanern gesehen wurde. Asiaten hingegen wiesen insgesamt eine sehr niedrige Inzidenz auf.

1.5 Diagnostik und Klassifikationen:

Die Diagnose der akuten Pankreatitis wird, basierend auf dem Vorhandensein von abdominalen Schmerzen und erhöhten Serumwerten von Lipase oder Amylase gestellt [197]. Die Schmerzen können sich in der epigastrischen Gegend oder dem rechten oberen Quadranten befinden und evtl. in den Rücken ausstrahlen [61]. Die Patienten erinnern sich häufig exakt an den Schmerzbeginn, da dieser überaus stark ist und meist binnen 20 Minuten seine maximale Intensität erreicht [191]. Charakteristisch für die Pankreatitis ist auch der „Gummibauch“, d.h. eine aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas nur mäßige Anspannung der Bauchdecken. Werden die Schmerzen durch eine Gallenstein- induzierte Pankreatitis ausgelöst, sind sie, durch den Gallenstein bedingt, typischerweise plötzlich auftretend, messerstichartig und schießen ebenfalls in den Rücken ein. Ist Alkohol die

Ursache, ist das Auftreten evtl. weniger plötzlich und der Schmerz weniger genau lokalisierbar [197].

Allerdings sind die physischen Zeichen von der Schwere der Erkrankung abhängig. Exsudat aus den nekrotischen Pankreasarealen kann, nach seinem Weg entlang des Ligamentum falciforme, im Retroperitoneum und in der Periumbilicalregion gesehen werden. Dieses Phänomen wird Cullen- Zeichen genannt. Treten die lividen Hautverfärbungen an den Flanken auf, wird dies als Grey- Turner- Zeichen bezeichnet [64]. Sie stellen seltene und prognostisch ungünstige Pankreatitis- Hautzeichen dar.

Tabelle 3: Symptome der akuten Pankreatitis [18, 54, 191-192]

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

Als diagnostische Parameter werden vor allem die Werte der Serumamylase und -lipase verwendet. Ein Wert, der sich 3mal über dem oberen Limit der Normalkonzentration befindet, bekräftigt die Diagnose. Die Lipase zeigt hier mit 100% und 96% eine höhere Sensitivität und Spezifität, als die Amylase mit 72% Sensitivität und 99% Spezifität [75]. Dies kann mit der Tatsache erklärt werden, dass es keine anderen signifikanten Quellen für die Lipase gibt, welche sich im Serum befindet.

Die Lipase wird hauptsächlich im Pankreas produziert, hingegen die Amylase nur zu 40%, der Rest vor allem in den Speicheldrüsen. Außerdem verbleibt die Lipase längere Zeit im Serum und hat so noch einen Vorteil gegenüber der Amylase, da sie, bei spät eingelieferten Patienten, eine sicherere Diagnose liefert [76, 172]. Somit bietet die Bestimmung von Lipase und Amylase keinen diagnostischen Zugewinn gegenüber der alleinigen Lipase- Bestimmung [89].

Erhöhte Werte von Lipase oder Amylase weisen nicht ausschließlich auf eine Pankreatitis hin. Die Parameter können auch durch andere Ursachen eine Veränderung zeigen, hierzu Tabelle 4 [54].

Tabelle 4 nach [54]: Verschiedene Ursachen der Lipase- und / oder Amylaseerhöhung

<u>Amylase</u>	<u>Lipase</u>
Akute Pankreatitis	Akute Pankreatitis
Krankheiten, welche eine akute Pankreatitis imitieren können:	
Pankreatische Pseudozyste	Pankreatische Pseudozyste
Chronische Pankreatitis	Chronische Pankreatitis
Pankreaskarzinom	Pankreaskarzinom
Biliäre Erkrankung (Cholezystitis, Cholangitis, Choledocholithiasis)	Biliäre Erkrankung (Cholezystitis, Cholangitis, Choledocholithiasis)
Darmverschluss, Pseudoobstruktion, Darmischämie, Darmperforation	Darmverschluss, Pseudoobstruktion, Darmischämie, Darmperforation
Akute Appendizitis	Akute Appendizitis
Ektopie Schwangerschaft	
Andere Krankheiten:	
Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz
Parotitis	
Macroamylasemie	
Ovarialzyste, zystische Neoplasie	
Lungenkarzinom	
Diabetische Ketoazidose	
HIV	
Schädel-Hirn-Trauma mit intracranieller Blutung	

In Tests wurden eine Reihe anderer, pankreatischer Enzyme in Serum oder Urin gemessen, die als diagnostisches Werkzeug von Nutzen sein könnten, zum Beispiel die pankreatische Isoamylase, die Phospholipase A2, die Elastase 1, anionisches Trypsinogen (Trypsinogen 2) und andere [204]. Obwohl einige dieser Studien beeindruckende Ergebnisse zeigten [90], sind die Tests für Routineuntersuchungen nicht erhältlich. Dies ist wahrscheinlich auf die hohen Kosten und den Zeitaufwand der Testung zurückzuführen.

Da die oben genannten Laborparameter Amylase und Lipase die Diagnose akute Pankreatitis nicht zu 100% bestätigen können, kann zur Verifizierung eine Computertomographie angefertigt werden. Dadurch können andere Diagnosen sicher ausgeschlossen werden, der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden und eventuelle Komplikationen identifiziert werden [13]. Die CT- Ergebnisse können zwischen isolierten, diffusen, oder fokalen Vergrößerungen der Drüse, bis zu peripankreatischen Flüssigkeitsansammlungen und Nekrosen variieren. Eine Nekrose wird am Besten durch ein Kontrastmittel- CT erkannt, allerdings meistens erst drei Tage nach dem Beginn der Krankheit [24, 53]. Jedoch besteht die Sorge, dass das intravenös gespritzte Kontrastmittel die pankreatische Mikrozirkulation anregt und das Ausmaß der Nekrose verschlimmert [15].

Ein neueres Verfahren in der Bildgebung der Pankreatitis ist die Magnetresonanztomographie mit Gadolinium- Kontrastmittel. Im Gegensatz zum CT, identifiziert es auch eine frühe Ductus- Ruptur [8] und verdeutlicht Nekrosen und Flüssigkeitsansammlungen [13]. Allerdings ist es schwieriger einen MRT- Scan an einem instabilen Patienten durchzuführen und deswegen wird das CT bevorzugt.

Transabdomineller Ultraschall wird zur Identifizierung von Gallensteinen, Sludge, sowie einer Dilatation des Gallengangs angewendet. Dabei weist er eine höhere Sensitivität auf, als das CT oder auch MRT. Bei der Erkennung von Steinen im distalen Part des Gallengangs ist die Sonographie jedoch wenig sensitiv [35, 110]. Der genaueste Test zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss einer biliären Ursache ist die endoskopische Sonographie [152].

Eine schwere, akute Pankreatitis wurde durch das Atlanta International Symposium als: Organversagen und/ oder lokale pankreatische Komplikationen, zusammen mit dem Vorhandensein von prognostisch ungünstigen Zeichen, wie einem Ranson Index ≥ 3 oder einem APACHE II Index ≥ 8 definiert [29]. Die meisten Fälle der akuten Pankreatitis sind leicht und selbst limitierend. Jedoch entwickeln ca. 20% der Patienten eine schwere Episode mit lokalen und extrapancreatischen Komplikationen. Diese sind durch die frühe Entwicklung sowie lange Persistenz von Hypovolämie und Multiorganversagen gekennzeichnet. Aus

diesem Grund ist eine genaue Beobachtung notwendig, um frühe Flüssigkeitsverluste, einen hypovolämischen Schock und Symptome, die auf ein Organversagen hinweisen, nicht zu übersehen. Um die Schwere der Erkrankung prognostizieren zu können, wurden mehrere prädiktive Scores entwickelt. Darunter finden sich Serum- und Urinmarker, CT und auf mehreren Faktoren basierende Klassifikationssysteme.

Als die 2 wichtigsten Punktesysteme zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung sind der Ranson Index und der: „The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score“ (APACHE II) zu nennen, (Tabelle 5, Tabelle 6) [169]. Die APACHE- Klassifikation basiert auf anfänglichen Werten von 12 Routinemessungen, dem Alter und dem vorhergehenden Gesundheitsstatus. Es ist eine der besten Prognosemöglichkeiten bei der Aufnahme [92].

Der Ranson Index beruht auf einem Punktesystem, das zu 2 verschiedenen Zeiten gemessen wird. Die 11 Diagnosepunkte teilen sich auf in 5 Werte bei Aufnahme und weitere 6 Punkte in den nächsten 48 Stunden [149-150]. Dies bedeutet aber, dass die Prognose durch die Ranson Index erst nach 48 Stunden gestellt werden kann, während die APACHE- Klassifikation den Vorteil besitzt, sofort und jederzeit eingeschätzt werden zu können [204].

Tabelle 5 nach [54]: Atlanta Criteria for Severity

Organversagen:	Schock: (Systolischer Blutdruck: < 90mmHg) Respiratorische Insuffizienz: (PaO ₂ : < 60mmHg) Niereninsuffizienz: (Serumkreatinin: > 2mg/dl nach Rehydratation) Gstointestinale Blutung: (>500ml/24h)
Lokale Komplikationen:	Pankreasnekrose: (> 30% des Parenchyms oder > 3cm) Pankreasabszess Pankreaspseudozyste
Ungünstige prognostische Zeichen:	Ranson`s Score ≥ 3 APACHE II Score ≥ 8

Tabelle 6 nach [54]: Ranson Index

Bei Aufnahme:	Innerhalb 48 Stunden:
Alter: > 55 Jahre (>70 Jahre)	Hämatokritabfall: >10% (unverändert)
Leukozytenzahl: >16.000/ μ L (>18.000/ μ L)	Geschätzter Flüssigkeitsverlust: >6L (>4L)
Serum- Glukose: >200mg/dl (>220mg/dl)	Serum- Kalzium: <8,0mg/dl (<8,0mg/dl)
Serum- LDH: >350IU/L (>400IU/L)	PaO ₂ : <60mmHg (fehlend)
Serum- ASAT: >250 IU/L (>250IU/L)	Serum- Harnstoff-Abfall: >5mg/dl nach i.v.- Rehydratation (>2mg/dl)
	Negativer Base-Excess: >-4mmol/L (>-6)

Die Klassifizierung sollte während des Klinikaufenthaltes mehrfach wiederholt werden, da durch eventuelle Veränderungen das Outcome besser prognostiziert werden kann.

Ein weiteres Punktesystem wird uns durch das CT zur Verfügung gestellt. Dieses basiert auf dem eventuellen Vorhandensein und der Größe einer Pankreasnekrose. Die Schwere der akuten Pankreatitis wird, auf einem CT- Bild ohne Kontrastmittel, in 5 Stadien eingeteilt (Balthazar CT Score). Das Ausmaß einer eventuellen Pankreasnekrose wird durch ein CT mit Kontrastmittel überprüft. Nun wird die Summe dieser beiden Auswertungen dazu verwendet, den CT Severity Index für die akute Pankreatitis zu erstellen [17]. (Tabelle 7, Tabelle 8)

Tabelle 7 nach [54]: Balthazar CT Score

Grad:	CT- Befunde:
A	Normal
B	Fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas, einschließlich Konturunregelmäßigkeiten und inhomogene Aufhellungen
C	Grad B und peripankreatische Entzündung
D	Grad C und eine Flüssigkeitsansammlung
E	Grad C und 2 oder mehr Flüssigkeitsansammlungen und/oder Gasansammlungen innerhalb des Pankreas oder daran angrenzend

Tabelle 8 nach [54]: CT Severity Index

CT-Grad:	Zugeteilte Punktzahl:	Nekrosegröße: [%]	Punktzahl:
A	0	Keine	0
B	1	<30%	2
C	2	30% – 50%	4
D	3	>50%	6
E	4		

Der CT- Grad basiert auf dem Balthazar CT Score.
Maximale Punktzahl: 10 Punkte
 (Zugeteilte Punktzahl des CT-Grades plus des Ausmaßes der Pankreasnekrose)

Eine Studie von E.J. Simchuk et al. mit 268 Probanden konnte zeigen, dass Patienten mit einem CT Severity Index von über 5 Punkten 8 mal eher starben, 17 mal häufiger über einen längeren Zeitraum hospitalisiert waren und 10 mal häufiger eine Nekroseausräumung bekamen als die Vergleichspersonen mit einem CT Severity Index unter 5 [165].

Aus Serien-Untersuchungen an 102 Patienten mit CT- Diagnostik jeweils zwei und sieben Tage nach Aufnahme ist allerdings bekannt, dass das CT das Ausmaß der Erkrankung in den

ersten Tagen häufig unterschätzt und erst 7 Tage nach Aufnahme eine ausreichende Aussagekraft hat [127].

Ein kürzlich erst entwickelter Index ist der BISAP- Score. Mit Hilfe dieser Klassifikation wird das Mortalitätsrisiko der Patienten bewertet. Der Index errechnet sich aus 5 prognostisch ungünstigen Faktoren innerhalb der ersten 24 Stunden: Harnstoff im Serum, beeinträchtigter mentaler Status, Systemisches inflammatorisches Response- Syndrom (SIRS), Alter > 60 Jahre und Pleuraerguss [136].

Tabelle 9: BISAP- Score nach [202]

<u>BISAP- Score:</u>	
• BUN >25mg/dl	1 Punkt
• Impaired mental status: Gestörter Bewußtseinszustand: Desorientiertheit, Verwirrung, Somnolenz, Stupor, Koma	1 Punkt
• SIRS: Vorliegen eines SIRS: ≥ 2 der folgenden Kriterien: Puls >90/Minute Atemfrequenz >20/Minute oder $pCO_2 < 32$ mmHg Temperatur >38° oder <36° Leukozyten >12G/L oder <4G/L	1 Punkt
• Alter: >60 Jahre	1 Punkt
• Pleuraerguß:	1 Punkt

Patienten, welche zwei Kriterien erfüllen, zeigen eine um 2% erhöhte Mortalitätsrate. Allerdings steigt die Mortalität erst stark bei einem BISAP- Score ≥ 3 [202].

Mit Hilfe dieses Indexes können die Patienten innerhalb von 24 Stunden verlässlich in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden.

Das Auftreten einer Hyperglykämie kann ebenfalls als prognostisch ungünstig gewertet werden. Eine neuere Studie bestätigte dies und zeigte, dass ein Blutzucker über 125mg/dl eine hohe Sensitivität (83%) und einen hohen negativ-prädiktiven Wert (92%) für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis hat [102].

Zwei weitere wichtige und zuverlässige prädiktive Marker sind das C-reaktive Protein 24- 48 Stunden nach Symptombeginn [137] und der Hämatokrit. Ist der Hämatokrit bei Aufnahme >44% und sinkt innerhalb der ersten 24 Stunden nicht ab, ist dies ein starkes Zeichen für eine Pankreasnekrose und ein Hinweis auf ein folgendes Organversagen [30].

Es wurden noch eine Reihe weiterer Laborparameter identifiziert, die es den Ärzten ermöglichen könnten, Patienten mit schwerer, akuter Pankreatitis zu erkennen, jedoch sind sie nicht im alltäglichen, klinischen Gebrauch [204]. Eine kurze Übersicht gibt Tabelle 10

Tabelle 10 nach [54]: Potentielle Laborparameter als Prädiktoren für eine schwere, akute Pankreatitis

Trypsinogen Activation Peptid	Serum oder Urin
C-Reaktives – Protein	Serum
Polymorphonukleäre Leukozyten Elastase	Serum
Interleukin – 6	Serum
Interleukin - 1 β	Serum
Tumornekrosefaktor oder lösliche Tumornekrosefaktor - Rezeptoren	Serum
Chemokine (z.B. Interleukin – 8)	Serum
Plättchenaktivierender Faktor	Serum
Procalcitonin	Serum
Antithrombin III	Serum
Substanz P	Serum

Allerdings kann auch die Beurteilung eines erfahrenen Klinikers helfen die Prognose abzuschätzen. Es konnte wissenschaftlich bewiesen werden, dass die Fähigkeit eines erfahrenen Arztes, eine schwere Erkrankung bei Aufnahme vorauszusagen, 39% beträgt. Nach 48 Stunden entspricht die Genauigkeit des Arztes dem APACHE II Score und anderen Klassifikationen [104].

1.6 Therapie:

Bei einer milden Form der Pankreatitis erfolgt vor allem eine supportive Behandlung und nach Möglichkeit die Elimination der Ursache. Die unterstützende Behandlung umfasst ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Korrektur von metabolischen Ungleichgewichten und Elektrolytverschiebungen, sowie Ernährungssubstitution, falls eine längere Pause der oralen Nahrungsaufnahme von Nöten ist. In den meisten Fällen muss auch an eine Analgesie gedacht werden.

Die Flüssigkeitszufuhr ist auch bei einem milden Verlauf sehr wichtig, da auch hier erhebliche Flüssigkeitsverluste auftreten können. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass ausreichend Flüssigkeit die Morbidität und Mortalität senkt [65, 93, 125]. Zeichen einer genügenden Flüssigkeitszufuhr ist eine Urinproduktion von mindestens: 0.5ml/kg Körpergewicht /h, falls kein Nierenversagen vorliegt [204].

Viele Patienten benötigen eine zusätzliche Sauerstoffgabe, da eine Hypoxie im Verlauf der akuten Pankreatitis relativ häufig auftritt. Als Ursachen dafür kommen Atelektasen, Pleuraergüsse und das Auftreten von intrapulmonalen Shunts in Frage. Das: „Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS“ tritt bei bis zu 20% der Patienten mit schwerer Pankreatitis auf. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der schwereren Verlaufsform in den ersten 48- 72 Stunden pulsoxymetrisch überwacht werden [55].

Außerdem muss eine ausreichende Ernährung gewährleistet werden, vor allem bei Patienten, die mindestens eine Woche nicht oral ernährt werden können. Allerdings stellt die anzuwendende Methode noch ein kontroverses Thema dar [121]. Eine neuere Metaanalyse aus 6 randomisierten Studien mit insgesamt 263 Patienten konnte ein verbessertes Outcome bei enteraler Ernährung im Vergleich mit parenteraler Ernährung belegen. Die Patienten zeigten weniger Infektionen und es mussten weniger chirurgische Intervention vorgenommen werden. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus reduzierte sich und somit auch die Kosten [115, 118]. Wenn der Patient jedoch durch die enterale Ernährung nicht genügend Kalorien aufnimmt, kann eine gänzlich parenterale Ernährung notwendig werden [120].

Auch die Rolle der Antibiotika bei der Behandlung der akuten Pankreatitis bleibt ein umstrittenes Thema. Es sind keine Antibiotika bei milden Verläufen indiziert. Da aber Infektionen bei schweren Erkrankungen, vor allem bei dem Vorhandensein von Nekrosen, eine ernste Komplikation darstellen, wird häufig eine antibiotische Prophylaxe verordnet. Nun demonstrierte aber eine neuerliche Studie kein unterschiedliches Outcome bei Patienten, die

mit Ciprofloxacin und Metronidazol prophylaktisch behandelt wurden, im Vergleich zu einer Placebo- Gruppe [82]. Dieses Ergebnis hat mehrere Experten dazu bewogen, sich gegen eine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe auszusprechen [129]. Wird eine antibiotische Prophylaxe erwogen, sollte sie auf Patienten begrenzt sein, bei welchen ein begründetes Risiko zur Entwicklung von infizierten Pankreasnekrosen vorliegt. Ein Beispiel wäre hier eine Nekrose von mindestens 30% der gesamten Drüse im Kontrastmittel- CT. Es sollte dann ein Antibiotikum gewählt werden, das bis zur Nekrose vordringt, hier geben Studien Imipenem-Cilastatin, Meropenem oder einer Kombination von Quinolon und Metronidazol einen Vorteil [80]. Der lange Gebrauch von Breitspektrum Antibiotika ist mit der Entwicklung von Resistenzen assoziiert. Aus diesem Grund sollte eine prophylaktische Therapie nicht über 14 Tage gegeben werden.

Entwickeln sich Komplikation während des Verlaufs, muss die Behandlungsstrategie daran angepasst werden.

Um eine eventuelle Nekrosezone in der Drüse zu entdecken und beurteilen zu können, gilt das CT mit Kontrastmittel als Goldstandard. Bei 40- 70% der Patienten mit schwerer, akuter Pankreatitis entwickelt sich eine Nekrosezone im Pankreas. Ist diese steril und nicht infiziert, kann sie weiterhin konservativ behandelt werden und eventuell später, nach Abklingen der Entzündung, drainiert werden [61]. Im Verlauf von Wochen oder sogar Monaten verändert sich das nekrotische Gewebe, von einem hauptsächlich festen Material in eine vor allem flüssige Substanz. Diese Entwicklung lässt es zu, weniger invasive Methoden zur Entfernung des Gewebes zu benutzen, wie endoskopische, perkutane oder minimal invasive Techniken, statt ein Debridement durch eine Laparatomie [204]. Um unterscheiden zu können, ob eine Nekrose steril oder infiziert ist, wird eine Sonographie- oder CT- gesteuerte Feinnadelpunktion von pankreatischem Gewebe vorgenommen [189, 196]. Wird eine Infektion festgestellt, gilt als Standardverfahren das offene, chirurgische Debridement.

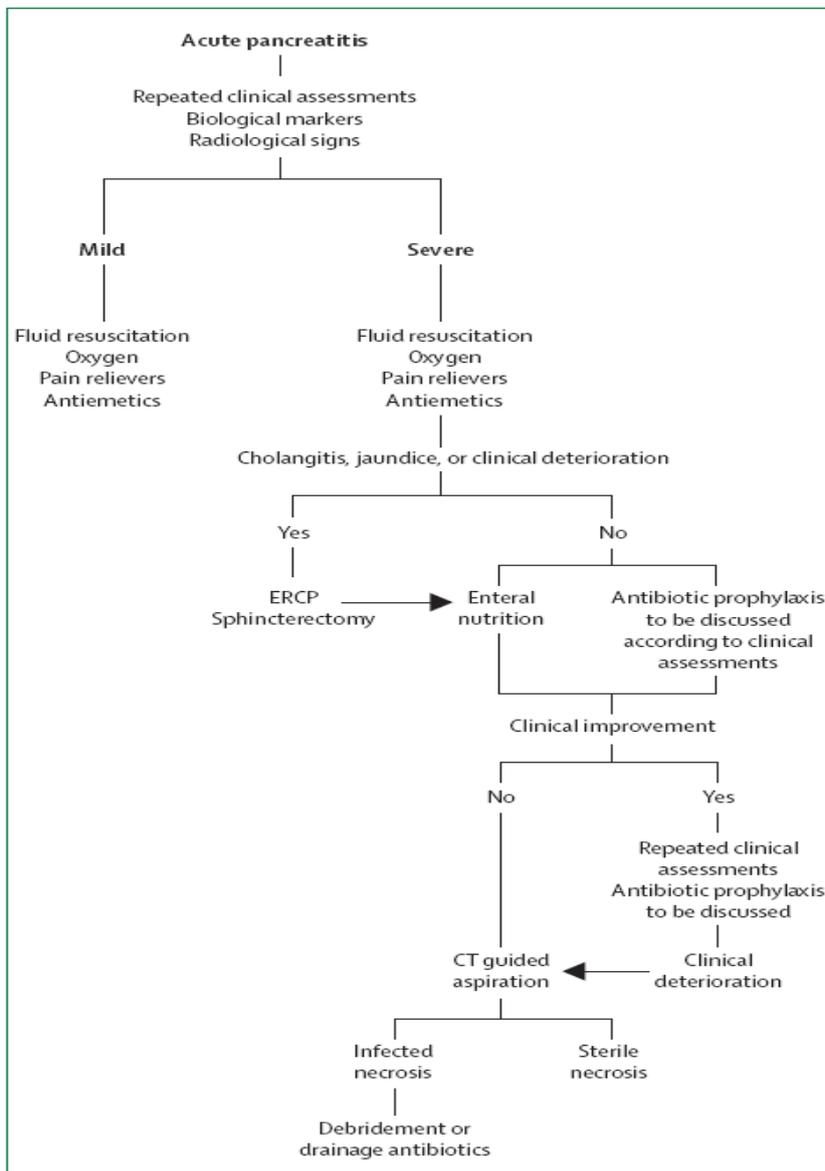
Doch J. Mier et al. [122] haben in einer unkontrollierten Studie mit 16 Patienten dargelegt, dass ein konservatives Vorgehen bei einer infizierten Nekrose auch denkbar ist. Außerdem könnten Erfolg versprechende Studien über CT- gesteuerte Punktion und Drainageeinlage [59] oder über endoskopisch- mikroinvasive Maßnahmen [20, 162] bei Infektion den Goldstandard Chirurgie bald in Frage stellen [23].

Flüssigkeitsansammlungen in oder um das Pankreas treten häufig bei moderaten bis schweren Krankheitsverläufen auf und benötigen selten eine spezielle Therapie. Ca. 50% dieser Ansammlungen bilden sich innerhalb von 6 Wochen spontan zurück und bis zu 15%

persistieren als eingekapselte Pseudozysten [11-12]. Die meisten Pseudozysten können konservativ versorgt werden, besonders wenn sie < 6 cm groß und asymptomatisch sind. Sie können jedoch auch symptomatisch werden, indem sie sich infizieren, rupturieren, bluten, oder umgebende Organe blockieren. In diesem Fall stehen chirurgische, radiologische und endoskopische Möglichkeiten zur Verfügung, die Komplikation zu beheben. Die Wahl des Verfahrens ist abhängig von der Lokalisation und Größe der Pseudozyste, der Anatomie des Ductus wirsungianus und vor allem von der örtlichen Expertise.

Das Behandlungsschema der akuten Pankreatitis ist also abhängig von der Schwere der Verlaufsform.

Abbildung 2 [64]: Vorgeschlagenes therapeutisches Vorgehen nach Bewertung des Schweregrads der akuten Pankreatitis



Schließlich darf nicht übersehen werden die Ursache der Pankreatitis, falls diese erkennbar ist, zu therapieren. Dies kann ein erneutes Auftreten der Erkrankung verhindern.

Wurde ein Gallenstein als Ursache identifiziert, sollte innerhalb von 72 Stunden eine Retrograde Cholangiographie, ERC, veranlasst werden. Dies vermindert, einer Cochrane-Metaanalyse zufolge, die Rate verschiedener Komplikationen bei der schweren Verlaufsform, wie die biliäre Sepsis [10]. Liegt ein Steinnachweis in der Gallenblase vor, sollte eine laparoskopische Cholezystektomie, entweder noch während des Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb der nächsten 6 Wochen erfolgen [189].

Patienten, die durch den Missbrauch von Alkohol eine Pankreatitis erlitten, sollten zu einer Alkoholkarenz angehalten werden und an Suchtberatungsstellen verwiesen werden. Patienten mit einer Triglycerid-induzierten Pankreatitis sollte eine Diät verordnet werden, auf eine Gewichtsreduktion hingewiesen werden und eine Einstellung mit Gemfibrozil oder Fenofibrat erfolgen [22]. Im ungewöhnlichen Fall einer zugrunde liegenden Hyperkalziämie, muss nach der Ursache dafür geforscht werden, wie ein Hyperparathyreodismus oder ein Tumor. Auf Medikamente, welche mit akuter Pankreatitis assoziiert werden, sollte verzichtet werden [119].

Orale Ernährung kann gestartet werden, wenn die abdominelle Abwehrspannung nachlässt und der Patient hungrig wird. Es ist zu empfehlen, dass der Patient kleine, fettreduzierte, aber protein- und kohlenhydratreiche Mahlzeiten zu sich nimmt und die Menge über 3- 6 Tage gesteigert wird, je nachdem wie die Nahrung toleriert wird [115].

Die Entlassung kann erwogen werden, wenn die Schmerzen mit oralen Analgetika kontrolliert werden können und eine orale Nahrungsaufnahme wieder möglich ist.

1.7 Outcome:

Insgesamt gesehen entwickeln 15- 20% der Patienten eine schwere Verlaufsform der akuten Pankreatitis. Bei diesen Personen können ein Organversagen und/ oder lokale Komplikationen, wie eine Pankreasnekrose, entstehen. Die Sterberate beträgt dann allgemein 17%, bei einer sterilen Nekrose 12% und bei einer infizierten Nekrose 30%. Tritt der Tod innerhalb der ersten beiden Wochen ein, wird er meistens durch Organversagen verursacht. Tritt er erst im späteren Verlauf ein, ist oft eine Nekrose als auslösender Faktor zu finden [18].

Studien belegen eine Sterblichkeitsrate von 10,7% bei dem ersten Auftritt der akuten Pankreatitis. Dies spiegelt einen starken Rückgang der Sterberate der Erkrankung in den letzten 3 Jahrzehnten wieder. (Von über 20% auf 10,7%) [206].

Obwohl die Sterberate an akuter Pankreatitis zurückgegangen ist, zeigen verschiedene Studien, dass sich die gesamte, jährliche Mortalität der Bevölkerung pro 100.000 Einwohner, nicht verändert hat [45, 60].

Weiterhin konnte eruiert werden, dass es im höheren Alter wahrscheinlicher wird, an dieser Krankheit zu sterben. Z.B. A. Floyd berichtete, dass die Chance, in den ersten 30 Tagen an akuter Pankreatitis zu versterben, bei Patienten, die jünger als 40 Jahre alt sind, bei 2,1% liegt. Bei Patienten über 60 Jahre liegt die Wahrscheinlichkeit bei 11,8% und bei über 75-jährigen, bei 18,9% [52].

Es gibt nur eine Studie, welche die Sterblichkeitsraten zwischen den verschiedenen Ätiologien der Pankreatitis miteinander vergleicht. Die Sterblichkeitsraten in 91 Tagen unterschieden sich nicht signifikant zwischen biliärer (3,7%) und ethyltoxischer (3,1%) Pankreatitis, während sie signifikant geringer waren als bei der idiopathischen (5,1%) Pankreatitis [172].

Schließlich konnte noch dokumentiert werden, dass die Sterblichkeitsrate mit 3,2% bei wiederkehrender akuter Pankreatitis niedriger ist als beim ersten Auftritt mit 10,7% [45].

2 Dissertation als Teil der: „Pancreatitis during Oktoberfest Study“:

Diese Dissertation ist ein Teil der „Pancreatitis during Oktoberfest Study“, PROST.

Experten gehen von der These aus, dass in Ländern mit einem erhöhten Alkoholverbrauch, eine erhöhte Inzidenz an Alkohol- induzierter Pankreatitis auftritt. Diese Ansicht entstand durch den Artikel „Alcoholic, but not Biliary Pancreatitis Varies Seasonally in Occurrence“, von S. Rätty et al. Er besagt, dass in Finnland während der Urlaubszeiten an Weihnachten, Ostern, sowie im Sommer und Herbst, die höchste Inzidenz der Krankheit herrscht, zusammen mit dem meisten Alkoholkonsum [151]. Auch eine Metaanalyse zeigt, dass in den skandinavischen Ländern Norwegen, Schweden, Finnland und den Niederlanden sowie in Deutschland die Zahl der Erkrankungen höher ist, im Vergleich zu England, welches einen geringeren Alkoholkonsum der Bevölkerung aufweist, als die anderen Staaten [206].

Während des Zeitraumes des Oktoberfestes wird im Raum München ebenfalls überdurchschnittlich viel Alkohol konsumiert. Die PROST- Studie wurde durchgeführt, um zu erforschen, ob während dieses definierten Zeitraums die Inzidenz der akuten Pankreatitis im Raum München zunimmt. Hierzu wurde der Zeitraum des Oktoberfestes und die 2 darauf folgenden Tage mit zwei Vergleichsperioden, unmittelbar vor und nach dem Oktoberfest, verglichen. In die Studie einbezogen wurden 27 der insgesamt 31 Kliniken in der Stadt München und den angrenzenden Landkreisen. Während des Zeitraumes von 54 Tagen wurden 188 Fälle einer akuten Pankreatitis gemeldet.

Eine weitere Motivation diese Studie zu entwerfen war, dass bislang zu der Inzidenz der akuten Pankreatitis in Deutschland erst eine Studie veröffentlicht wurde. Diese wurde von Herrn Lankisch in der Region Lüneburg, mit 150.000 Einwohnern, durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1988- 1995 [99]. Deshalb wurde es als sinnvoll angesehen, in einem größeren Rahmen prospektiv zu evaluieren, ob die Ergebnisse von Herrn Lankisch auch in einem Bereich mit mehr Einwohnern und unter heutigen Umständen nachvollziehbar sind. Dabei ist von besonderer Bedeutsamkeit, dass in dieser Studie eine epidemiologische Gruppe von c.a 2.970.000 Einwohnern untersucht werden konnte. Die flächendeckende Kooperation der Akutkrankenhäuser und das damit verbundene, große Patientenkollektiv steigerte die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich. Im Gegensatz zur retrospektiven Lüneburger Studie, konnten, durch die prospektive Datenerhebung, alle Daten untersucht werden, welche zur Evaluation der aufgestellten Hypothesen benötigt wurden. Weiterhin wurden die Patienten zeitnah befragt, was die Validität ihrer Aussagen erhöht.

II FRAGESTELLUNG UND MOTIVATION:

Die Ursachen der Entstehung der akuten Pankreatitis sind sehr variabel. Sie können biliär, ethyltoxisch, metabolisch, als Begleiterscheinung, genetisch, iatrogen, idiopathisch, oder Medikamenten- induziert sein.

In bis zu 20% der Fälle kann keine direkte Ursache festgestellt werden und die Pankreatitis wird als idiopathisch bezeichnet. Diese Ziffer sollte aber niedrig gehalten werden, denn es ist von großem, therapeutischem Nutzen, die spezifische Genese der akuten Pankreatitis eines Patienten zu erkennen. Nur durch die Behandlung der Ursache kann die Chance gesenkt werden, dass ein Rezidiv auftritt. So ist der Ansatz zur Rezidivprophylaxe, während der Symptomtherapie die Genese zu diagnostizieren und im Anschluss zu behandeln. Dazu wäre es von großem Nutzen, leicht zu ermittelnde Parameter als Risikofaktoren bestimmter Genesen klassifizieren zu können. Da die ethyltoxische und die biliäre Ätiologie den größten Prozentsatz aller Erkrankungen auslösen, erscheint es als besonders sinnvoll, signifikante Prädiktoren für diese Genesen zu entwickeln.

Diese Arbeit beleuchtet die verschiedenen Genesen der akuten Pankreatitis, um die Diagnose der Genese zu erleichtern und damit die Rezidivrate der akuten Pankreatitis zu verringern.

Die Fragestellung dieser Dissertation:

Die verschiedenen Genesen der akuten Pankreatitis

III MATERIAL UND METHODEN:

1 Patienten und Methoden:

Als das zu beobachtende Gebiet wurden die Stadt München und deren Umland festgelegt. Die Verteilung lag ca. 50% auf urbanem und 50% auf ländlichem Gebiet. Somit wurde ein Areal mit 2.970.000, nicht selektierten Einwohnern observiert. Es beteiligten sich 27 der 31 Krankenhäuser dieses Gebietes, wodurch mehr als 95% der zur Verfügung stehenden Akutbetten abgedeckt wurden.

Die 54 Tage Beobachtungszeit wurden in drei Perioden unterteilt. Die Studienphase (P2) wurde als Zeit des Oktoberfestes 2008, sowie den 2 darauf folgenden Tagen festgelegt (20. September – 5. Oktober 2008). Die Kontrollperioden fanden direkt vor der Studienphase (P1) und direkt im Anschluss daran (P3) statt. Alle Perioden dauerten 18 Tage, die jeweils 6 Wochenendtage beinhalteten.

Als primärer Endpunkt wurde der Vergleich zwischen der Inzidenz der akuten, ethyltoxischen Pankreatitis während der Studienperiode P2 und der Inzidenz während den gesamten Kontrollperioden P1 + P3 gewählt.

Jede akute Pankreatitis mit den typischen, klinischen Symptomen und dem Kriterium eines 3-fach über der Norm erhöhten Lipase- oder P-Amylase- Wertes, wurde eingeschlossen. Patienten mit chronischer Pankreatitis fielen dann in die Studie, wenn sie im Studienzeitraum einen akuten Schub erlitten.

Die Studienzentrale wurde umgehend über alle Patienten unterrichtet, die mit diesen diagnostischen Kriterien aufgenommen wurden. Daraufhin wurde jeder Patient von den Studienmitarbeitern besucht und mit Hilfe von zwei verschiedenen Fragebögen ausführlich befragt. Die bis dahin fehlenden Daten wurden nach der Entlassung vervollständigt.

Der erste Fragebogen behandelte die Genese der Pankreatitis unter genauer Betrachtung der Anamnese des Patienten, dessen persönlicher Lebensumstände, sowie seiner momentanen Krankheitssituation. Der folgende Fragebogen dokumentierte vor allem die Diagnostik und Therapie, mögliche prognostische Parameter und das Outcome jeder individuellen Erkrankung.

Die beiden verwendeten Fragebögen sind unter dem Anhang aufgeführt.

Zusätzlich wurde nach Studienende ein zweifacher Cross- Check in allen Kliniken durchgeführt, um zu überprüfen, ob alle akuten Pankreatitisfälle erfasst worden sind. Dazu wurden die Datenbanken der klinischen Chemie auf Patienten mit einer dreifachen Lipaseerhöhung und die Verwaltungssysteme auf die Diagnose Pankreatitis durchsucht.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München zugelassen. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie über deren Inhalt informiert und stimmten gemäß der Deklaration von Helsinki der Teilnahme an der PROST-Studie zu.

2 Statistische Methoden:

Die statistischen Berechnungen im Rahmen der Studie wurden vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München durchgeführt. Die Daten werden meistens als Mittel \pm Standardabweichung, oder Median und Interquartilenweite angegeben. Bei allen Vergleichen dichotomer Parameter von verschiedenen Gruppen wurde der Chi- Quadrat- Test angewandt. Falls Werte nicht vorhanden waren, wurden die Verhältnisse, auf der Zahl der validen Daten basierend, kalkuliert. Weiterhin wurde der Mann-Whitney-U- Test verwendet um die Daten von Patienten mit und ohne alkoholische Genese, biliäre Genese und Besuchen auf dem Oktoberfest zu vergleichen. 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, um dichotome Endpunkte zu finden.

Um Unterschiede in dem Gesamtvorkommen der akuten Pankreatitis in einer 54-tägigen Periode und einem Kollektiv von 2.970.000 Menschen, im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, mit einer Inzidenz von 19,7/100.000 Personen/Jahr [99] darzustellen, wurde ein Korrelationskoeffizient benützt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein P- Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

IV ERGEBNIS:

1 Patienteneigenschaften:

1.1 Persönliche Merkmale:

Die Studie umfasst insgesamt 188 Patienten mit akuter Pankreatitis. Um die Gruppe dieser Patienten besser definieren zu können, wurden persönliche Eigenschaften der Patienten im Fragebogen miterfasst. So wurden das Alter, das Geschlecht, die Größe, das Gewicht, der Body Mass Index, sowie der Nikotinkonsum untersucht.

Es wurden in allen 3 Perioden signifikant mehr Männer als Frauen wegen akuter Pankreatitis in das Krankenhaus eingewiesen. Der Body Mass Index ergab durchschnittlich ein prä-adipöses bis adipöses Körpergewicht (Tabelle 11).

1.2 Wohnort:

Das in der PROST- Studie untersuchte Gebiet, mit 2.970.000 Einwohnern, schloss die Stadt München sowie die angrenzenden Landkreise ein. Um einen genaueren Einblick zu erhalten, ob der Wohnort, in der Stadt, oder auf dem Land, einen Unterschied in der Inzidenz der akuten Pankreatitis widerspiegelt, wurden die Patienten auch nach ihrem Wohnort befragt.

74 Patienten lebten in der Stadt München, 13 im Landkreis Münchens und 84 in den angrenzenden Landkreisen. So ergab sich eine ausgewogene Verteilung der Patienten in der Stadt und auf dem Land.

95% der Patienten waren permanent in dem beobachteten Gebiet wohnhaft, nur 5% hatten ihren permanenten Wohnsitz außerhalb des Beobachtungsraumes.

Tabelle 11 nach [144]: Patientenmerkmale bezüglich Person und Wohnort

Studien- periode	P1	P2	P3	P1+P2+P3	P1+P3
Parameter [Mittel±SD]					
Patienten [n (%)]	70(37,2)	62(33,0)	56(29,8)	188(100)	126(67)
Alter [Jahre]	51,7 ±15,2	57,7 ±18,0	55,8 ±17,4	54,9 ±17,0	53,5 ±16,4
Geschlecht [F/M; n(%)]	16(22,9)/ 54(77,1)	27(43,5)/ 35(56,5)	24(42,9)/ 32(57,1)	67(35,6)/ 121(64,4)	40(21,3)/ 86(45,7)
Körpergröße [cm]	176 ±9	173 ±10	173 ±9	174 ±9	174 ±9
Körpergewicht [Kg]	83,0 ±19,1	77,6 ±14,2	77,9 ±20,8	79,7 ±18,6	80,6 ±20,1
BMI [Kg/m ²]	27,0 ±7,4	25,9 ±4,4	26,0 ±6,1	26,3 ±6,2	26,5 ±6,9
Nikotin Konsum [py]	12,0 ±13,3	9,1 ±13,0	14,0 ±16,7	11,8 ±14,6	13,0 ±15,1
Wohnort [n(%)]					
München Stadt	28(14,9)	22(11,7)	24(12,8)	74(39,4)	52(27,7)
München Umkreis	3(1,6)	8(4,3)	2(1,1)	13(6,9)	5(2,7)
Umland	26(13,8)	28(14,9)	30(16,0)	84(44,7)	56(29,8)
Anderes	7(3,7)	3(1,6)	0(0,0)	10(5,3)	7(3,7)

1.3 Spezielle Merkmale der akuten Pankreatitis:

Die Intensität der aufgetretenen Schmerzen wurde auf einer Schmerzskala von 1-10, erfragt, um die Stärke der Schmerzen genauer zu erfassen. Die Intensität wurde mit einem Durchschnitt von $7,8 \pm 2,4$ zwischen starken und extremen Schmerzen angegeben, was für eine akute Pankreatitis als regelrechtes, klinisches Zeichen gewertet werden kann. Außerdem wurde die Zeit erfasst, die zwischen dem Zeitpunkt des ersten Auftretens der Schmerzen und der Aufnahme in das Krankenhaus verstrich. Allerdings variierte der Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus nach Schmerzbeginn mit $66,81 \pm 108,75$ Stunden sehr, was man auf das unterschiedliche Schmerzempfinden, sowie den Willen der einzelnen Personen zur Krankenhauseinlieferung zurückführen kann.

Des Weiteren wurde die Anzahl der bisher stattgefundenen Episoden einer akuten Pankreatitis festgehalten, um einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis zu diagnostizieren, oder um einen Hinweis auf eine, akute Pankreatitis mit einer Ursache zu erhalten, welche zu Rezidiven führt, wie ein Pankreas divisum oder ein hereditärer Defekt.

1.4 Laborparameter:

Als Laborparameter der akuten Pankreatitis wurden bei den Patienten die Parameter Lipase, P-Amylase, Serumglukose, Hämatokrit, Kalzium, Leukozyten, C-Reaktives Protein bei Aufnahme und am Maximum, sowie Bilirubin, γ GT, ALAT, ASAT und die Alkalische Phosphatase untersucht.

Die Lipasewerte zeigten sich durchschnittlich stark erhöht, in P1: 2798 ± 4339 (U/L) und P3: 3088 ± 5155 (U/L). Die Werte in P2 können, im Durchschnitt, ebenfalls als stark erhöht gewertet werden, sind aber mit 1703 ± 2598 (U/L) etwas niedriger als in den Vergleichsperioden.

Auch das C-reaktive Protein zeigte schon bei Aufnahme, in allen drei Perioden, eine meist deutliche Erhöhung mit $7,19 \pm 10,76$ (mg/dl) und erreichte ein Maximum von $16,89 \pm 14,09$ (mg/dl).

Außer den durchschnittlichen Hämatokrit- und Kalziumwerten lagen die anderen untersuchten Parameter ebenfalls über den für sie zulässigen Normalwerten.

Tabelle 12 nach [144]: Patientenmerkmale bezüglich Krankheitscharakteristik und Laborwert

Studien- periode	P1	P2	P3	P1+P2+P3	P1+P3
Parameter [Mittel±SD]					
Patienten [n (%)]	70(37,2)	62(33,0)	56(29,8)	188(100)	126(67)
Zeit zw. Schmerzbeginn & Krankenhaus- aufnahme [Std]	72,25± 101,29	76,35± 143,91	50,69± 64,80	66,81± 108,75	62,31± 87,08
Schmerzstärke [1-10]	7,9±2,4	7,8±2,1	7,6±2,7	7,8±2,4	7,8±2,6
Anzahl vorhergegangene r AP	0,9±1,2	1,0±1,8	0,6±1,4	0,8±1,5	0,8±1,3
Lipase [U/l]	2798±4339	1703±2598	3088±5155	2588±4283	2932±4737
P-Amylase [U/l]	557±563	460±392	295±221	412±389	375±382
Serum Glukose [mg/dl]	146,0 ±66,7	133,8 ±55,2	153,7 ±102,0	144,1 ±76,6	149,7 ±85,6
Hämatokrit [%]	41,97±5,33	40,30±5,38	41,46±5,74	41,26±5,52	41,74±5,53
Kalzium [mmol/l]	2,35±0,40	2,33±0,55	2,32±0,38	2,33±0,45	2,34±0,39
Leukozyten[G/l]	11,79±5,69	11,11±5,34	12,86±6,03	11,89±5,73	12,28±5,88
CRP Aufnahme [mg/dl]	8,64±11,73	5,83±10,25	7,01±9,91	7,19±10,76	7,88±10,95
CRP Maximum [mg/dl]	19,41 ±14,82	15,86 ±14,26	15,03 ±12,56	16,89 ±14,09	17,37 ±13,99
Bilirubin [mg/dl]	2,20±2,64	2,19±2,82	3,03±7,31	2,45±4,67	2,58±5,34
γGT [U/l]	332,3 ±353,3	300,0 ±555,5	243,6 ±335,3	295,0 ±431,5	292,4 ±348,1
a P [U/l]	134,3 ±87,8	132,3 ±114,0	155,9 ±129,8	140,4 ±111,1	144,1 ±109,5
ALAT [U/l]	103,5 ±120,1	119,6 ±168,0	131,2 ±278,3	117,0 ±193,0	115,6 ±205,5
ASAT [U/l]	109,4 ±111,2	74,8 ±82,7	188,2 ±415,4	120,0 ±242,2	144,2 ±291,0

2 Inzidenz der akuten Pankreatitis in der PROST- Studie:

Während der untersuchten Zeitperiode wurden 188 Personen aufgrund einer akuten Pankreatitis in den Krankenhäusern behandelt. Davon fielen 70 Patienten, also 37,2 %, in die erste Vergleichsperiode P1, 62 Patienten, 33,0%, in die Oktoberfestperiode P2, sowie 56, also 29,8%, in die zweite Vergleichsperiode P3.

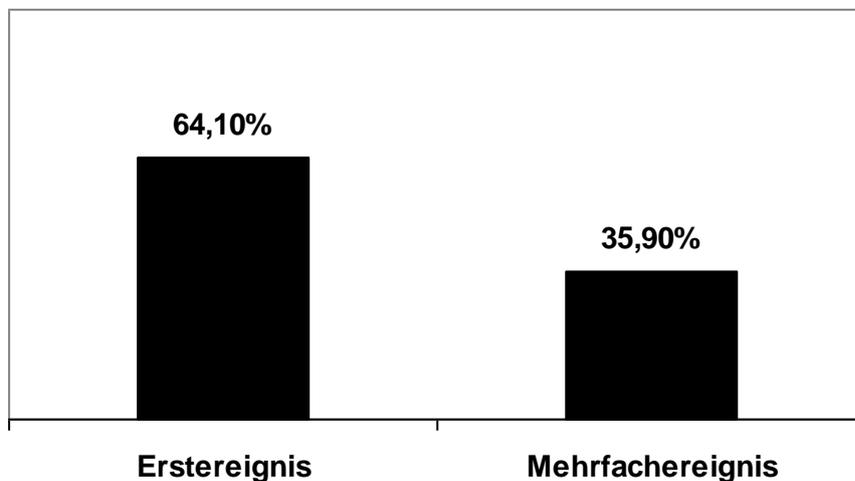
Daraus resultiert eine Inzidenz von 42,8/100.000 Personen/Jahr. Diese Anzahl ist um 117% höher als in der früheren deutschen Studie gezeigt werden konnte [99].

Zusätzlich ist dies die zweithöchste Inzidenz aller zuvor zitierten Studien, auch bezogen auf die Studien anderer Länder. Nur in Schweden konnte eine höhere Inzidenz nachgewiesen werden (Tabelle 1, Tabelle 2).

Es konnte somit gezeigt werden, dass das Oktoberfest nicht zu einem Anstieg der Fallzahlen der akuten Pankreatitis führt. Das Auftreten der Krankheit stieg in der Versuchsperiode P2 (42,3/100.000 Personen/Jahr), im Vergleich zu den Kontrollperioden P1 (47,8/100.000 Personen/Jahr) und P3 (38,2/100.000 Personen/Jahr) nicht signifikant an. Auch bei einem Pooling von P1 und P3 (43/100.000 Personen/Jahr) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu P2. Hier lag der p- Wert bei $p=0,9$.

In 170/188 Fällen konnte eruiert werden, ob es sich um ein Erstereignis einer akuten Pankreatitis handelt. Dabei zeigte sich, dass 109/170 (64,1%) ein Erstereignis darstellten, die restlichen 61/170 Patienten aber bereits mehrfach an dieser Erkrankung litten. Bei 18 Fällen konnte diese Information nicht eindeutig geklärt werden.

Abbildung 3: Anzahl vorhergegangener Krankheitsereignisse



3 Ätiologie der akuten Pankreatitis in der PROST – Studie:

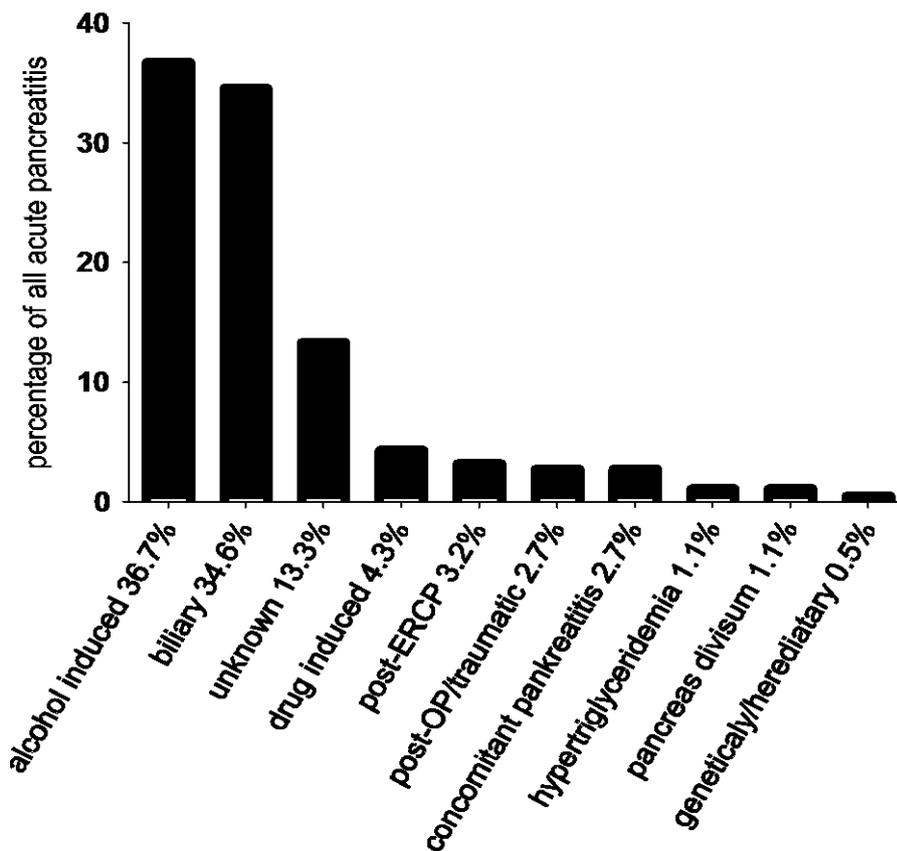
In der PROST- Studie konnten 9 verschiedene Ätiologien der aufgetretenen Pankreatitiden nachgewiesen werden: Ethyltoxisch, biliär, Medikamenten- induziert, Post- ERCP, postoperativ oder traumatisch, als Begleiterkrankung, aufgrund von Hypertriglyceridämie, Pankreas divisum, sowie hereditär oder genetisch. Bei einem Teil war die Identifizierung der Ursache nicht möglich, diese wurden als idiopathisch klassifiziert.

Werden die Ergebnisse der Studienperioden zusammenfassend betrachtet, ist die ethyltoxische Genese mit 69/188 Fällen (36,7%) die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis. So ist bei der Alkohol- bedingten Genese, im Vergleich zur vorhergegangenen deutschen Studie [99], eine 2,17-fache Vermehrung der Fälle festzustellen. Die biliäre Ätiologie wurde mit 65/188 Fällen (34,6%) etwas seltener beobachtet, gefolgt von der durch Medikamente induzierten Genese mit 8/188 Fällen (4,3%). Hier entfielen wiederum 50% auf Nicht steroidale Antirheumathika, 25% auf Azathioprin, sowie jeweils 12,5% auf 5-Aminosalicylsäure und Vinorelbin. Nach einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie, wurden 6/188 Fälle (3,2%) gezählt. Post- operativ und als Begleiterkrankung wurden jeweils 5/188 Fälle (2,7%) gesehen. Erkrankungen aufgrund von Hypertriglyceridämie und Pankreas divisum beliefen sich auf jeweils 2/188 Fälle (1,1%), am seltensten trat eine hereditäre Genese (0,5%) auf.

Addiert man die Medikamenten induzierte, post- ERCP und postoperative Genese, können insgesamt 19/188 Fälle (10.1%) als iatrogen bezeichnet werden.

In 25/188 Fällen konnte die Pankreatitis keiner eindeutigen Ätiologie zugeteilt werden, somit lag der Prozentsatz der idiopathischen Fälle bei 13,3%.

Abbildung 4 nach [144]: Inzidenz der akuten Pankreatitis im Zeitraum der PROST – Studie



3.1 Ethyltoxische Pankreatitis:

3.1.1 Ethyltoxische Genese als häufigste Ursache der akuten Pankreatitis:

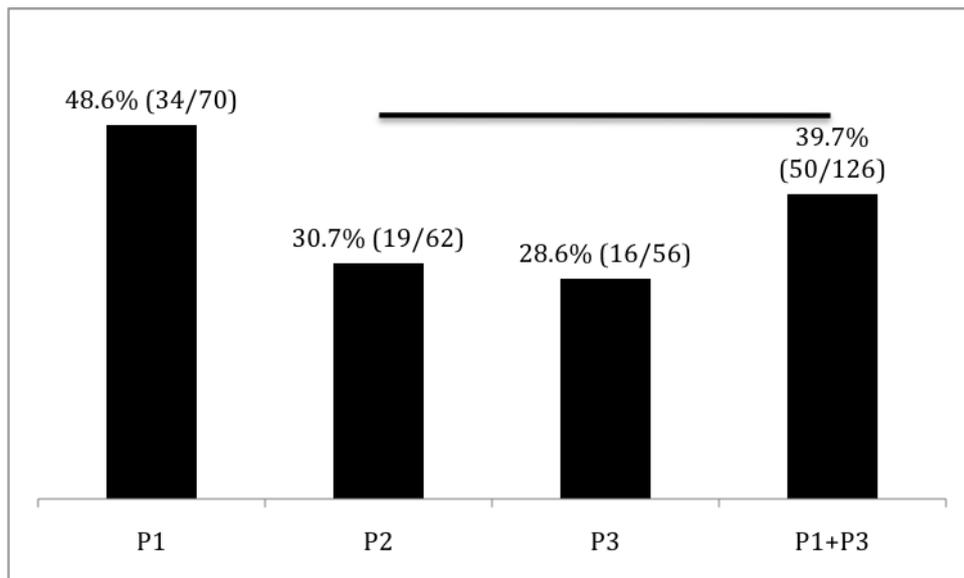
In unserer Studie wird gezeigt, dass die führende Ursache, durch welche eine Pankreatitis ausgelöst wird, der Alkoholmissbrauch ist. In 36.7 % der Fälle wurde die akute Pankreatitis durch Alkohol induziert. P.G. Lankisch et al. stellten in ihrer Studie 2002 [99] noch eine ethyltoxische Inzidenz von 32% fest. Daraus lässt sich die Frage nach der Kausalität des Anstiegs stellen. Die Kontrollperiode P1 der PROST Studie wurde vor allem während des Zeitraumes der Sommerferien in Bayern erhoben. Diese Periode wies die meisten ethyltoxischen Pankreatitiden auf, so dass es plausibel erscheint, dass die Menschen während ihrer Ferien mehr Alkohol zu sich nehmen [151]. Gleichfalls besteht die Möglichkeit, dass die Bewohner Bayerns mehr Alkohol trinken als die Einwohner Lüneburgs. Ebenfalls ist es denkbar, dass durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten mehr Krankheitsfälle

entdeckt werden als noch 2002. Dies wird in der Diskussion auf Seite 57 ausführlicher erörtert.

3.1.2 Kein Anstieg der Inzidenz während des Oktoberfestes:

Das Oktoberfest 2008 führte weder zu einem signifikanten Anstieg der gesamten Zahl der ethyltoxischen, akuten Pankreatitiden, noch zu einer prozentualen Erhöhung der ethyltoxischen Genese im Vergleich zu den anderen Genesen. Der Prozentsatz an Alkohol-induzierten Erkrankungen stellte sich sogar im Vergleichszeitraum P1 als höher heraus als während der Oktoberfestperiode P2. Dies wird in Abbildung 5, mit Hilfe eines Balkendiagramms verdeutlicht. Dargestellt ist der Prozentsatz der Alkohol-induzierten, akuten Pankreatitis von allen Fällen der aufgetretenen akuten Pankreatitiden, während des Oktoberfest 2008 (P2) und den Vergleichsperioden (P1, P3) [% (Anzahl)].

Abbildung 5 nach [144]: Häufigkeit der ethyltoxischen, akuten Pankreatitis



3.1.3 Abhängigkeit der Inzidenz der alkoholbedingten akuten Pankreatitis von den Alkoholkonsum-Gewohnheiten verschiedener Länder:

Im Ländervergleich zeigt Deutschland, wie in der PROST- Studie gezeigt werden konnte, eine sehr hohe Fallzahl an ethyltoxischen, akuten Pankreatitiden. Jedoch ist auch der Alkoholkonsum in Deutschland sehr ausgeprägt, mit einem durchschnittlichen Verbrauch von 9,9 Litern reinem Alkohol pro Jahr [43].

In Schweden beobachtete man zwischen den späten 60er und frühen 70er Jahren einen starken Anstieg der Inzidenz der akuten Pankreatitis, welcher mit dem Schema des erhöhten Alkoholkonsums korrespondierte [174]. Zwischen 1985 und 1999 ergab eine Studie von Björn Lindkvist [112] einen Rückgang der Fälle einer akuten Pankreatitis, gleichzeitig mit einer Verminderung der Fälle von Delirium tremens, einem Rückgang der Sterblichkeitsrate an Leberzirrhose und einem Rückgang des Spirituosenkonsums auf 6,9 Liter [98].

In Italien ist das Vorkommen der Alkohol- induzierten Pankreatitis seltener [31], aber auch der Alkoholkonsum pro Kopf liegt in diesem Land, mit 8,1 Liter, ebenfalls unter dem deutschen Durchschnitt.

3.1.4 Patientenmerkmale mit Alkohol- & nicht Alkohol induzierter, akuter Pankreatitis:

Das Patientengut, welches eine ethyltoxische, akute Pankreatitis entwickelte, war im Mittel um 14 Jahre jünger als die Patienten, welche eine nicht- alkoholische Genese aufwiesen (Median 47 (IQR 38-55) versus 61 (45-74); $p < 0,001$). Es waren vorwiegend Männer betroffen, mit einem im Durchschnitt eher schlanken Körperbau bei einem Body Mass Index von 24,4 (22,1-26,9) Es ist ebenfalls als auffällig anzusehen, dass die Patienten, welche an einer ethyltoxischen Pankreatitis litten, signifikant mehr Nikotin konsumierten ($p < 0,001$).

Der vermehrte chronische Alkoholkonsum, sowie der erhöhte Konsum in den letzten sieben Tagen vor Krankheitsbeginn, weisen darauf hin, dass sich alkoholabhängige Personen in diesem Patientengut befanden. Ebenso zeigt die, im Vergleich zur anderen Gruppe, erhöhte Zahl der bereits aufgetretenen Pankreatitiden, dass hier einige Patienten mit einem akuten

Schub einer chronischen Pankreatitis oder zumindest mit einem wiederholten alkoholbedingten Schub einer Pankreatitis vertreten waren.

Weiterhin ist anzumerken, dass sich einige Laborwerte der 2 Gruppen unterscheiden. Patienten mit Alkohol induzierter Pankreatitis wiesen einen niedrigeren Bilirubinwert, aber einen höheren MCV und γ GT- Wert bei Aufnahme auf. Die genauen Parameter sind in Tabelle 14 abgebildet.

Unter Zuhilfenahme einer univariaten Analyse konnte demonstriert werden, dass die Faktoren jüngeres Alter, größere Körpergröße und geringerer Body Mass Index signifikant mit der alkoholischen Genese der akuten Pankreatitis assoziiert sind, im Vergleich zu der nicht alkoholischen Genese.

Tabelle 13: Univariate Analyse der alkoholischen – versus anderen Genese

	Liegedauer [Tage]	Größe	Gewicht	BMI	Alter bei Aufnahme
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,077	0,000	0,973	0,003	0,000

Die Liegedauer der ethyltoxischen Patienten war hingegen nicht signifikant erhöht gegenüber den Patienten mit einer Pankreatitis einer anderen Ursache. Auch die anschließend durchgeführte, multivariate Analyse konnte keinen signifikanten Einfluss der ethyltoxischen Genese auf die Liegedauer des Patienten feststellen, im Vergleich zu den nicht alkoholischen Genesen.

Tabelle 14 nach [144]: Patientencharakteristika bei alkoholischer - versus anderer Genese

Parameter	Alkoholische AP	Nicht-Alkoholische AP	P-Wert (Wilcoxon)
Anzahl	69	119	
Alter bei Aufnahme [Jahre]	47 (38-55)	61 (45-74)	<0,001
Männl. Geschlecht	61/69 (88%)	60/119 (50%)	<0,001
Größe [cm]	178 (173-184)	171 (165-178)	<0,001
Gewicht [Kg]	78,0 (70,0-87,8)	76,5 (66,3-90,0)	0,973
BMI [Kg/m ²]	24,4 (22,1-26,9)	26,0 (32,3-29,5)	0,003
Chronischer Nikotinkonsum [Py]	19,0 (8,0-27,0)	0,0 (0,0-13,5)	<0,001
Chronischer Alkoholkonsum[g/d]	65,0 (18,9-113,5)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
Alkoholkonsum in letzten 7 Tagen [g/d]	72,8 (15,8-118,4)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
Alkoholexzesse in den letzten 7 Tagen	14/46 (30,4%)	1/83 (1,2%)	<0,001
Anzahl vorhergegangener AP	2,0 (1,0-3,3)	1,0 (1,0-2,0)	p<0,001
Oktoberfestbesuch	19/69 (27,5%)	43/119 (36,1%)	p=0,227
Bilirubin [mg/dl] bei Aufnahme	13,7 (8,6-24,0) (0,8 (0,5-1,4))	18,8 (10,3-54,7) (1,1 (0,6-3,2))	0,008
γGT [U/l] Aufnahme	201 (73-354)	89 (36-427)	0,064
MCV [fl] Aufnahme	93 (89-96)	89 (87-93)	<0,001
Liegedauer [d]	8,20 (2-45)	13,00 (0-110)	0,077

3.2 Biliäre Pankreatitis:

3.2.1 Biliäre Genese als zweithäufigste Ursache der akuten Pankreatitis:

Die Ätiologie, welche, wie durch die vorangegangenen Studien erwartet, ebenfalls häufig vertreten war, ist die biliär- bedingte. Sie wurde mit 36,5% am Zweithäufigsten beobachtet. Da in der PROST- Studie die Gesamtinzidenz der akuten Pankreatitis anstieg, im Vergleich zu früheren Studien, erhöhten sich auch die Fallzahlen bei der biliären Genese.

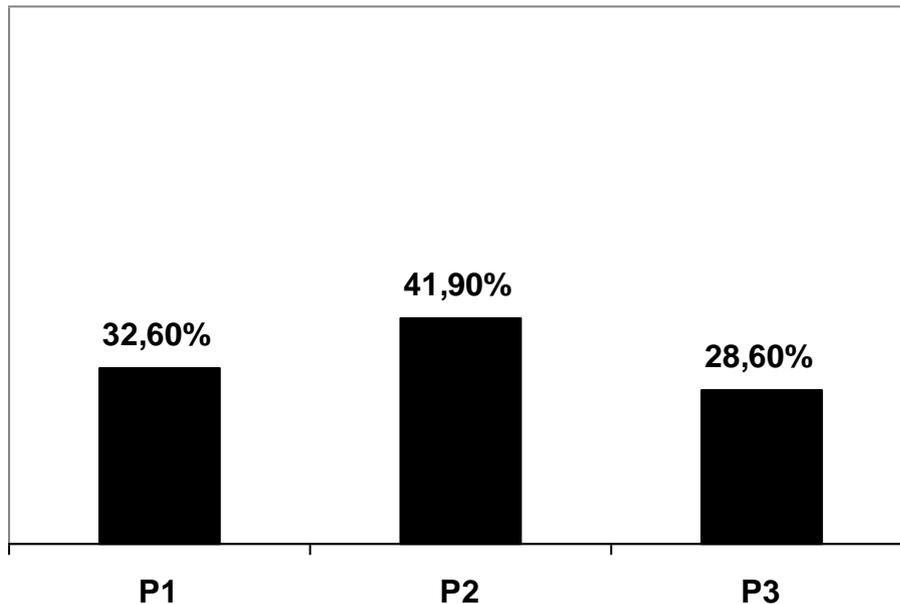
Dieses Phänomen zeigte sich ebenfalls in Schweden, wo ein Anstieg der biliären Pankreatitis um 7,6% pro Jahr, zusammen mit einem Anstieg von anderen, Gallenstein- induzierten Erkrankungen, nachgewiesen wurde [112].

Ursächlich dafür könnte die verstärkte Anzahl an adipösen Patienten sein, sowie der demographische Wandel, welcher sich vor allem dadurch zeigt, dass sich das Patientengut mit biliärer Pankreatitis immer mehr aus Frauen im höheren Lebensalter zusammensetzt

3.2.2 Kein Zusammenhang zwischen biliärer Genese & dem Oktoberfest:

Die Inzidenz der biliär- induzierten, akuten Pankreatitis änderte sich durch das Oktoberfest nicht. Der Anteil der biliären Pankreatitiden an allen Fällen der akuten Pankreatitis in den einzelnen Beobachtungszeiträumen veränderte sich nicht signifikant. In P1 erkrankten 23/70 (32,6%) an einer akuten, biliären Pankreatitis, innerhalb P2: 26/62 (41,9%), sowie während P3: 16/56 (28,6%). Der daraus berechnete P-Wert liegt bei $p = 0,291$ und ist somit als statistisch nicht signifikant anzusehen.

Abbildung 6: Häufigkeit der biliären, akuten Pankreatitis



3.2.3 Patientenmerkmale mit biliär- & nicht biliär induzierter, akuter Pankreatitis:

Patienten mit einer biliär- verursachten Pankreatitis waren im Durchschnitt älter als die Patienten, bei denen andere Ursachen zu der Erkrankung führten (73 (50-78) versus 49 (39-61) $p < 0,001$). Weiterhin wiesen sie eine kleinere, sowie schwerere Statur auf als die Vergleichsgruppe und erreichten somit einen höheren Body Mass Index. Die akute, biliäre Pankreatitis war außerdem mit Koliken, vorbestehender Cholezystolithiasis, weniger Nikotinkonsum, sowie einer geringeren Anzahl an Pankreatitisschüben assoziiert. Außerdem zeigten sich die Laborparameter Bilirubin, alkalische Phosphatase und die Alanin-Aminotransferase bei Aufnahme signifikant erhöht. Die genauen Werte sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15 nach [144]: Patientencharakteristika bei biliärer - versus anderer Genese

Parameter	Biliäre AP	Nicht-Biliäre AP	P-Wert
Anzahl	65	123	
Alter bei Aufnahme[Jahre]	73 (50-78)	49 (39-61)	<0,001
Männl. Geschlecht	36 (55%)	85 (69%)	0,062
Größe [cm]	170 (162-178)	175 (170-183)	0,001
Gewicht [Kg]	80,0 (69,7-90,0)	77,6 (66,5-88,5)	0,245
BMI [Kg/m ²]	26,4 (24,3-30,4)	24,8 (22,1-27,8)	0,001
Anzahl vorhergegangener AP	1,0 (1,0-1,25)	1,0 (1,0-2,0)	0,001
Chron. Nikotinkonsum [Py]	0 (0-11)	14 (0-23)	0,001
Bekannte Cholelithiasis	38/59 (64,4%)	10/109 (9,2%)	<0,001
Koliken	34/54 (63,0%)	31/127 (24,4%)	<0,001
Brauner Urin	12/54 (22,2%)	10/127 (7,9%)	0,007
Bilirubin [mg/dl] Aufnahme	32,5 (17,1-94,1) (1,9(1,0-5,5))	12,0 (8,6-22,2) (0,7 (0,5-1,3))	<0,001
γGT [U/l] Aufnahme	306 (55-535)	99 (37-295)	0,003
aP [U/l] Aufnahme	148 (81-235)	86 (63-134)	<0,001
ALAT [U/l] Aufnahme	153 (32-293)	31 (20-71)	<0,001
ASAT [U/l] Aufnahme	106 (46-217)	38 (22-69)	<0,001
De-Ritis-Quotient Aufnahme	0,8 (0,5-1,4)	1,1 (0,8-1,7)	0,014
MCV [fl] Aufnahme	89 (86-92)	91 (88-95)	0,005
Harnstoff [mg/dl] Aufnahme	0,15 (0,13-0,22) (0,9(0,8-1,3))	0,15 (0,13-0,20) (0,9(0,8-1,2))	0,022
Chron. Alkoholkonsum [g/d]	0,0 (0,0-0,0)	18,9 (0,0-77,9)	<0,001
Alkoholkonsum letzte 7 Tage [g/d]	0,0 (0,0-5,9)	12,9 (0,0-78,9)	<0,001
Alkoholexzess letzte 7 Tage	0/44 (0,0%)	15/104 (14,4%)	0,008
Liegedauer [d]	13,55 (2-110)	10,024 (1-45)	0,029

Die angefertigte univariate Analyse ergab, dass höheres Alter, höherer BMI, kleinere Körpergröße, sowie eine längere Liegedauer signifikant mit der biliären, akuten Pankreatitis assoziiert waren, verglichen mit den nicht biliären Genesen.

Tabelle 16: Univariate Analyse der biliären – versus anderen Genese

	Liegedauer [Tage]	Größe	Gewicht	BMI	Alter bei Aufnahme
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,029	0,001	0,245	0,001	0,000

Der Faktor längere Liegedauer erschien hier von besonderem Interesse, da dieser eine Schlüsselrolle in den anfallenden Behandlungskosten einnimmt.

Es wurde deshalb eine multivariate Analyse mit der Zielgröße: „Liegedauer“ und den Variablen: Alter bei Aufnahme, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index und biliärer Genese durchgeführt. Unter diesen Faktoren war lediglich das Alter unabhängig mit der Liegedauer assoziiert.

Tabelle 17: Modellzusammenfassung der multivariaten Analyse der Liegedauer

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,286 ^a	0,082	0,077	11,683

a: Einflußvariablen : (Konstante), Alter bei Aufnahme

Wie der Tabelle 18 zu entnehmen ist, stieg die Liegedauer der Patienten mit jedem Jahr Lebensalter um 0,199 Tage an.

Tabelle 18: Assoziation der Liegedauer mit dem Alter der Patienten

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	1,313	2,953		0,445	0,657
Alter bei Aufnahme	0,199	0,051	0,286	3,899	0,000

3.3 Iatrogene Pankreatitis:

10.1% aller Erkrankungen in unserer Studie wurden durch ärztliche Maßnahmen verursacht. Diese Prozentzahl setzt sich aus den Medikamenten- induzierten, post- ERCP und post-operativen/ traumatischen Fällen zusammen.

3.3.1 Medikamenten- induzierte Pankreatitis:

3.3.1.1 Anstieg der Medikamenten- induzierten Pankreatitis:

Die durch die Einnahme von Medikamenten induzierte Pankreatitis trat in unserer Studie in 8/188 Fällen auf, was 4,3 % aller Erkrankungen entspricht. In einer 1993 publizierten Studie von Herrn Lankisch [101] wurden nur 22 der 1613 Fälle (1,4%) durch Medikamente ausgelöst. Somit verzeichnet auch diese Ätiologie einen signifikanten Anstieg.

Es sind bereits verschiedene Medikamente unterschiedlicher Klassen bekannt, deren Einnahme eine akute Pankreatitis auslösen. Trivedi et al [185], teilen diese Medikamente in drei Klassen ein. Klasse I entspricht mindestens 20 berichteter Fälle, wobei nach erneuter Medikamentengabe bei mindestens einem Fall wiederum ein Krankheitsauftritt beobachtet wurde. Bei Arzneimitteln der Klasse II gibt es Publikationen von > 10, aber < 20 Fällen, ein Rechallenge kann, aber muss nicht vorhanden sein. Alle Medikamente, welche mit einem Eintritt einer akuten Pankreatitis in Verbindung gebracht werden, gehören der Klasse III an. Darunter fallen die Medikamente der Klassen I & II, Arzneimittel mit ≤ 10 publizierten Pankreatitisfällen, sowie Medikamente mit noch unveröffentlichten Berichten.

Tabelle 19 nach [185]: Pankreatitis- assoziierte Medikamente der Klasse I:

Medikament:	Anzahl publizierter Fälle:	Anzahl publizierter Fälle nach wiederholter Medikamenteneinnahme:	Alter der Patienten: [Jahre]
Didanosin	883	9	2,5 – 61
Asparginase	177	2	2 – 75
Azathioprin	86	16	11 – 65
Valproinsäure	80	11	1 – 65
Pentamidin	79	2	14 – 63
Mercaptopurin	69	10	6 – 40
Mesalamin	59	12	18 – 43
Vers. Östrogene	42	11	21 – 53
Opiate	42	5	8 – 74
Tetracyclin	34	2	10 – 72
Cytarabin	26	4	14 – 73
Steroide	25	1	2 – 88
Cotrimoxazol	24	1	26 – 62
Sulfasalazin	23	5	12 – 54
Furosemid	21	3	23 – 74
Sulindac	21	8	31 - 91

Tabelle 20 nach [185]: Pankreatitis- assoziierte Medikamente der Klasse II:

Medikament:	Anzahl publizierter Fälle:	Anzahl publizierter Fälle nach wiederholter Medikamenteneinnahme:	Alter der Patienten: [Jahre]
Rifampicin	25	0	57
Lamivudin	19	1	34 – 63
Octreotid	16	4	24 – 66
Cabamazepin	14	0	5 – 73
Acetaminophen	13	1	19 – 74
Phenformin	13	1	39 – 87
Interferon-afa 2b	12	2	38 – 54
Enalapril	12	2	23 – 69
Hydrochlorthiazid	12	1	11 – 72
Cisplatin	11	1	9 – 41
Erythromycin	11	1	12 – 75
Cyclopentthiazid	11	0	?

Tabelle 21 nach [185]: Pankreatitis- assoziierte Medikamente der Klasse III:

Medikamentenklassen:	Medikamente
Antimikrobielle Substanzen:	<u>Antivirale Medikamente:</u> Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin, Zalcitabin, Indonavir, Nelvinavir, Ritonavir, Saquinavir, Delavirdin, Efavirnez, Enfuvirtid, Ribavirin
	<u>Antibakterielle Medikamente:</u> Alatrofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Trovafloxacin, Demeclocyclin, Monocyclin, Azithromycin, Clarithromycin, Dapson, Rivapentin, Atovaquone, Ertapenem, Nitrofurantoin, Cotrimoxazol, Quinpristin/Dalfopristin
	<u>Antifungoide Medikamente:</u> Voriconazol
Cardiovaskuläre Substanzen:	Benzapril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Bendroflumethiazid, Hydrochlorothiazid, Metolazon, Polythiazid, Furosemid, Methyldopa, Prazosin, Amplodipin, Atorvastatin, Fluvastatin, Levastatin, Simvastatin, Pravastatin, Gemfibrozil, Fenofibrat, Aspirin, Streptokinase, Alteplase, Anagrelid, Dipyridamol, Reteplase, Amiodaron, Mexiletin
Neuropsychogene Substanzen:	Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Felbamat, Topiramid, Valproinsäure, Tacrin, Rivastigmin, Zolmitriptan, Zolmitriptan, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Bupropion, Mertazapin, Venlafloxin
Antineoplastische Substanzen:	Alemtuzumab, trastuzumab, Doxorubicin, Tamoxifen, Asparaginase, Pegasparaginase, Gefitinib, Vinorelbin, Oxaliplatin, Levamisol, Methotrexat
Anti-inflammatoirsche Substanzen:	Diclofenac, Ibuprofen, Ketorolac, Meloxicam, Sulindac, Maproxen, Piroxicam, Celecoxib, Rofecoxib
Gastrointestinale Substanzen:	Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Cimetidin, Rantidin, Balsalazin, Mesalamin, Olsalazin, Sulfasalazin, Azathioprin, Mecaptopurin,
Hormonelle Substanzen:	Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Methylprednisolon, Prednison, Konjugierte Östrogene, Ethylöstrdiol, Östradiol, Somatropin, Ocreotid, Cyclosporin, Glatiramer, Interferon β -1B, Interferon γ -1B, Mycophenolat, Sirolimus, Tacrolimus, Thalidomid, Peginterferon α -2B
Vitamine:	Acitretin, Calcitriol, Tretinoin, Doxycalciferol, Isotretinoin
Parasympathisch wirksame Substanzen:	Pilocarpin, Rivastigmin, Tacrin
TNF- α Inhibitoren:	Etanercept, Infliximab
Andere Substanzen:	Montelukast, Penicillamin, Pergolid, Propofol, Repaglinid, Riluzol, Ropirinol, MMR-Impfung

3.3.1.2 Pankreatitis auslösende Medikamente:

In der Hälfte der durch Arzneistoffe induzierten Fälle verursachten Nicht- Steroidale- Antirheumatika eine akute Pankreatitis. Auch das Immunsuppressivum Azathioprin löste bei zwei Patienten eine akute Episode aus. Zu jeweils 12,5% trat die Erkrankung durch die Einnahme von 5- Aminosalicylsäure oder dem Zytostatikum Vinorelbin auf. Bei den Arzneimitteln Azathioprin, sowie 5-Aminosalicylsäure konnte schon in vorherigen Studien ein Zusammenhang zur akuten Pankreatitis hergestellt werden [153, 200]. Die in der PROST- Studie dokumentierte Häufigkeit einer durch Nicht- Steroidale- Anitirheumatika ausgelösten Pankreatitis wurde zum ersten Mal beobachtet. Die Ursache könnte hier unter anderem daran liegen, dass die frei verkäuflichen Schmerzmittel unkontrolliert eingenommen werden können.

3.4 Post- ERCP Pankreatitis:

Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie birgt das Risiko einer nachfolgenden Erkrankung an einer akuten Pankreatitis. Ein asymptomatischer Anstieg der P- Amylase kann bei bis zu 35% der Patienten nach einer ERCP auftreten [6]. Doch zur Diagnose einer Pankreatitis muss die Erhöhung des Laborparameters zusätzlich noch mit starken Schmerzen im Abdomen einhergehen. Auch in dieser Studie wurden 6 Fälle (3,2%) dieser Ätiologie gesehen.

3.5 Post- operative/ traumatische Pankreatitis:

Es besteht die Möglichkeit, dass ein akutes, stumpfes, oder spitzes Trauma das Pankreas verletzt. Durch eine daraus folgende Narbenbildung oder Stenose des Ductus wirsungianus kann eine obstruktive, akute Pankreatitis unterhalb der Stenose entstehen. Allerdings sind diese Verletzungen aufgrund der retroperitonealen Lage der Drüse ungewöhnlich. So wurde in unserer Studie keine solche Ursache einer Pankreatitis beobachtet.

Die fünf Fälle (2,7%), welche in der PROST- Studie aufgetreten sind, entstanden nach operativen Eingriffen. Zwei Patienten erlitten eine Episode nach Cholezystektomie und jeweils ein Patient nach einer Whipple- Operation, einer Billroth 2- Operation, sowie einer Papillektomie.

3.6 Metabolische Pankreatitis:

Aufgrund der Ernährungsgewohnheiten in Deutschland nimmt die Diagnose einer Hypertriglyceridämie in den letzten Jahren zu.

Eine Hypertriglyceridämie, mit einer Triglyceridkonzentration von über 1000mg/dl, kann einen Schub einer akuten Pankreatitis hervorrufen [183]. Es wurde bisher angenommen, dass die Hypertriglyceridämie für 1,3- 3,8% aller Fälle der akuten Pankreatitis verantwortlich ist [56]. In unserem Ergebnis trägt diese Ätiologie mit 1,1%, also mit 2 Fällen, zu den gesamten 188 Erkrankungen bei.

3.7 Hereditäre Pankreatitis:

Es sind verschiedene Mutationen im Erbgut bekannt, welche eine akute Pankreatitis auslösen können. Einige davon zeigen eine niedrige Penetranz, sind aber in der Bevölkerung häufiger verbreitet, z.B. Mutationen im Serinprotease- Inhibitor Kazal Typ 1 (SPINK1). Allerdings zeigte sich in der PROST- Studie keine genetische Veränderung mit geringer Manifestationswahrscheinlichkeit. Eine große Penetranz hingegen zeigen die selteneren Punktmutationen am kationischen Trypsinogen (PRSS1), bei dem die Codons 29 und 122 betroffen sind [46].

In der PROST- Studie wurden die Patienten nicht explizit auf eine genetische Mutation hin untersucht. Allerdings war bei einem Patienten eine genetische Veränderung bereits vorbekannt. In diesem Fall bestand eine positive Testung auf PRSS1.

Die Häufigkeit der hereditären Pankreatitis in der Studie entspricht somit 0,5% der gesamten Erkrankungen.

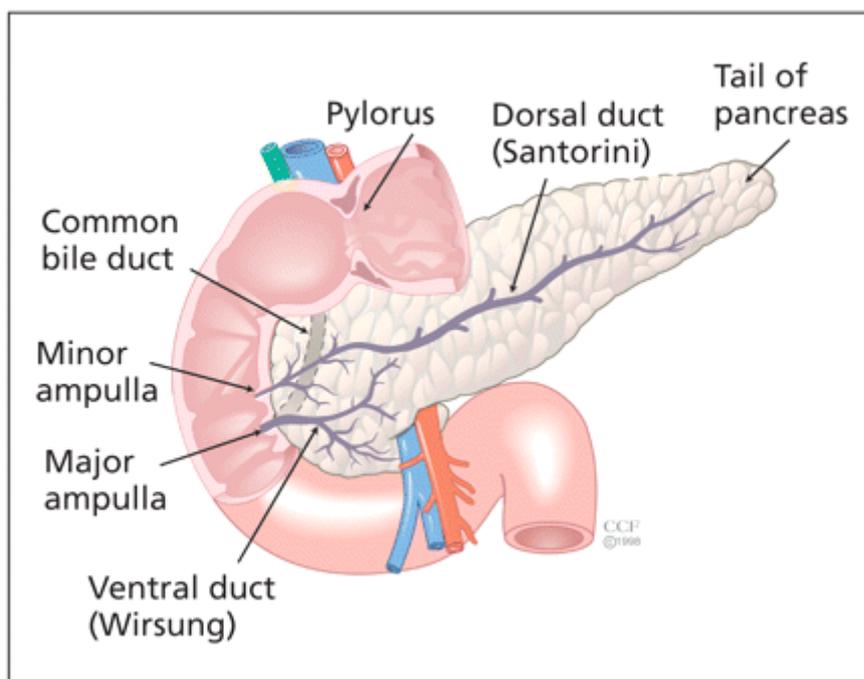
Es ist plausibel, dass weitere genetische Mutationen die Ursache einer akuten Pankreatitis sind, leider wurden diese bisher nur wenige identifiziert.

3.8 Pankreas divisum:

Das Pankreas divisum ist eine häufige, anatomische Variante, das in etwa 7% der Autopsien vorkommt [194]. Es resultiert aus der nicht stattgefundenen Fusion des dorsalen und ventralen Duktussystems. Als mögliche Konsequenz daraus kann eine stenosierte oder eine unzureichend offen liegende Papilla minor entstehen, welche die Drainage der Pankreassekrete verhindert und damit zu einem erhöhtem, intraductalem Druck führt [194].

Besteht ein großer, dorsaler Ductus, so wird der Hauptteil der Pankreassekrete durch diese Papilla major abgeleitet [195]. Fließt allerdings das Sekret durch die Papilla minor ab, anstelle der Papilla major, kann dies zu einer unzureichenden Drainage und Obstruktion führen. Daraus kann eine akute Pankreatitis resultieren [39]

Abbildung 7 [131]: Anatomie des Pankreas divisum:



Diese anatomische Normvariante war für zwei Fälle der akuten Pankreatitis in unserer Studie verantwortlich, machte also 1,1% aller Erkrankungen aus.

3.9 Pankreatitis als Begleiterkrankung:

Es besteht auch die Möglichkeit, dass eine primäre Krankheit sekundär eine akute Pankreatitis hervorruft. Dieser Casus trat in unserer Studie 5/188 (2,7%) mal in Erscheinung.

Primäre Erkrankungen können Infektionen, Tumore, sowie hyperglykämische Entgleisungen, vor allem bei Diabetes mellitus, sein.

Ein großes Spektrum an Erregern zeigt die Fähigkeit, eine Begleitpankreatitis, neben der primären Infektion, hervorzurufen. Hierzu gehören verschiedene Arten von Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten [139]. Bei zwei unserer Fälle trat eine akute Pankreatitis bei Salmonellenenteritis auf, jeweils ein Fall entstand im Rahmen einer Gastroenteritis und einer Urosepsis mit ungeklärtem Erregerbefall.

Weiterhin können Tumore, deren Primärherd entweder direkt in der Drüse lokalisiert ist, oder Metastasen eine Erkrankung auslösen. In der PROST-Studie führte die pankreatische Metastasierung eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu einer akuten Pankreatitis.

3.10 Idiopathische Pankreatitis:

Die Ätiologie einer Pankreatitis muss als idiopathisch bezeichnet werden, wenn, auch durch umfangreiche Diagnostik, keine andere Ursache erkennbar ist. So wurden in unserer Studie 25/188 Fällen dieser Ätiologie zugeteilt, das ergab 13,3% der gesamten Anzahl der Erkrankungen. Die idiopathische Genese ist somit die dritthäufigste Ätiologie der akuten Pankreatitis in der PROST- Studie.

Die Zahl der idiopathischen Fälle unterliegt in den einzelnen Studien einer großen Schwankung. Dies kann auf die unterschiedlich umfangreiche Diagnostik, aber auch auf den epidemiologischen Hintergrund, oder auf die angewandten Kriterien zur Klassifizierung der verschiedenen Genesen zurückzuführen sein. Weiterhin könnten einige Fälle Folgen genetischer Veränderungen darstellen, welche bisher noch nicht bekannt sind.

Durch noch umfangreichere Diagnostik, wie diagnostische ERCP, Sekretin- Stimulationstest, oder Sphinkter Oddi Manometrie, besteht die Möglichkeit, weitere Fälle aufzuklären [87], allerdings wird durch solch invasive Tests auch das Komplikationsrisiko erhöht.

Durch die weltweit unzureichende Abstimmung, wann eine Pankreatitis als idiopathisch bezeichnet werden sollte, ist es schwierig, die einzelnen Studien auf diesen Aspekt hin zu vergleichen.

4 Prädiktoren einer Alkohol- induzierten, akuten Pankreatitis:

Um die Therapie bereits kurz nach der Aufnahme eines Patienten mit akuter Pankreatitis möglichst optimal anzupassen, ist es wichtig, die Ätiologie seiner Erkrankung zu kennen. Falls diese Information nicht schon durch die Anamnese zu erheben ist, kann es von Vorteil sein, durch signifikante Prädiktoren eine ethyltoxische oder biliäre Genese eingrenzen zu können.

Wie schon unter Punkt 3.1.4 beschrieben, konnte gezeigt werden, dass die Faktoren männliches Geschlecht, jüngeres Alter, größere Körpergröße bei geringerem Body Mass Index, signifikant erhöhte, chronische Alkohol- und Nikotineinnahme, sowie häufiger auftretende Pankreatitisschübe, als Prädiktoren einer Alkohol- induzierten Pankreatitis gesehen werden können. Des Weiteren spricht auch ein verminderter Bilirubinwert, sowie erhöhte MCV- und γ GT- Werte für eine ethyltoxische Genese.

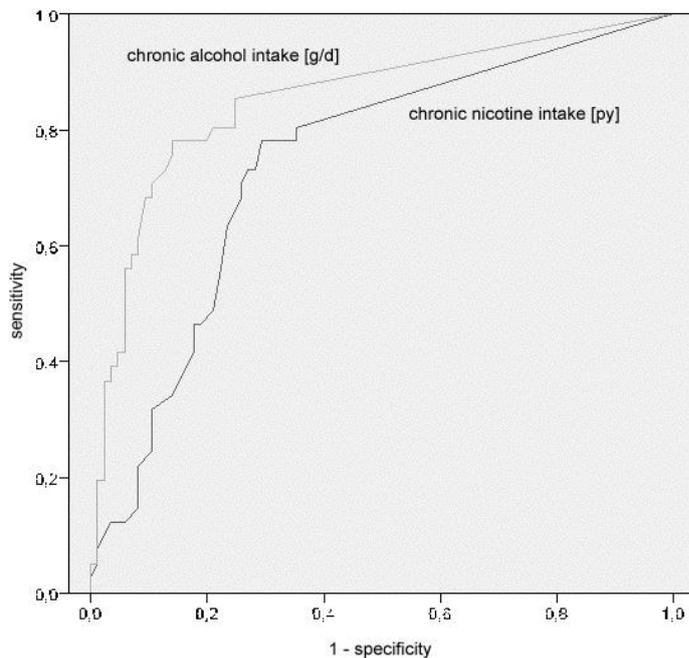
Um diese Ergebnisse weiter zu verifizieren, wurde eine multivariate Regressionsanalyse zur ethyltoxischen Genese durchgeführt. Es wurden die Parameter eingeschlossen, welche in der univariaten Analyse signifikant mit der Alkohol- bedingten, akuten Pankreatitis assoziiert waren. Diese Analyse zeigte die hohen prädiktiven Fähigkeiten von anamnestischen und biometrischen Daten (Nagelkerkes- $R^2=0,788$). Sie legt nahe, dass die ethyltoxische Genese, mit den, voneinander unabhängigen Prädiktoren, männliches Geschlecht, Zahl der bereits erfolgten Krankheitsepisoden, Alkoholmissbrauch vor der Einlieferung ins Krankenhaus, sowie dem chronischen Alkoholkonsum assoziiert ist.

Tabelle 22: Unabhängige Prädiktoren einer ethyltoxischen Genese

Unabhängige Prädiktoren einer alkoholischen Genese(Nagelkerkes-R ² =0.788)				
Parameter	Odds Ratio	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
			Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Chron. Alkoholkonsum [g/d]	1,077	p=0,001	1,032	1,124
Anzahl vorhergegangener AP	2,394	p=0,001	1,441	3,975
Alkoholexzess innerhalb der letzten 7 Tage	16,504	p=0,037	1,187	229,547
Männl. Geschlecht	6,920	p=0,033	1,175	40,759
BMI [kg/m ²]	0,697	p=0,007	0,536	0,908

Die Receiver- Operating- Characteristic- Kurve (ROC) zur ethyltoxischen Ätiologie demonstrierte, dass ein chronischer Alkoholkonsum [Cut-off: >20g Alkohol/ Tag; Sensitivität: 73%, Spezifität: 86%; ROC-AUC (Area Under Curve): 0,866, p< 0,001] und ein chronischer Nikotinkonsum über 7,5 pack years [Sensitivität: 80%, Spezifität: 71%; ROC-AUC (Area Under Curve): 0,755, p< 0,001] geeignete Prädiktoren einer ethyltoxischen Genese darstellen.

Abbildung 8: Prädiktoren der ethyltoxischen Ätiologie



5 Prädiktoren einer biliären, akuten Pankreatitis:

Da die Inzidenz der biliären Pankreatitis ebenfalls hoch ist, zeigen auch hier schnell zu evaluierende Parameter einen großen Nutzen.

Die univariaten Analysen beschrieben höheres Alter, kleinere Körpergröße, einen höheren Body Mass Index, längere Liegedauer bekannte Cholezystolithiasis, Koliken und eine geringere Zahl an früheren Pankreatitisepisoden im Vergleich zu anderen Ätiologien als Risikofaktoren einer biliären Genese. Außerdem waren bei den biliär- induzierten Pankreatitiden die Laborparameter Bilirubin, alkalische Phosphatase und ALAT signifikant erhöht, siehe auch Tabelle 15.

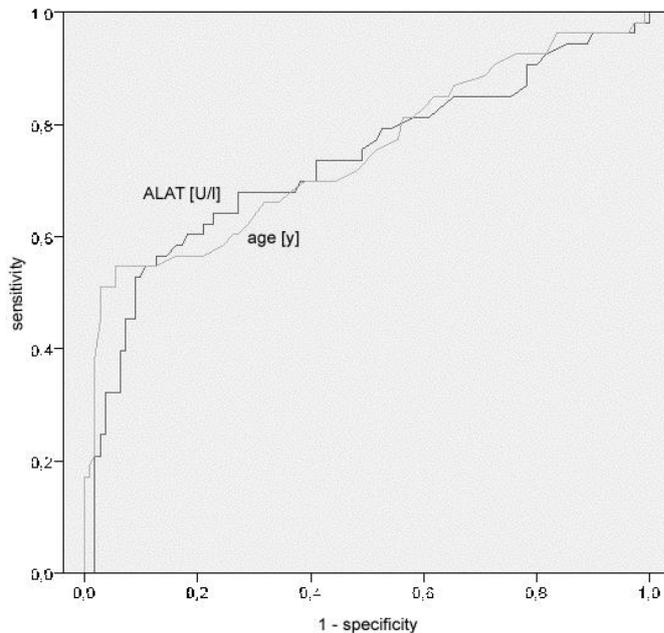
Die multivariate Regressionsanalyse bestätigte, dass Alter, erhöhter Body Mass Index, geringer chronischer Alkoholkonsum, sowie eine stärker erhöhte Alanin- Aminotransferase wie Aspartat- Aminotransferase, unabhängige Prädiktoren für eine biliär- induzierte, akute Pankreatitis darstellen.

Tabelle 23: Unabhängige Prädiktoren einer biliären Genese

Unabhängige Prädiktoren einer biliären Genese (Nagelkerkes-R ² =0.630)				
Parameter	Odds Ratio	P- Wert	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Grenwert	Oberer Grenwert
ASAT [U/L] Aufnahme	0,969	p=0,003	0,949	0,989
ALAT [U/L] Aufnahme	1,040	p=0,003	1,013	1,068
Alter [Jahre]	1,054	p=0,014	1,011	1,099
Chron. Alkoholkonsum [g/d]	0,975	p=0,032	0,953	0,998
BMI [kg/m ²]	1,130	p=0,07	0,990	1,291

Die durchgeführte ROC- Kurve bestätigte, dass die Prädiktoren Alter [Cut-off >69,5 Jahre; Spezifität: 92%; Sensitivität: 57%; ROC-AUC: 0,759; p< 0,001], sowie der Blutwert ALAT [Cut-off: >105U/L; Spezifität: 82%; Sensitivität: 60%; ROC-AUC: 0,733; p< 0,001], die sichersten Prädiktoren einer biliären Genese sind.

Abbildung 9: Prädiktoren der biliären Genese



V DISKUSSION:

1 Alkoholtoxische Genese als häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis:

Die akute Pankreatitis wurde in dieser Studie am häufigsten ethyltoxisch induziert. Eine solche Genese konnte in 36,7% der Fälle beobachtet werden. Verglichen mit der in Lüneburg durchgeführten Studie 2002 [99], die eine Inzidenz von 32% zeigte, ist das ein deutlicher Anstieg. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, wodurch ein solcher Anstieg der Fallzahlen bedingt ist.

1.1 Rückgang des Alkoholkonsums in Deutschland:

Ein Gedanke ist, dass die Deutsche Bevölkerung seit 2002 mehr Alkohol konsumiert und dadurch mehr Erkrankungen entstehen. Frühere Studien belegen, dass in Ländern mit einem höheren Alkoholkonsum, wie Norwegen, Schweden, Finnland, oder Deutschland, die Inzidenz der akuten Pankreatitis höher ist, als in Ländern mit geringerem Alkoholkonsum, wie zum Beispiel in England [206]. Allerdings geht der Alkoholkonsum jährlich zurück und lag im Jahr 2008 mit 9,9 Litern reinen Alkohol pro Kopf [98] deutlich unterhalb den im Jahr 2002 getrunkenen 10,4 Litern pro Kopf [141]. Möglich wäre daher nur, dass die in Bayern lebende Bevölkerung mehr Alkohol trinkt als die in Lüneburg wohnhafte. Doch der Durchschnittsverbrauch der in den Nord-West- Bundesländern (einschließlich Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen) lebenden Bevölkerung liegt bei 21,6% des Gesamtkonsums, der bayerische Verbrauch nur bei 9,9% [198].

1.2 Art des alkoholischen Getränks:

Insgesamt gesehen, geht der Alkoholkonsum in den letzten Jahrzehnten in Deutschland zurück, doch die Fallzahl der Alkohol- bedingten, akuten Pankreatitis steigt. Dies lässt die Überlegung zu, dass eventuell nicht die Menge, sondern die Art der Spirituosen für die Entstehung der Erkrankung wichtig ist.

Einige Studien zeigten, dass Getränke mit einem hohen Prozentsatz an Ethanol das Risiko einer akuten Pankreatitis stärker erhöhen, als Getränke mit einem niedrigeren Ethanolgehalt, wie zum Beispiel Bier, wenn dieselbe Menge Alkohol davon getrunken wurde [128, 159]. Allerdings beschrieben Kristiansen et al., dass das Risiko eine akute Pankreatitis zu erleiden ansteigt, wenn mehr als 14 Bier pro Woche getrunken werden. Dabei war die Menge des konsumierten Alkohols ausschlaggebend, nicht die Frequenz, mit welcher getrunken wurde. Andere Spirituosen waren in dieser Studie kein stärkerer Auslöser einer Erkrankung als Bier [96].

1.3 Pankreatitis auslösende Co-Faktoren:

Die pathophysiologischen Effekte des Ethanols am Pankreas werden bisher noch nicht ausreichend verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass das Pankreas den Alkohol in seine toxischen Metabolite, wie Sauerstoffradikale, zerlegen kann [77].

In anderen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Ethanol alleine keine akute Pankreatitis erzeugt [161]. Aufgrund dieser Datenlage entstand eine intensive Suche nach Co-Faktoren bei der Entwicklung einer ethyltoxischen, akuten Pankreatitis. Es wurden vor allem das Rauchen, die Ernährung, sowie die Art des alkoholischen Getränks in Betracht gezogen. Da viele Personen Alkohol zu sich nehmen, aber nur 10% der starken Trinker eine akute Pankreatitis entwickeln [7], wurde auch untersucht, ob ein genetischer Unterschied zwischen Patienten mit akuter Pankreatitis, im Vergleich zu gesunden Individuen, besteht. In letzter Zeit berichteten mehrere Studien von einem genetischen Unterschied der Pankreatitis- Patienten und gesunden Kontrollen. Miyasaka et al. erforschten, dass eine Vermehrung des L-Allels im CEL- Gen häufig mit ethyltoxischer, akuter Pankreatitis assoziiert ist [123]. Weiterhin konnten Kume et al. 2009 zeigen, dass die PG191R Variante des anionischen Trypsinogen- Gens (PRSS2) gegen eine Alkohol- bedingte, akute Pankreatitis schützt [97]. Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gen (CFTR) und im Serinprotease- Inhibitor Gen

Kazal Typ 1 (SPINK1) stehen ebenfalls mit der akuten Pankreatitis in Verbindung [88]. Ob hier jedoch ein Zusammenhang zu der ethyltoxischen Ätiologie besteht, muss noch erforscht werden.

Während des Oktoberfests wird vor allem Bier konsumiert. Interessanterweise gibt es eine gute Beweislage, dass sich der Effekt von Bier auf die Pankreasfunktion, im Vergleich zu anderen alkoholischen Getränken, unterscheidet. Gerloff et al. [67] konnten mit ihrer Studie zeigen, dass von verschiedenen Spirituosen, einschließlich Wein, Whiskey, Cointreau, Gin, Rum und acht unterschiedlichen, deutschen Biersorten, nur Bier, unabhängig von der Sorte, die Amylasesekretion in den AR4-2J Pankreaszellen signifikant stimuliert. Diese stimulierenden Effekte konnten nicht gesehen werden, als Zellen denselben Volumenprozent (v/v) Ethanol ausgesetzt wurden, wie in Bier enthalten sind (4,7% (v/v)). Weiterhin wurden diese Daten dadurch unterstützt, dass Alkoholfreies Bier die Amylaseausschüttung in gleicher Weise stimulierte wie normales Bier. Außerdem konnte demonstriert werden, dass die Bier-induzierte Amylaseausschüttung nicht mit einer LDH- Erhöhung einherging. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Amylaseausschüttung nicht aufgrund einer zytotoxischen Zellmembranschädigung entstand. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die vorher erwähnten Effekte des Bieres auf pankreatische Zellen durch nicht- alkoholische Komponenten entstehen.

Das deutsche Bier ist ein komplexes Getränk, das, nach dem deutschen Reinheitsgebot von 1516, nur aus Gerste, Hopfen und Wasser, unter Zusatz von Hefe, gebraut wird. Durch Unterschiede in Gerste und Hopfen, verschiedenste Vorgänge während des Brauens, wie die Temperatur und der pH- Wert während des Mischens und Kochens, sowie durch die unterschiedlichen Arten der Hefegärung, entsteht ein Getränk, das mehr als 2000 nicht-alkoholische Stoffe beinhaltet [145]. All diese Inhaltsstoffe könnten teilweise stimulierend, protektiv, oder zytotoxisch sein.

So konnte im Experiment an Ratten festgestellt werden, dass die, im Bier enthaltenen Stoffe Quercetin, Resveratrol, Ellagsäure und Katechine gegen eine akute Pankreatitis protektiv wirken. Dies geschieht, indem diese Stoffe die Pankreassekretion und Sternzellen-Aktivierung inhibieren, oder oxidativen Stress reduzieren [66].

Die weiteren Inhaltsstoffe des Bieres müssen in dieser Hinsicht noch erforscht werden.

1.4 Vermehrter Alkoholkonsum während den bayerischen Sommerferien:

Entgegen unseren Erwartungen wurde die signifikant höchste Inzidenz an Alkohol-induzierter, akuter Pankreatitis in der ersten Kontrollperiode P1 beobachtet. Diese Periode überschneidet sich mit den letzten 18 Tagen der Bayerischen Sommerferien. So könnte die höhere Inzidenz der ethyltoxischen Pankreatitis mit einem vermehrten Alkoholkonsum während der Sommerferien zu erklären sein. Dieses Phänomen wurde schon früher in einer Finnischen Studie gezeigt [151]. Wie bereits auf Seite 27 berichtet, herrscht in Finnland die höchste Inzidenz der akuten Pankreatitis während den Urlaubszeiten, gleichzeitig mit dem höchsten Alkoholkonsum.

2 Zuwachs der biliären Genese:

Eine weitere wichtige Ursache für das häufige Auftreten einer akuten Pankreatitis sind Gallensteine. Auch bei dieser Ätiologie ist in den verschiedenen Studien ein stetiger Zuwachs zu verzeichnen. Der Zusammenhang zwischen einer Cholelithiasis und dem Auftreten einer akuten Pankreatitis wird erforscht, jedoch ist noch unklar, durch welchen Mechanismus während der Steinpassage eine akute Pankreatitis ausgelöst wird. Hier werden zwei Möglichkeiten diskutiert: Es kann, aufgrund einer transienten Ampullenobstruktion während der Gallensteinpassage, ein Gallereflux in den Pankreasgang auftreten [134]. Allerdings kann ebenso ein Ödem, das sekundär nach Steinpassage entstanden ist, zu einer Obstruktion der Ampulle führen und somit einen Gallereflux herbeiführen [109].

Weltweit nehmen die Fallzahlen an biliären Erkrankungen zu. So sind Gallenstein- bedingte Erkrankungen die häufigste, gastrointestinale Ursache einer Krankenhauseinweisung in den Vereinigten Staaten von Amerika [154]. Die Inzidenz der Krankenhauseinweisungen und Operationen aufgrund von Cholelithiasis steigt in westlichen Ländern seit den 50er Jahren [21, 146].

In den USA sind 6,3 Millionen Männer und 14,2 Millionen Frauen, zwischen 20- 74 Jahren, von Gallensteinen betroffen [48], wodurch die Erkrankung mit c.a 5,8 Milliarden US- Dollar Behandlungskosten jährlich, nach der gastroösophagealen Refluxkrankheit mit 9,3 Milliarden US- Dollar, die zweitteuerste Erkrankung des Verdauungstraktes ist [157]. In Europa verhalten sich diese Zahlen ähnlich zu denen der USA, mit einer mittleren Prävalenz von 5,9- 21,9% in großen Studien [5].

Es stellt sich die Frage, weshalb die biliären Erkrankungen zunehmen und somit auch die Zahlen der biliär- bedingten, akuten Pankreatitis steigen.

Die Ursache für das Auftreten von Gallensteinen ist multifaktoriell. Hauptrisikofaktoren sind das Alter, das Geschlecht, die Adipositas, die Ernährung und chronische Erkrankungen.

2.1 Ansteigendes Alter in der westlichen Bevölkerung:

Das Risiko für das Auftreten von Gallensteinen steigt in allen ethnischen Gruppen mit dem Alter an [33]. Gut dokumentiert ist dies in der Studie von Barbara et al. [19], in der gezeigt wurde, dass Gallensteine bei 5-8 % der jungen Frauen vorkommen, die Zahl jedoch auf 25-30% bei Frauen über dem 50. Lebensjahr ansteigt. Wie in allen westlichen Ländern lässt sich auch in Deutschland ein demographischer Wandel nachvollziehen. 1980 lag die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern bei 69,6 Jahren, von Frauen bei 76,2 Jahren. 2008 stieg die Lebenserwartung der Männer auf 77,6 Jahre, die der Frauen auf 82,6 Jahre an [171]. Außerdem sinkt die Zahl der Geburten, sodass die Bevölkerung insgesamt altert. Deshalb ist es eine mögliche Erklärung, dass durch den demographischen Wandel mehr Gallensteine als früher auftreten.

2.2 Vermehrtes Erkrankungsrisiko durch Östrogene:

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt das Geschlecht dar. Frauen aller Altersschichten haben eine höhere Chance an einem Gallensteinleiden zu erkranken als Männer. Der Frauen/Männer- Quotient in Amerika und Europa beträgt 2-3:1, verringert sich aber nach der 5. Lebensdekade [3]. Die Differenz zwischen den Geschlechtern verkleinert sich mit zunehmendem Alter, besonders stark nach der Menopause. Die Ursache dafür liegt an den weiblichen Geschlechtshormonen, vor allem am sinkenden Östrogenspiegel [36]. So weisen auch Frauen in der Postmenopause, welche eine Östrogensatztherapie anwenden, ein erhöhtes Risiko auf zu erkranken [81].

Es ist nicht überraschend, dass eine Schwangerschaft ebenfalls einen Risikofaktor zur Entwicklung von Gallensteinen darstellt [9]. Während der Schwangerschaft entwickelt sich in bis zu 30% der Fälle biliärer Sludge [116] und in 1-3% der Fälle Gallensteine [190]. Nach der Entbindung bilden sich mehr als 50% des Sludges und 30% der kleinen Steine wieder zurück [9].

Über die letzten Jahrzehnte gesehen, steigt die Zahl der Frauen, welche Hormonersatzpräparate oder östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen. Auch lässt sich demographisch eine leichte Überzahl an Frauen feststellen, was zu der Vermehrung der Gallensteinleiden beitragen könnte.

2.3 Starker Zuwachs an Adipositas:

Eine Adipositas ist definiert als ein Body Mass Index größer als 30 kg/m². Es ist ein großer Risikofaktor in der Entstehung von Gallensteinen. Ursächlich dafür ist die gesteigerte hepatische Cholesterinsekretion [163]. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Risikofaktor beide Geschlechter betrifft, allerdings adipöse Frauen häufiger Gallensteine entwickeln als adipöse Männer [85].

Paradoxerweise zählen aber auch schneller Gewichtsverlust sowie bariatrische Eingriffe zu den Risikofaktoren für eine Entstehung von Cholesterinsteinen [111]. Ein Gewichtsverlust von über 1,5 kg/Woche erhöht die Gefahr einer Steinentstehung dramatisch [164].

Verringerte körperliche Aktivität, ein Charakteristikum, das häufig mit einer Adipositas einhergeht, steigert ebenfalls das Risiko zu erkranken [107].

Die Ernährung sollte ein großer Schlüssel sein, welcher zu einer Formierung von Gallensteinen beiträgt. Es ist bekannt, dass eine ballaststoffreiche Kost, Nüsse, Kalzium, Vitamin C, sowie koffeinhaltiger Kaffee und mäßiger Alkoholenuss protektiv wirken [4, 41, 108, 166, 187]. Allerdings ist die Bedeutung der Zusammensetzung der Ernährung noch nicht ausreichend geklärt und muss weiter erforscht werden [86]. Es ist nur gesichert, dass eine hohe Kalorienzufuhr zu einer Adipositas führt, welche wiederum eine Steinentstehung stark begünstigt.

Die Zahl der adipösen Menschen in der westlichen Bevölkerung steigt in den letzten Jahren rapide an. Dies konnte sehr gut in der Studie von Mokdad et al. [124] gezeigt werden. So stieg in den USA die Prävalenz der Adipositas (BMI: > 30 kg/m²) von 12,0% im Jahr 1991, auf 17,9% im Jahr 1998 an. Diese Steigerung konnte in allen Bundesstaaten, bei beiden Geschlechtern, in allen Alterklassen und auf allen Bildungsstufen nachgewiesen werden.

Die Adipositas steigt aufgrund des Ernährungsverhaltens der Bevölkerung so stark an, wie dies bei chronischen Erkrankungen selten zu sehen ist. In diesem Fall lässt sich schon beinahe von einer Epidemie sprechen.

Damit lässt sich ein weiterer Zuwachs der biliären akuten Pankreatitis erklären.

Um die Adipositas als wichtigen Risikofaktor für Cholelithiasis und Pankreatitis weiter abzuklären, untersuchte Torgerson et al. [182] in seiner Studie, ob adipöse Patienten ein größeres Risiko haben an einer akuten Pankreatitis zu erkranken als eine Vergleichsgruppe. Für Männer lag das Risiko bei 1,4% im Vergleich zu 0,2%, für Frauen bei 1,5% versus 0,9%. Weiterhin erforschte Torgerson, dass bei Männern mit einem erhöhten Body Mass Index die Zahl der Pankreatitiden signifikant steigt. Bei Frauen allerdings steigt das Risiko nur signifikant an, wenn sie eine erhöhte Waist- Hip Ratio aufweisen, der Body Mass Index ist hier nicht ausschlaggebend.

Allerdings konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen einer schnellen Gewichtsreduktion und einer akuten Pankreatitis gesehen werden.

Auch andere Studien konnten nachweisen, dass eine Adipositas mit einem erhöhten Risiko einer schweren Pankreatitis mit lokalen sowie systemischen Komplikationen assoziiert ist [173, 186]. In Übereinstimmung damit konnte gezeigt werden, dass der Hüftumfang von Patienten mit einer schweren Pankreatitis signifikant größer war als der von Patienten mit einer milden Verlaufsform [117].

2.4 Zuwachs an chronischen Erkrankungen:

Bestimmte chronische Erkrankungen können ebenfalls als Risikofaktor einer biliären Krankheit genannt werden.

So ist eine Leberzirrhose ein nachgewiesener Risikofaktor einer Pigmentstein- Entstehung [37]. Die Prävalenz liegt bei 30% und ist bei Patienten, mit einem höheren Child- Pugh- Score und höherem Body Mass Index, verbreiteter.

Der Morbus Crohn ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Cholelithiasis assoziiert [103]. Dies scheint aus der Malabsorption der Gallensalze zu resultieren, was zu einer Gallensalzarmut und zu einer hepatischen Sekretion von übermäßig Cholesterin- gesättigter Galle führt. Dadurch wird die Cholesterinstein- Formierung stark begünstigt [155].

Es ist auch möglich, dass Diabetes mellitus mit einer Gallensteinentstehung in Verbindung steht [42]. Allerdings ist diese Aussage durch mögliche Co-Faktoren, wie Alter, Body Mass Index und positive Familienanamnese schwer zu beweisen [135]. Außerdem ist es bisher nicht möglich, eine Cholesterinsteinformierung aufgrund von Diabetes mellitus biologisch zu

erklären. Gesichert ist jedoch, dass der Diabetes mellitus, die Adipositas abdominalis und die Gallensteine durch das metabolische Syndrom in direktem Zusammenhang stehen [44].

Auch die Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt in den letzten Jahren an, sodass auch aus diesem Grund ein Zuwachs an Gallensteinerkrankungen möglich ist [106].

2.5 Bessere diagnostische Aufklärung möglich:

Erst vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass biliärer Sludge und Mikrolithiasis im Zusammenhang mit einer akuten, biliären Pankreatitis stehen [27, 130].

Als Mikrolithiasis versteht man Steine mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm [50]. Biliärer Sludge wird definiert als eine Suspension von Cholesterinmonohydrat- Kristallen, Mucin, Glycoproteinen, Detritus, sowie proteinösem Material innerhalb des Gallensekrets [105].

Mikrolithiasis scheint eher den Ductus cysticus zu passieren als größere Steine und verursacht dann, durch die vorher genannten Mechanismen, eine Ampullenobstruktion [193].

Sludge kann durch eine transkutane Sonographie des Abdomens gesehen werden, ist aber mit Hilfe dieser Diagnostik nicht immer zu entdecken. Hier besteht die Notwendigkeit endosonographischer Methoden. Mit Hilfe der Endosonographie kann, in bis zu 75% der Patienten mit akuter, idiopathischer Pankreatitis, Sludge als Ursache identifiziert werden [63, 132].

So wird heute oft bei Patienten mit rezidivierenden, idiopathischen Pankreatitiden und keinem Steinnachweis in der transkutanen Sonographie, Mikrolithiasis und Sludge durch Endosonographie sowie durch mikroskopische Analyse duodener oder intraductaler Galleproben festgestellt [94, 148, 156]. Die Galleproben müssen mit Hilfe einer Endosonographie oder ERCP gewonnen werden, doch zur Identifizierung von Kristallen besteht die Notwendigkeit zur mikroskopischen Analyse der Galle.

In wenigen Fällen kann auch das Antibiotikum Ceftriaxon für eine Sludge- Produktion mit Mikrolithiasis, verantwortlich gemacht werden. Das Medikament kann zusammen mit der Galle im biliären System einen Sludge- Komplex bilden, wenn die Löslichkeit der Galle überschritten ist. Dabei können auch kleine Steine entstehen [114].

Durch die verstärkte Einführung dieser diagnostischen Methoden können vermehrt idiopathische Fälle einem biliären Ursprung zugeordnet werden, so dass die Zahl der biliären, akuten Pankreatitiden, im Vergleich zu früher wächst.

3 Höhere Fallzahl der akuten Pankreatitis in PROST als erwartet:

Insgesamt wurden in der PROST- Studie 188 Krankenhausaufnahmen aufgrund einer akuten Pankreatitis registriert. Die Erkrankung weist damit eine Inzidenz von 42,8/100,000 Personen/Jahr auf und ist um 117% höher als in der Studie von Lankisch et al. [99] gezeigt werden konnte. Die Zunahme der Inzidenz stimmt mit anderen europäischen Studien überein [84] [112].

Es steht zur Diskussion, ob dieser Anstieg ausschließlich aus einer tatsächlichen Zunahme an Erkrankungen resultiert oder zusätzlich noch andere Faktoren von Bedeutung sind.

So wäre eine weitere Erklärung, dass durch ein vermehrtes Bewusstsein der Krankheit gegenüber, diese seltener übersehen wird. Durch das vermehrte Wissen über die Klinik und Diagnostik der Pankreatitis sowie durch die verbesserte Lehre darüber, ist die akute Pankreatitis inzwischen, bereits bei den Studenten, ein sehr bekanntes Krankheitsbild.

Ebenfalls zu diskutieren ist, ob, durch die flächendeckende Einführung sensitiverer, diagnostischer Methoden im Vergleich zu früheren Jahren, eine Diagnose erleichtert wurde und damit die Anzahl der erkannten Fälle gestiegen ist. Hier sind vor allem die Methoden: CT- Abdomen, Endosonographie, ERCP, MRCP, MRT, mikroskopische Gallenanalyse auf Mikrolithiasis sowie Sphinkter Oddi Manometrie, in den Vordergrund gerückt.

Jedoch wiesen ebenfalls die neuesten Studien, in welchen die Diagnostik nicht mehr variiert wurde, eine Fallzahlerhöhung auf, was auf einen tatsächlichen Zuwachs hindeutet [112] [70] [50].

Ein Anstieg könnte auch durch die heute routinemäßige Testung der Pankreasenzyme aller Patienten entstanden sein, welche sich mit abdominellen Schmerzen in der Notaufnahme präsentieren. Dies kann zu einer Diagnose milderer Verläufe führen, welche ansonsten nicht aufgefallen wären. Die höheren Fallzahlen in den prospektiven Studien, im Vergleich zu den Retrospektiven, unterstützen diese These [78] [26].

Nicht-spezifische Erhöhungen der Pankreasenzyme können in unterschiedlichen abdominellen Krankheitsbildern gesehen werden [75]. Folglich ist es plausibel, dass geringe

Enzymerhöhungen bei Abwesenheit einer anderen, offensichtlichen Ursache, zu einer Überdiagnose der akuten Pankreatitis führen können.

Die weltweit steigende Inzidenz legt allerdings einen realen Anstieg der Fallzahl der akuten Pankreatitis nahe.

4 Aussagekraft der Prädiktoren für die alkoholische/biliäre Ursache:

4.1 Prädiktoren der alkoholischen Genese:

Die unabhängigen Prädiktoren, welche sich in der PROST- Studie als am aussagekräftigsten im Bezug auf eine alkoholische Genese der Pankreatitis erwiesen, waren ein chronischer Alkoholkonsum sowie ein chronischer Nikotinkonsum von über 7,5 Pack years.

Die ethyltoxische Genese ist die in der PROST- Studie am häufigsten vorkommende Ätiologie einer akuten Pankreatitis, allerdings ist die Wechselbeziehung zwischen dem Alkohol und der Pankreatitis noch nicht hinreichend geklärt. Durch den schnellen Verlauf der Erkrankung und die schwierige Zugänglichkeit des pankreatischen Gewebes zur Untersuchung während einer akuten Pankreatitis, sind die pathobiologischen Prozesse schwierig zu erforschen. Die im Moment favorisierte These basiert auf der Annahme, dass die Azinuszellen durch Ethanol zu einer Überstimulation an Cholezystokinin angeregt werden [71]. Dies muss aber noch weiter untersucht werden.

Die Struktur des Pankreas eines Patienten mit einer akuten, ethyltoxischen Pankreatitis weist zu der Struktur eines Patienten mit biliärer Genese Unterschiede auf. Es benötigt einen jahrelangen Alkoholabusus mit entsprechender Pankreasschädigung für das Auftreten einer ethyltoxischen Pankreatitis [167]. Obwohl die Patienten mit biliärer und ethyltoxischer Ätiologie klinisch die gleiche Pankreasfunktion aufweisen, verhält sich die Drüse in einem entzündeten Stadium oft unterschiedlich. So wird die durch Alkohol geschädigte Drüse gerne als ausgebrannt beschrieben [158], da zum Beispiel die Amylase, der am häufigsten verwendete laborchemische Marker in der Pankreatisdiagnostik, typischerweise nicht so hoch steigt, wie dies bei anderen Ätiologien beobachtet wird [170].

Der chronische Alkoholkonsum scheint also ein so präziser Marker zu sein, da, durch den Alkoholabusus Veränderungen in der Drüse stattfinden, die dann eine akute Pankreatitis auslösen. Diese Veränderungen setzen aber chronischen Alkoholkonsum voraus.

Es konnte in unserer Studie, wie auch in anderen Studien, kein hinreichender, laborchemischer Marker zur Feststellung der ethyltoxischen Genese gefunden werden. Die besten Prädiktoren sind anamnestisch zu ermitteln.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Erhöhung des Laborparameters Lipase nicht durch Ethanol beeinträchtigt wird [76]. So kann ein Serum Lipase zu Amylase Quotient gebildet werden, welcher die ethyltoxische von der biliären Genese differenziert [74, 176]. Ein Quotient >5 legt hier den Verdacht eines ethyltoxischen Hintergrundes nah. Nachdem jedoch die Sensitivität dieser Methode $< 50\%$ liegt, kann die Bildung dieses Quotienten nicht als ein zuverlässiger Prädiktor angesehen werden [91, 143].

Der Alkoholkonsum scheint auch einen wichtigen Faktor in der Entwicklung von der akuten zur chronischen Pankreatitis darzustellen [100, 205].

Demnach ist es sehr gut nachzuvollziehen, dass eine aggressive Suchtberatung das Redizivrisiko vermindert und die Progression von einer akuten, ethyltoxischen Pankreatitis zu einer chronischen Erkrankung verlangsamt [142, 207].

Nikotin ist eine der legalen Drogen in Deutschland mit einem sehr hohen Abhängigkeitspotential und einer großen Zahl an Konsumenten. Im Jahr 2000 rauchten 38,9% der männlichen und 30,6% der weiblichen Bevölkerung Deutschlands [95].

Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und akuter, ethyltoxischer Pankreatitis scheint evident und konnte schon in weiteren Studien hervorgehoben werden. So wurde in einer Dänischen Studie mit 17,905 Teilnehmern bewiesen [181], dass eine höhere, kumulative Zigarettendosis zu einem erhöhten Risiko einer akuten Pankreatitis führt, im Vergleich zu Nichtrauchern.

Jüngste Tiermodelle an Ratten geben einen möglichen Einblick in den Zusammenhang von Zigarettenkonsum und Pankreatitis. Ratten, die 12 Wochen lang eine Exposition gegenüber Zigarettenrauch erfuhren, entwickelten erhöhte Serum- Interleukin 6- Level, vermehrten oxidativen Stress sowie vermehrte pankreatische Sequestration von Entzündungszellen und eine duktale Hyperplasie [83]. Chronischer Rauch löst bei den Tieren ebenfalls eine Aktivierung von Entzündungsmediatoren aus, welche pankreatische Acinusstrukturen verletzen [201]. Außerdem initiiert der Rauch eine verstärkte Endothel- Leukozyten- Interaktion mit Folgeschäden [79] und eine gesteigerte, intrazelluläre Kalziumfreisetzung [34]. Die potentiellen klinischen Auswirkungen dieser Entdeckungen müssen noch weiter recherchiert werden.

Rauchen gilt auch als ein unabhängiger Risikofaktor bei der wiederkehrenden, akuten, ethyltoxischen Pankreatitis [158, 167]. Jedoch kann ein Nikotinentzug mit anschließender Karenz das Risiko eines Rezidives schmälern [170].

Da viele Patienten mit Alkoholabusus gleichzeitig eine Raucheranamnese aufweisen, hat dieser Prädiktor ebenfalls eine hohe Relevanz. Entschließen sich die Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt zu einem anschließenden stationärem Entzug, sollte darauf Wert gelegt werden, ebenfalls eine Raucherentwöhnung durchzuführen.

4.2 Prädiktoren der biliären Genese:

Die aussagekräftigsten unabhängigen Prädiktoren die biliäre Genese betreffend, waren in der PROST Studie die Alanin-Aminotransferase ALAT und das Alter der Patienten.

Die Alanin-Aminotransferase ist ein Enzym, welches vor allem im Zytosol der Hepatozyten vorkommt und die Reaktion: L-Alanin + α -Ketoglutarat = Pyruvat + L-Glutamat, katalysiert.

Es ist der sensitivste biochemische Parameter zur Diagnostik einer akuten, biliären Pankreatitis. Dies wurde auch in anderen Studien verifiziert.

Eine Metaanalyse ergab [175], dass ein ALAT- Wert von ≥ 150 IU/dL einen positiven prädiktiven Wert von 95% im Bezug auf eine akute, biliäre Pankreatitis besitzt. Dies bedeutet, dass eine 3- fache Erhöhung des Laborparameters oder mehr fast immer mit Gallensteinen als Ursache der Pankreatitis assoziiert ist.

Allerdings weisen in der Studie von Tenner et al. nur 50% der Patienten mit einer biliären Pankreatitis erhöhte ALAT- Werte auf.

Eine weitere Studie [73] konnte diese Ergebnisse widerspiegeln, zeigte jedoch zusätzlich, dass die erhöhten Serumspiegel von ALAT in den ersten 24 Stunden nach Symptombeginn am aussagekräftigsten sind. Gleichfalls konnte darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Aspartat- Aminotransferase ASAT ebenfalls, im Bezug auf ein biliäres Geschehen als Ursache einer akuten Pankreatitis, eine hohe Aussagekraft besitzt. Der positiv prädiktive Wert von ASAT lag hier bei 89%.

Levy et al. beschrieben in ihrer Studie [110], dass das Alter, das Geschlecht und eine Serumalanin-Aminotransferase- Erhöhung die einzigen prädiktiven Faktoren für eine biliäre Genese einer akuten Pankreatitis sind. Die biliäre Genese wurde hier mittels Endosonographie

verifiziert. Anhand dieser Methoden wurde eine Formel erstellt, welche den biliären Ursprung der Erkrankung abschätzt:

$$1/1 + \exp(4,6967 - 0,0656 \times \text{Alter} + 1,1208 \times \text{Geschlecht} - 0,6909 \times \text{ALT}).$$

Da diese Formel nicht leicht im Kopf zu berechnen ist, erscheint sie jedoch für den alltäglichen Gebrauch in der Diagnostik als nicht hilfreich.

Die Laborparameter Bilirubin und alkalische Phosphatase wurden auch in anderen Studien als nicht hilfreich bei der Entschlüsselung der Ätiologie einer akuten Pankreatitis gewertet [132]. Jedoch sind erhöhte Serumwerte dieser beiden biochemischen Parameter von oberster Priorität bei der Diagnostik zur Präsenz eines Steines im Ductus choledochus.

Als zweiter wesentlicher Prädiktor einer biliären Ätiologie in unserer Studie ist das Alter zu nennen. Dass ein höheres Lebensalter das Risiko der Erkrankung steigert, kristallisierte sich ebenfalls schon in unterschiedlichen Studien heraus [207] [95].

Wie bereits in Punkt 4.2.1 erläutert, bildet sich eine Cholelithiasis vorwiegend im Alter aus, was wiederum das Risiko einer akuten biliären Pankreatitis stark erhöht. Durch die längere Lebensdauer steigt somit auch das Risiko an, eine akute Pankreatitis zu erleiden.

5 Risiko und Nutzen einer verstärkten Diagnostik bei der idiopathischen Pankreatitis:

Es existiert keine übereinstimmende Vereinbarung, was als angemessene Diagnostik angesehen wird, bevor eine Episode einer akuten Pankreatitis als idiopathisch klassifiziert wird. Generell wird eine Pankreatitis dann als idiopathisch bezeichnet, wenn die Anamnese, die klinische Untersuchung, die Laborkontrolle und eine Abdomensonographie keine Ursache ergeben. Die Prävalenz der Erkrankung hängt damit von dem epidemiologischen Hintergrund, den verwendeten Kriterien zur Definition spezifischer Genesen, sowie dem Ausmaß der zur Verfügung stehenden Diagnostik ab.

Jedoch muss die Diagnostik, wie in jeder klinischen Situation, auf den Patienten zugeschnitten sein.

Aufgrund der möglichen Komplikationen aller invasiven Maßnahmen, besonders der ERCP, muss eine genaue Evaluierung des Risikos gegenüber dem Benefit stattfinden.

5.1 Weitere Diagnostikmöglichkeiten bei der idiopathischen Pankreatitis:

Heutzutage sind die Möglichkeiten der Pankreatitidiagnostik vielfältiger geworden.

So ist heute eine CT- Aufnahme mit Kontrastmittel in Deutschland flächendeckend erhältlich. Diese vermag Gallensteine, Tumore, sowie lokale Komplikationen zu identifizieren.

Die Indikation für ein CT bei Aufnahme ist, eine akute Pankreatitis von anderen schweren, intra- abdominellen Erkrankungen, wie einer Perforation, zu unterscheiden, insofern dies klinisch und sonographisch nicht möglich ist.

Es ist eine sehr genaue Methode, eine ödematöse Pankreatitis von einer Nekrotisierenden zu unterscheiden [13]. Weiterhin lassen sich damit Komplikationen erkennen, wie pankreatische Flüssigkeitsansammlungen, Organbeteiligungen, wie ein Milzinfarkt, vaskuläre Begleiterkrankungen sowie gastrointestinale Komplikationen [14, 16, 126].

Auch das MRT ist ein Mittel zur Diagnostik einer akuten Pankreatitis. Es ist noch präziser in der Differenzierung zwischen Nekrosen und Flüssigkeit und ist, wie das CT, eine verlässliche Methode in der Einschätzung des Schweregrades der vorliegenden Pankreatitis.

Außerdem kann es eine Ruptur des Ductus wirsungianus darstellen, welcher zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten kann [168]. Die Studie von Testoni et al. [177] konnte zeigen, dass eine Sekretin- MRCP bei der Erkennung morphologischer Läsionen dieselbe diagnostische Genauigkeit aufweist wie eine ERCP. Es kann also als Alternative dazu genutzt werden, ohne den bei der ERCP möglichen Komplikationen.

Weiterhin konnten, mit Hilfe der Sekretin- MRCP, zurückgehaltene Gallengangssteine sehr genau identifiziert werden [8]. Es stellt eine gute Alternative bei jungen Patienten dar, die keiner Strahlenbelastung ausgesetzt werden sollten. Ausserdem ist es bei Patienten mit Nierenerkrankungen einsetzbar, da hier, im Gegensatz zum CT, das Kontrastmittel Gadolinium verwendet wird, das keine nephrotoxische Wirkung zeigt.

Die Endosonographie wurde schon vor 25 Jahren entwickelt. Sie ermöglicht eine bessere Visualisierung des Pankreas, vor allem im Vergleich zur transabdominellen Sonographie, bei welcher die Darstellung des Organs oft durch Luft überlagert ist.

Als Hauptindikationen dieser Methode werden der Steinnachweis im Ductus choledochus, die Suche von kleinen exo- und endokrinen pankreatischen Tumoren, sowie die Hilfe bei der

Feinnadelaspiration pankreatischer Tumore gesehen [138]. Weiterhin zählt die Endosonographie als eine sehr gute Methode beim Nachweis einer Cholezystolithiasis, Sludge, duktaler Dilatation sowie Ampullenläsionen [199].

Es ist auch eine sehr gute Entscheidungshilfe, ob eine ERCP bei Patienten notwendig ist. Dies ist vor allem bei schwer erkrankten Patienten, Schwangeren oder technisch komplexen Fällen aufgrund schwerer Koagulopathie oder chirurgisch veränderter Anatomie, eine gute Methode.

Ein großer Vorteil der Endosonographie ist auch, dass der Eingriff sehr gut von den Patienten toleriert wird und keine signifikanten Komplikationen entstehen.

Die ERCP ist ebenfalls ein gutes diagnostisches Mittel, um Sludge und Steine im Ductus choledochus sowie ampulläre Tumore zu identifizieren. Der Vorteil der ERCP liegt darin, dass noch in derselben Sitzung therapeutische Maßnahmen ergriffen werden können. Es können Steine des Ductus choledochus sogar bei Patienten entfernt werden, welche einen zu schlechten Allgemeinzustand aufweisen, um für einen größeren, chirurgischen Eingriff in Frage zu kommen.

Während einer ERCP ist es auch möglich, Galleproben aus dem Ductus choledochus zu entnehmen, um diese mikroskopisch auf Kristalle zu untersuchen. Es ist gezeigt worden, dass bis in 80% der Fälle einer unklaren, akuten Pankreatitis mit biliärem Verdacht, Kristalle nachweisbar sind [94]. Die Galleproben können allerdings auch, nach einer stimulierten Gallenblasenkontraktion, aus dem Duodenum gewonnen werden [148, 156].

Mit Hilfe der Sphinkter Oddi Manometrie kann eine Dysfunktion des Sphinkter Oddi festgestellt werden. Diese obstruktive Fehlfunktion führt zu einem erhöhten intraduktalen Druck, welcher eine Rolle in der Pathogenese der Pankreatitis zu spielen scheint [51].

Es wurde eine Sphinkter Hypertension bei 30%- 65% der Patienten mit akuter, idiopathischer Pankreatitis belegt [47]. Diese Untersuchung kann ebenfalls während einer ERCP durchgeführt werden. In einer Studie mit 126 Patienten konnte in 79% der Fälle mit Hilfe von ERCP, Gallenanalyse und Sphinkter Oddi Manometrie die Ursache der akuten Pankreatitis gefunden werden [87]. Zu einem ähnlichen Resultat kamen auch Coyle et al., die mittels ERCP, Sphinkter Manometrie, sowie Endosonographie bei 72 (80%) von 90 Patienten eine Genese ermitteln konnten [40].

Das National Institute of Health der USA sieht eine vergleichbare Sensivität und Spezifität von MRCP, ERCP und Endosonographie bei der Diagnose einer Choledocholithiasis [2].

5.2 Risiken der verschiedenen, diagnostischen Untersuchungen:

Um für jeden Patienten das individuell richtige diagnostische Mittel anzuwenden, sollten auch die möglichen Risiken sowie Kontraindikationen der einzelnen Methoden beachtet werden.

So sollte sorgfältig abgewogen werden, ob die Strahlenbelastung einer CT- Untersuchung wirklich notwendig ist, vor allem, wenn es sich um Patienten jüngerer Alters oder um wiederholte Aufnahmen handelt. Zusätzlich benötigt diese Diagnostik eine intravenöse Kontrastmittelinjektion, um minderperfundierte Areale im Pankreasparenchym zu erkennen. Dieses jodhaltige Kontrastmittel ist nephrotoxisch und stellt somit eine Kontraindikation bei Patienten mit Nierenversagen dar. Außerdem kann es allergische Reaktionen auslösen. Weiterhin wurde anhand von Tiermodellen gezeigt, dass das Kontrastmittel die akute Pankreatitis verschlimmern kann [53, 160], allerdings konnten diese Ergebnisse beim Menschen nicht bestätigt werden [32, 188].

Das MRT stellt eine gute Alternative zu der CT- Untersuchung dar, allerdings ist die Kernspintomographie meist nicht so leicht zugänglich und nicht so schnell zu erhalten. Weiterhin verursacht das MRT höhere Kosten. Auch sind schwer erkrankte oder unkooperative Patienten in dieser relativ zeitintensiven, örtlich abgetrennten Untersuchung nur schlecht zu überwachen und zu therapieren. Weitere Kontraindikationen stellen Herzschrittmacher und andere Metallimplantate, wie cerebrale Aneurysmaclips, dar. Deshalb ist diese diagnostische Methode nicht für alle Patienten geeignet.

Seit der Einführung der Endosonographie traten keine signifikanten Komplikationen auf. Es ist eine sehr sensitive Methode zum Ausschluss einer biliären Genese, es können aber keine Kristalle entdeckt werden. Auch diese Diagnostik ist noch nicht flächendeckend erhältlich und hängt sehr vom individuellen Können des Operateurs ab.

Obwohl die ERCP als therapeutische Methode in der Steinextraktion als Mittel der Wahl gilt, wird von einer Komplikationsrate von 5%-10% nach dem Eingriff berichtet [72, 113]. Die Zahl der Komplikationen ist dabei stark vom individuellen Operateur, der Therapiewahl, sowie von dem Gebrauch präventiver Techniken, wie dem Setzen eines Stents, abhängig.

Als Hauptkomplikationen sind die Post- ERCP- Pankreatitis, Cholangitis, Cholezystitis, Blutungen, Perforationen und cardiopulmonale Komplikationen zu nennen [57]. Todesfälle aufgrund einer ERCP bleiben mit $< 0.5\%$ die Ausnahme und haben meist cardiopulmonale Ursachen [58].

Eine neuere Studie zeigt, dass gleiche Komplikationsraten bei diagnostischen und therapeutischen ERCPs vorliegen [133].

Die Methoden zur Entdeckung der Mikrolithiasis wurden noch nicht standardisiert und die optimalen Labortechniken einer mikroskopischen Galleanalyse nach Kristallen müssen noch besser definiert werden [199].

5.3 Empfehlung zur Anwendung:

Die richtige Diagnostik muss immer auf den individuellen Patienten zugeschnitten sein.

Eine Bildgebung und invasive Untersuchung sollte immer erst nach einer genauen Anamnese, unter Ausschluss von Alkoholabusus, hereditären, oder Medikamenten induzierten Ursachen, kürzlichen, abdominellen Traumata und Systemerkrankungen sowie einer klinischen Untersuchung erfolgen. Weiterhin sollte eine abdominelle Sonographie sowie eine Laborkontrolle erfolgen, bevor weitere Schritte zum Ausschluss einer idiopathischen, akuten Pankreatitis eingeleitet werden.

Ein CT kann prognostische Informationen zur Schwere der Erkrankung liefern und sollte angedacht werden, falls die vorherigen Methoden keine Genese feststellen konnten und keine Kontraindikationen vorliegen. Als Alternative dazu kann auch eine Kernspintomographie von gleichem Nutzen sein.

Der Einsatz der Endosonographie erscheint nach einer zweiten negativen transabdominellen Sonographie sinnvoll. Es ermöglicht, durch die Identifizierung von Gallensteinen und Sludge, die Patienten herauszufiltern, welche am meisten von einer therapeutischen ERCP profitieren. Auch eine gleichzeitige duodenale Galleprobenentnahme zur Kristallanalyse erscheint sinnvoll, vor allem wenn diese Methode weiter ausgereift ist [199].

Die ERCP sollte aufgrund ihres Komplikationsrisikos nur zum Einsatz kommen, wenn eine biliäre Genese oder Sphinkter Oddi Dysfunktion gesichert ist oder stark angenommen wird, da dann in gleicher Sitzung therapiert werden kann. Eine vorhergegangene Endosonographie zur Diagnosestellung erscheint hier sinnvoll [2].

Eine Sphinkter Oddi Manometrie sollte nur bei rezidivierender, akuter Pankreatitis idiopathischer Genese, in speziell versierten Zentren und nach genauer Aufklärung des Patienten, durchgeführt werden. An dieser Stelle kann auch mit dem Patienten über eine genetische Testung, zum Ausschluss einer hereditären Pankreatitis, gesprochen werden [199].

VI ZUSAMMENFASSUNG:

Die akute Pankreatitis ist eine häufig auftretende Erkrankung, zu deren Inzidenz und Genese in Deutschland aber bislang nur eine Studie veröffentlicht wurde. Die Ätiologie ist bei dieser Erkrankung von besonderer Bedeutung, da die zugrunde liegende Ursache therapiert werden muss, um das Rezidivrisiko zu verringern. Die biliäre und ethyltoxische Ätiologie stellen die am häufigsten vorkommenden Genesen dar. Deswegen erscheint es als sinnvoll, geeignete Prädiktoren für diese beiden Genesen zu entwickeln, um eine schnellere Diagnose zu ermöglichen.

Während des Oktoberfestes ist ein starker, temporärer und regionaler Anstieg im Alkoholkonsum zu beobachten. So war ein Ziel dieser Studie, den Einfluss des Oktoberfestes, auf die Inzidenz der akuten, ethyltoxischen Pankreatitis zu erforschen.

Methode:

Das zu beobachtende Gebiet bestand aus der Stadt München und deren Umland, mit ca. 2.970.000, nicht vorselektierten Einwohnern. Von den 31 Krankenhäusern nahmen 27 an der Studie teil, damit wurden über 95% der Akutbetten in diesem Gebiet überwacht. Der Studienzeitraum umfasste das Oktoberfest 2008 und die beiden folgenden Tage. Als die beiden Vergleichzeiträume wurden jeweils 18 Tage direkt vor und nach dem Oktoberfest gewählt. Als Aufnahmekriterium eines Patienten in die Studie zählte ein dreifach erhöhter Lipasewert mit einer entsprechenden Klinik. Während des Krankenhausaufenthaltes füllten die Patienten, zusammen mit den zuvor informierten Studienmitarbeitern, einen Fragebogen aus. Die noch ausstehenden Daten wurden nach Entlassung ergänzt. Nach Studienende wurde ein zweifacher Cross-Check in allen Kliniken durchgeführt, um die Erfassung aller Fälle zu gewährleisten.

Ergebnis:

Insgesamt traten 188 Fälle einer akuten Pankreatitis in den 54 Tagen auf, die Inzidenz betrug 42,8/100.000 Personen/Jahr. Dieses Resultat zeigt eine Erhöhung um 117% im Vergleich zur vorherigen deutschen Studie.

Die Ätiologie war in 36,7% (69/188) ethyltoxisch, in 34,6% (65/188) biliär, in 4,3% (8/188) Medikamenten- induziert, in 3,2% (6/188) post- ERCP, in jeweils 2,7% (5/188) post- operativ und als Begleiterkrankung, in jeweils 1,1% (2/188) aufgrund von Hypertriglyceridämie und Pankreas divisum, sowie in 0,5% (1/188) hereditär. 13,3% (25/188) der Erkrankungen konnten keiner Ätiologie zugeordnet werden. Es zeigte sich innerhalb der drei Beobachtungszeiträume kein signifikanter Unterschied in der Ätiologie.

Als Prädiktoren der ethyltoxischen Genese sind ein chronischer Alkoholkonsum (Cut- off: >20g Alkohol/ Tag; Sensitivität: 73%, Spezifität: 86%; ROC-AUC: 0,866, $p < 0,001$) und ein chronischer Nikotinkonsum über 7,5 pack years (Sensitivität: 80%, Spezifität: 71%; ROC-AUC: 0,755, $p < 0,001$) festgestellt worden.

Für eine biliäre Genese sprechen die Prädiktoren: Alanin- Aminotransferase- Erhöhung (Cut- off: >105U/L; Spezifität: 82%; Sensitivität: 60%; ROC-AUC: 0,733; $p < 0,001$) und höheres Alter (Cut-off >69,5 Jahre; Spezifität: 92%; Sensitivität: 57%; ROC-AUC: 0,759; $p < 0,001$).

Zusammenfassung:

Die akute Pankreatitis ist ein Krankheitsbild, dessen Inzidenz steigend ist. Die häufigste Ursache stellt der Alkoholabusus dar. In dieser Studie zeigte sich kein Anstieg der Fallzahlen durch eine kurzzeitige Erhöhung des Alkoholkonsums, wie während des Oktoberfestes. Die zweithäufigste Genese ist die biliäre, bei welcher ebenfalls eine Zunahme verzeichnet wurde. Die Pathomechanismen der einzelnen Genesen sollten noch genauer erforscht werden, um eine effizientere und schnellere Therapie anbieten zu können, das Rezidivrisiko zu vermindern und die Zahl der schweren Verläufe zu senken.

VII LITERATURVERZEICHNIS

1. Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study, *Scand J Gastroenterol*, 16 (2), (1981), p. 305-12.
2. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy, *NIH Consens State Sci Statements*, 19 (1), (2002), p. 1-26.
3. (GREPCO), T.R.G.f.E.a.P.o.C., The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO), *Hepatology*, 8 (4), (1988), p. 904-6.
4. Acalovschi, M., Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention, *Postgrad Med J*, 77 (906), (2001), p. 221-9.
5. Aerts, R., Penninckx, F., The burden of gallstone disease in Europe, *Aliment Pharmacol Ther*, 18 Suppl 3, (2003), p. 49-53.
6. Aliperti, G., Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 6 (2), (1996), p. 379-407.
7. Ammann, R.W., The natural history of alcoholic chronic pancreatitis, *Intern Med*, 40 (5), (2001), p. 368-75.
8. Arvanitakis, M., Delhaye, M., De Maertelaere, V., Bali, M., Winant, C., Coppens, E., Jeanmart, J., Zalcmann, M., Van Gansbeke, D., Deviere, J., Matos, C., Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis, *Gastroenterology*, 126 (3), (2004), p. 715-23.
9. Attili, A.F., Capocaccia, R., Carulli, N., Festi, D., Roda, E., Barbara, L., Capocaccia, L., Menotti, A., Okolicsanyi, L., Ricci, G., Lalloni, L., Mariotti, S., Sama, C., Scafato, E., Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis, *Hepatology*, 26 (4), (1997), p. 809-18.
10. Ayub, K., Imada, R., Slavin, J., Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis, *Cochrane Database Syst Rev*, (4), (2004), p. CD003630.

11. Baillie, J., Pancreatic pseudocysts (Part I), *Gastrointest Endosc*, 59 (7), (2004), p. 873-9.
12. Baillie, J., Pancreatic pseudocysts (Part II), *Gastrointest Endosc*, 60 (1), (2004), p. 105-13.
13. Balthazar, E.J., Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation, *Radiology*, 223 (3), (2002), p. 603-13.
14. Balthazar, E.J., Fisher, L.A., Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging, *Pancreatology*, 1 (4), (2001), p. 306-13.
15. Balthazar, E.J., Freeny, P.C., Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: is it beneficial or harmful?, *Gastroenterology*, 106 (1), (1994), p. 259-62.
16. Balthazar, E.J., Freeny, P.C., vanSonnenberg, E., Imaging and intervention in acute pancreatitis, *Radiology*, 193 (2), (1994), p. 297-306.
17. Balthazar, E.J., Robinson, D.L., Megibow, A.J., Ranson, J.H., Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis, *Radiology*, 174 (2), (1990), p. 331-6.
18. Banks, P.A., Freeman, M.L., Practice guidelines in acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 101 (10), (2006), p. 2379-400.
19. Barbara, L., Sama, C., Morselli Labate, A.M., Taroni, F., Rusticali, A.G., Festi, D., Sapio, C., Roda, E., Banterle, C., Puci, A., A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study, *Hepatology*, 7 (5), (1987), p. 913-7.
20. Baron, T.H., Thaggard, W.G., Morgan, D.E., Stanley, R.J., Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis, *Gastroenterology*, 111 (3), (1996), p. 755-64.
21. Bateson, M.C., Gallstones and cholecystectomy in modern Britain, *Postgrad Med J*, 76 (901), (2000), p. 700-3.
22. Batiste, M.C., Schaefer, E.J., Diagnosis and management of lipoprotein abnormalities, *Nutr Clin Care*, 5 (3), (2002), p. 115-23.
23. Becker, V., Huber, W., Meining, A., Prinz, C., Umgelter, A., Ludwig, L., Bajbouj, M., Gaa, J., Schmid, R.M., Infected necrosis in severe pancreatitis--combined nonsurgical multi-drainage with directed transabdominal high-volume lavage in critically ill patients, *Pancreatology*, 9 (3), (2009), p. 280-6.

24. Beger, H.G., Rau, B.M., Severe acute pancreatitis: Clinical course and management, *World J Gastroenterol*, 13 (38), (2007), p. 5043-51.
25. Bernard, C., "Leçons de physiologie expérimentale", Bailliere, Paris, 1856, 1st ed, 278.
26. Birgisson, H., Moeller, P.H., Birgisson, S., Thoroddsen, A., Asgeirsson, K.S., Sigurjonsson, S.V., Magnusson, J., [Acute pancreatitis. Prospective study of incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland.], *Laeknabladid*, 90 (3), (2004), p. 211-215.
27. Block, M.A., Priest, R.J., Acute pancreatitis related to grossly minute stones in a radiographically normal gallbladder, *Am J Dig Dis*, 12 (9), (1967), p. 934-8.
28. Bourke, J.B., Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham, 1969-74, *Lancet*, 2 (7942), (1975), p. 967-9.
29. Bradley, E.L., 3rd, A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992, *Arch Surg*, 128 (5), (1993), p. 586-90.
30. Brown, A., Orav, J., Banks, P.A., Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis, *Pancreas*, 20 (4), (2000), p. 367-72.
31. Carballo, F., Martinez de Pancorbo, C., Epidemiological aspects of acute pancreatitis, *Ann Ital Chir*, 66 (2), (1995), p. 155-8.
32. Carmona-Sanchez, R., Uscanga, L., Bezaury-Rivas, P., Robles-Diaz, G., Suazo-Barahona, J., Vargas-Vorackova, F., Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis, *Arch Surg*, 135 (11), (2000), p. 1280-4.
33. Chen, C.Y., Lu, C.L., Huang, Y.S., Tam, T.N., Chao, Y., Chang, F.Y., Lee, S.D., Age is one of the risk factors in developing gallstone disease in Taiwan, *Age Ageing*, 27 (4), (1998), p. 437-41.
34. Chowdhury, P., MacLeod, S., Udupa, K.B., Rayford, P.L., Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: an update, *Exp Biol Med (Maywood)*, 227 (7), (2002), p. 445-54.
35. Chwistek, M., Roberts, I., Amoateng-Adjepong, Y., Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience, *J Clin Gastroenterol*, 33 (1), (2001), p. 41-4.

36. Cirillo, D.J., Wallace, R.B., Rodabough, R.J., Greenland, P., LaCroix, A.Z., Limacher, M.C., Larson, J.C., Effect of estrogen therapy on gallbladder disease, *JAMA*, 293 (3), (2005), p. 330-9.
37. Conte, D., Fraquelli, M., Fornari, F., Lodi, L., Bodini, P., Buscarini, L., Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey, *Arch Intern Med*, 159 (1), (1999), p. 49-52.
38. Corfield, A.P., Cooper, M.J., Williamson, R.C., Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence, *Gut*, 26 (7), (1985), p. 724-9.
39. Cotton, P.B., Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis, *Gut*, 21 (2), (1980), p. 105-14.
40. Coyle, W.J., Pineau, B.C., Tarnasky, P.R., Knapple, W.L., Aabakken, L., Hoffman, B.J., Cunningham, J.T., Hawes, R.H., Cotton, P.B., Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound, *Endoscopy*, 34 (8), (2002), p. 617-23.
41. Cuevas, A., Miquel, J.F., Reyes, M.S., Zanjungo, S., Nervi, F., Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease, *J Am Coll Nutr*, 23 (3), (2004), p. 187-96.
42. De Santis, A., Attili, A.F., Ginanni Corradini, S., Scafato, E., Cantagalli, A., De Luca, C., Pinto, G., Lisi, D., Capocaccia, L., Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample, *Hepatology*, 25 (4), (1997), p. 787-90.
43. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., (2010), Alkoholkonsum in Deutschland 2008, http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2009_health_glance-2009-en, Stand: 16.03. 2011.
44. Diehl, A.K., Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome, *Hepatology*, 31 (2), (2000), p. 528-30.
45. Eland, I.A., Sturkenboom, M.J., Wilson, J.H., Stricker, B.H., Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995, *Scand J Gastroenterol*, 35 (10), (2000), p. 1110-6.
46. Ellis, I., Lerch, M.M., Whitcomb, D.C., Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues, *Pancreatology*, 1 (5), (2001), p. 405-15.

47. Elta, G.H., Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis, *World J Gastroenterol*, 14 (7), (2008), p. 1023-6.
48. Everhart, J.E., Khare, M., Hill, M., Maurer, K.R., Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States, *Gastroenterology*, 117 (3), (1999), p. 632-9.
49. Fagenholz, P.J., Castillo, C.F., Harris, N.S., Pelletier, A.J., Camargo, C.A., Jr., Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003, *Ann Epidemiol*, 17 (7), (2007), p. 491-7.
50. Farinon, A.M., Ricci, G.L., Sianesi, M., Percudani, M., Zanella, E., Physiopathologic role of microlithiasis in gallstone pancreatitis, *Surg Gynecol Obstet*, 164 (3), (1987), p. 252-6.
51. Fazel, A., Geenen, J.E., MoezArdalan, K., Catalano, M.F., Intrapancreatic ductal pressure in sphincter of Oddi dysfunction, *Pancreas*, 30 (4), (2005), p. 359-62.
52. Floyd, A., Pedersen, L., Nielsen, G.L., Thorladius-Ussing, O., Sorensen, H.T., Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000, *Scand J Gastroenterol*, 37 (12), (2002), p. 1461-5.
53. Foitzik, T., Bassi, D.G., Schmidt, J., Lewandrowski, K.B., Fernandez-del Castillo, C., Rattner, D.W., Warshaw, A.L., Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat, *Gastroenterology*, 106 (1), (1994), p. 207-14.
54. Forsmark, C.E., Baillie, J., AGA Institute technical review on acute pancreatitis, *Gastroenterology*, 132 (5), (2007), p. 2022-44.
55. Forsmark, C.E., Grendel, J.H., Complications of acute pancreatitis. In: "Seminars in gastrointestinal disease: diagnosis and treatment of acute and chronic pancreatitis", Sleisenger, M.H., Fordtran, J.S., Cello, J.P., Grendell, J.H., Saunders, 1991, 1st ed, 165- 176.
56. Fortson, M.R., Freedman, S.N., Webster, P.D., 3rd, Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 90 (12), (1995), p. 2134-9.
57. Freeman, M.L., Adverse outcomes of ERCP, *Gastrointest Endosc*, 56 (6 Suppl), (2002), p. S273-82.
58. Freeman, M.L., Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 4 (3), (1994), p. 475-99.

59. Freeny, P.C., Hauptmann, E., Althaus, S.J., Traverso, L.W., Sinanan, M., Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results, *AJR Am J Roentgenol*, 170 (4), (1998), p. 969-75.
60. Frey, C.F., Zhou, H., Harvey, D.J., White, R.H., The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001, *Pancreas*, 33 (4), (2006), p. 336-44.
61. Frossard, J.L., Hadengue, A., [Acute pancreatitis: new physiopathological concepts], *Gastroenterol Clin Biol*, 25 (2), (2001), p. 164-76.
62. Frossard, J.L., Saluja, A., Bhagat, L., Lee, H.S., Bhatia, M., Hofbauer, B., Steer, M.L., The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury, *Gastroenterology*, 116 (3), (1999), p. 694-701.
63. Frossard, J.L., Sosa-Valencia, L., Amouyal, G., Marty, O., Hadengue, A., Amouyal, P., Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis, *Am J Med*, 109 (3), (2000), p. 196-200.
64. Frossard, J.L., Steer, M.L., Pastor, C.M., Acute pancreatitis, *Lancet*, 371 (9607), (2008), p. 143-52.
65. Gardner, T.B., Vege, S.S., Chari, S.T., Petersen, B.T., Topazian, M.D., Clain, J.E., Pearson, R.K., Levy, M.J., Sarr, M.G., Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality, *Pancreatology*, 9 (6), (2009), p. 770-6.
66. Gerloff, A., Singer, M.V., Feick, P., Beer and its non-alcoholic compounds: role in pancreatic exocrine secretion, alcoholic pancreatitis and pancreatic carcinoma, *Int J Environ Res Public Health*, 7 (3), (2010), p. 1093-104.
67. Gerloff, A., Singer, M.V., Feick, P., Beer but not wine, hard liquors, or pure ethanol stimulates amylase secretion of rat pancreatic acinar cells in vitro, *Alcohol Clin Exp Res*, 33 (9), (2009), p. 1545-54.
68. Giggs, J.A., Bourke, J.B., Katschinski, B., The epidemiology of primary acute pancreatitis in Greater Nottingham: 1969-1983, *Soc Sci Med*, 26 (1), (1988), p. 79-89.
69. Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Andren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O., Viste, A., Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity, *Scand J Surg*, 93 (1), (2004), p. 29-33.

70. Goldacre, M.J., Roberts, S.E., Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality, *BMJ*, 328 (7454), (2004), p. 1466-9.
71. Gorelick, F.S., Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell, *Pancreas*, 27 (4), (2003), p. 305-10.
72. Gottlieb, K., Sherman, S., ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 8 (1), (1998), p. 87-114.
73. Grau, F., Almela, P., Aparisi, L., Bautista, D., Pascual, I., Pena, A., Rodrigo, J.M., Usefulness of alanine and aspartate aminotransferases in the diagnosis of microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis, *Int J Pancreatol*, 25 (2), (1999), p. 107-11.
74. Gumaste, V.V., Dave, P.B., Weissman, D., Messer, J., Lipase/amylase ratio. A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis, *Gastroenterology*, 101 (5), (1991), p. 1361-6.
75. Gumaste, V.V., Roditis, N., Mehta, D., Dave, P.B., Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 88 (12), (1993), p. 2051-5.
76. Gwozdz, G.P., Steinberg, W.M., Werner, M., Henry, J.P., Pauley, C., Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays, *Clin Chim Acta*, 187 (3), (1990), p. 243-54.
77. Haber, P.S., Apte, M.V., Applegate, T.L., Norton, I.D., Korsten, M.A., Pirola, R.C., Wilson, J.S., Metabolism of ethanol by rat pancreatic acinar cells, *J Lab Clin Med*, 132 (4), (1998), p. 294-302.
78. Halvorsen, F.A., Ritland, S., Acute pancreatitis in Buskerud County, Norway. Incidence and etiology, *Scand J Gastroenterol*, 31 (4), (1996), p. 411-4.
79. Hartwig, W., Werner, J., Ryschich, E., Mayer, H., Schmidt, J., Gebhard, M.M., Herfarth, C., Klar, E., Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury, *Pancreas*, 21 (3), (2000), p. 272-8.
80. Heinrich, S., Schafer, M., Rousson, V., Clavien, P.A., Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms, *Ann Surg*, 243 (2), (2006), p. 154-68.
81. Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., Vittinghoff, E., Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart

disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *JAMA*, 280 (7), (1998), p. 605-13.

82. Isenmann, R., Runzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., Maier, L., Malfertheiner, P., Goebell, H., Beger, H.G., Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial, *Gastroenterology*, 126 (4), (2004), p. 997-1004.

83. Jianyu, H., Guang, L., Baosen, p., Evidence for cigarette smoke-induced oxidative stress in the rat pancreas, *Inhal Toxicol*, 21 (12), (2009), p. 1007-12.

84. Joergensen, M., Brusgaard, K., Cruger, D.G., Gerdes, A.M., Schaffalitzky de Muckadell, O.B., Incidence, etiology and prognosis of first-time acute pancreatitis in young patients: a population-based cohort study, *Pancreatol*, 10 (4), (2010), p. 453-61.

85. Jorgensen, T., Prevalence of gallstones in a Danish population, *Am J Epidemiol*, 126 (5), (1987), p. 912-21.

86. Jorgensen, T., Jorgensen, L.M., Gallstones and diet in a Danish population, *Scand J Gastroenterol*, 24 (7), (1989), p. 821-6.

87. Kaw, M., Brodmerkel, G.J., Jr., ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis, *Gastrointest Endosc*, 55 (2), (2002), p. 157-62.

88. Keiles, S., Kammesheidt, A., Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis, *Pancreas*, 33 (3), (2006), p. 221-7.

89. Keim, V., Teich, N., Fiedler, F., Hartig, W., Thiele, G., Mossner, J., A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain, *Pancreas*, 16 (1), (1998), p. 45-9.

90. Kemppainen, E.A., Hedstrom, J.I., Puolakkainen, P.A., Sainio, V.S., Haapiainen, R.K., Perhoniemi, V., Osman, S., Kivilaakso, E.O., Stenman, U.H., Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis, *N Engl J Med*, 336 (25), (1997), p. 1788-93.

91. King, L.G., Seelig, C.B., Ranney, J.E., The lipase to amylase ratio in acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 90 (1), (1995), p. 67-9.

92. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., APACHE II: a severity of disease classification system, *Crit Care Med*, 13 (10), (1985), p. 818-29.

93. Knol, J.A., Inman, M.G., Strodel, W.E., Eckhauser, F.E., Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis, *J Surg Res*, 43 (5), (1987), p. 387-92.
94. Kohut, M., Nowak, A., Nowakowska-Dulawa, E., Kaczor, R., Marek, T., The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis, *Gastrointest Endosc*, 54 (1), (2001), p. 37-41.
95. Kraus, L., Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000, *SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice*, 47 (7), (2001), p. 3-85.
96. Kristiansen, L., Gronbaek, M., Becker, U., Tolstrup, J.S., Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study, *Am J Epidemiol*, 168 (8), (2008), p. 932-7.
97. Kume, K., Masamune, A., Takagi, Y., Kikuta, K., Watanabe, T., Satoh, K., Satoh, A., Hirota, M., Hamada, S., Shimosegawa, T., A loss-of-function p.G191R variant in the anionic trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders, *Gut*, 58 (6), (2009), p. 820-4.
98. Lafortune G, d.L.M. (2009) Health at a glance 2009, OECD Indicators. Health at a glance 2009, OECD Indicators, DOI: 10.1787/health_glance-2009-en.
99. Lankisch, P.G., Assmus, C., Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population, *Pancreatology*, 2 (5), (2002), p. 469-77.
100. Lankisch, P.G., Breuer, N., Bruns, A., Weber-Dany, B., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study, *Am J Gastroenterol*, 104 (11), (2009), p. 2797-805; quiz 2806.
101. Lankisch, P.G., Droge, M., Gottesleben, F., Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity, *Gut*, 37 (4), (1995), p. 565-7.
102. Lankisch, P.G., Mahlke, R., Blum, T., Bruns, A., Bruns, D., Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal, *Am J Gastroenterol*, 96 (7), (2001), p. 2081-5.
103. Lapidus, A., Bangstad, M., Astrom, M., Muhrbeck, O., The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease, *Am J Gastroenterol*, 94 (5), (1999), p. 1261-6.

104. Larvin, M., Assessment of clinical severity and prognosis. In: "The pancreas", Beger, H.G., Warshaw, A.L., Buchler, M.W., Carr-Locke, D., Neoptolemus, J.P., Russell, C., Sarr, M.D., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998, 1st ed, 489- 502.
105. Lee, S.P., Nicholls, J.F., Park, H.Z., Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis, *N Engl J Med*, 326 (9), (1992), p. 589-93.
106. Lehmacher, W., (2010), Kompetenzfeld Metabolisches Syndrom II, <http://imsieweb.uni-koeln.de/lehre/kompetenzfelder/metsyn/10-metsyn.pdf>, Stand: 23.01.2011.
107. Leitzmann, M.F., Giovannucci, E.L., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Spiegelman, D., Wing, A.L., Willett, W.C., The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men, *Ann Intern Med*, 128 (6), (1998), p. 417-25.
108. Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Giovannucci, E.L., Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women, *Gastroenterology*, 123 (6), (2002), p. 1823-30.
109. Lerch, M.M., Saluja, A.K., Runzi, M., Dawra, R., Saluja, M., Steer, M.L., Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum, *Gastroenterology*, 104 (3), (1993), p. 853-61.
110. Levy, P., Boruchowicz, A., Hastier, P., Pariente, A., Thevenot, T., Frossard, J.L., Buscail, L., Mauvais, F., Duchmann, J.C., Courrier, A., Bulois, P., Gineston, J.L., Barthet, M., Licht, H., O'Toole, D., Ruszniewski, P., Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients, *Pancreatology*, 5 (4-5), (2005), p. 450-6.
111. Liddle, R.A., Goldstein, R.B., Saxton, J., Gallstone formation during weight-reduction dieting, *Arch Intern Med*, 149 (8), (1989), p. 1750-3.
112. Lindkvist, B., Appelros, S., Manjer, J., Borgstrom, A., Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase?, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2 (9), (2004), p. 831-7.
113. Loperfido, S., Angelini, G., Benedetti, G., Chilovi, F., Costan, F., De Berardinis, F., De Bernardin, M., Ederle, A., Fina, P., Fratton, A., Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study, *Gastrointest Endosc*, 48 (1), (1998), p. 1-10.

114. Lopez, A.J., O'Keefe, P., Morrissey, M., Pickleman, J., Ceftriaxone-induced cholelithiasis, *Ann Intern Med*, 115 (9), (1991), p. 712-4.
115. Marik, P.E., Zaloga, G.P., Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis, *BMJ*, 328 (7453), (2004), p. 1407.
116. Maringhini, A., Ciambra, M., Baccelliere, P., Raimondo, M., Orlando, A., Tine, F., Grasso, R., Randazzo, M.A., Barresi, L., Gullo, D., Musico, M., Pagliaro, L., Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history, *Ann Intern Med*, 119 (2), (1993), p. 116-20.
117. Martinez, J., Sanchez-Paya, J., Palazon, J.M., Aparicio, J.R., Pico, A., Perez-Mateo, M., Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis, *Pancreas*, 19 (1), (1999), p. 15-20.
118. Mayerle, J., Hlouschek, V., Lerch, M.M., Current management of acute pancreatitis, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2 (10), (2005), p. 473-83.
119. McArthur, K.E., Review article: drug-induced pancreatitis, *Aliment Pharmacol Ther*, 10 (1), (1996), p. 23-38.
120. McClave, S.A., Dryden, G.W., Issues of nutritional support for the patient with acute pancreatitis, *Semin Gastrointest Dis*, 13 (3), (2002), p. 154-60.
121. Meier, R., Beglinger, C., Layer, P., Gullo, L., Keim, V., Laugier, R., Friess, H., Schweitzer, M., Macfie, J., ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, *Clin Nutr*, 21 (2), (2002), p. 173-83.
122. Mier, J., Leon, E.L., Castillo, A., Robledo, F., Blanco, R., Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis, *Am J Surg*, 173 (2), (1997), p. 71-5.
123. Miyasaka, K., Ohta, M., Takano, S., Hayashi, H., Higuchi, S., Maruyama, K., Tando, Y., Nakamura, T., Takata, Y., Funakoshi, A., Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis, *Pancreas*, 30 (4), (2005), p. e87-91.
124. Mokdad, A.H., Serdula, M.K., Dietz, W.H., Bowman, B.A., Marks, J.S., Koplan, J.P., The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998, *JAMA*, 282 (16), (1999), p. 1519-22.
125. Mole, D.J., Hall, A., McKeown, D., Garden, O.J., Parks, R.W., Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis, *HPB (Oxford)*, 13 (1), (2011), p. 51-8.

126. Morteale, K.J., Wiesner, W., Intriere, L., Shankar, S., Zou, K.H., Kalantari, B.N., Perez, A., vanSonnenberg, E., Ros, P.R., Banks, P.A., Silverman, S.G., A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome, *AJR Am J Roentgenol*, 183 (5), (2004), p. 1261-5.
127. Munoz-Bongrand, N., Panis, Y., Soyer, P., Riche, F., Laisne, M.J., Boudiaf, M., Valleur, P., Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients, *J Am Coll Surg*, 193 (2), (2001), p. 146-52.
128. Nakamura, Y., Ishikawa, A., Sekiguchi, S., Kuroda, M., Imazeki, H., Higuchi, S., Spirits and gastrectomy increase risk for chronic pancreatitis in Japanese male alcoholics, *Pancreas*, 26 (2), (2003), p. e27-31.
129. Nathens, A.B., Curtis, J.R., Beale, R.J., Cook, D.J., Moreno, R.P., Romand, J.A., Skerrett, S.J., Stapleton, R.D., Ware, L.B., Waldmann, C.S., Executive summary: management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis, *Proc Am Thorac Soc*, 1 (4), (2004), p. 289-90.
130. Negro, P., Flati, G., Flati, D., Porowska, B., Tuscano, D., Carboni, M., Occult gallbladder microlithiasis causing acute recurrent pancreatitis. A report of three cases, *Acta Chir Scand*, 150 (6), (1984), p. 503-6.
131. Ng, W.K., Tarabain, O., Pancreas divisum: a cause of idiopathic acute pancreatitis, *CMAJ*, 180 (9), (2009), p. 949-51.
132. Norton, S.A., Alderson, D., Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis, *Br J Surg*, 87 (12), (2000), p. 1650-5.
133. Ong, T.Z., Khor, J.L., Selamat, D.S., Yeoh, K.G., Ho, K.Y., Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: a tertiary center experience, *World J Gastroenterol*, 11 (33), (2005), p. 5209-12.
134. Opie, E.L., The relation of choledocholithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 12, (1901), p. 19- 21.
135. Pagliarulo, M., Fornari, F., Fraquelli, M., Zoli, M., Giangregorio, F., Grigolon, A., Peracchi, M., Conte, D., Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients, *Dig Liver Dis*, 36 (2), (2004), p. 130-4.
136. Papachristou, G.I., Muddana, V., Yadav, D., O'Connell, M., Sanders, M.K., Slivka, A., Whitcomb, D.C., Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in

predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 105 (2), (2010), p. 435-41; quiz 442.

137. Papachristou, G.I., Whitcomb, D.C., Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis, *Gastroenterol Clin North Am*, 33 (4), (2004), p. 871-90.

138. Papanikolaou, I.S., Karatzas, P.S., Triantafyllou, K., Adler, A., Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010, *World J Gastrointest Endosc*, 2 (10), (2010), p. 335-43.

139. Parenti, D.M., Steinberg, W., Kang, P., Infectious causes of acute pancreatitis, *Pancreas*, 13 (4), (1996), p. 356-71.

140. Pastor, C.M., Matthay, M.A., Frossard, J.L., Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights, *Chest*, 124 (6), (2003), p. 2341-51.

141. Pauls T, F.J., (2002), *Alkohol*.

142. Pelli, H., Lappalainen-Lehto, R., Piironen, A., Sand, J., Nordback, I., Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis, *Scand J Gastroenterol*, 43 (5), (2008), p. 614-21.

143. Pezzilli, R., Billi, P., Miglioli, M., Gullo, L., Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis, *Dig Dis Sci*, 38 (7), (1993), p. 1265-9.

144. Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schuster, T., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R.M., Incidence of acute pancreatitis does not increase during oktoberfest, but is higher than previously described in Germany, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9 (11), (2011), p. 995-1000 e3.

145. Piendl, A., Inhaltsstoffe des Bieres, dargestellt am Beispiel des Pilsener Lagerbieres. In: "Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten", Singer, M.V., Teyssen, S., Springer Verlag, Heidelberg, 2005, 2nd ed, 65–69.

146. Plant, J.C., Percy, I., Bates, T., Gastard, J., de Nercy, Y.H., Incidence of gallbladder disease in Canada, England, and France, *Lancet*, 2 (7823), (1973), p. 249-51.

147. Poch, B., Gansauge, F., Rau, B., Wittel, U., Gansauge, S., Nussler, A.K., Schoenberg, M., Beger, H.G., The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation, *FEBS Lett*, 461 (3), (1999), p. 268-72.

148. Queneau, P.E., Zeeh, S., Lapeyre, V., Thibault, P., Heyd, B., Carayon, P., Miguet, J.P., Feasibility of and interest in combined endoscopic ultrasonography and biliary drainage in unexplained acute biliopancreatic disorders, *Dig Dis Sci*, 47 (9), (2002), p. 2020-4.
149. Ranson, J.H., Pasternack, B.S., Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis, *J Surg Res*, 22 (2), (1977), p. 79-91.
150. Ranson, J.H., Rifkind, K.M., Roses, D.F., Fink, S.D., Eng, K., Spencer, F.C., Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis, *Surg Gynecol Obstet*, 139 (1), (1974), p. 69-81.
151. Raty, S., Sand, J., Alho, H., Nordback, I., Alcoholic, but not biliary, pancreatitis varies seasonally in occurrence, *Scand J Gastroenterol*, 38 (7), (2003), p. 794-7.
152. Romagnuolo, J., Currie, G., Noninvasive vs. selective invasive biliary imaging for acute biliary pancreatitis: an economic evaluation by using decision tree analysis, *Gastrointest Endosc*, 61 (1), (2005), p. 86-97.
153. Runzi, M., Layer, P., Drug-associated pancreatitis: facts and fiction, *Pancreas*, 13 (1), (1996), p. 100-9.
154. Russo, M.W., Wei, J.T., Thiny, M.T., Gangarosa, L.M., Brown, A., Ringel, Y., Shaheen, N.J., Sandler, R.S., Digestive and liver diseases statistics, 2004, *Gastroenterology*, 126 (5), (2004), p. 1448-53.
155. Rutgeerts, P., Ghoo, Y., Vantrappen, G., Fevery, J., Biliary lipid composition in patients with nonoperated Crohn's disease, *Dig Dis Sci*, 31 (1), (1986), p. 27-32.
156. Sahoo, S.K., Tudu, D., Role of duodenal bile crystal analysis in idiopathic pancreatitis, *Trop Gastroenterol*, 22 (4), (2001), p. 205-6.
157. Sandler, R.S., Everhart, J.E., Donowitz, M., Adams, E., Cronin, K., Goodman, C., Gemmen, E., Shah, S., Avdic, A., Rubin, R., The burden of selected digestive diseases in the United States, *Gastroenterology*, 122 (5), (2002), p. 1500-11.
158. Sarles, H., Sarles, J.C., Camatte, R., Muratore, R., Gaini, M., Guien, C., Pastor, J., Le Roy, F., Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis, *Gut*, 6 (6), (1965), p. 545-59.
159. Schmidt, D.N., Apparent risk factors for chronic and acute pancreatitis in Stockholm county. Spirits but not wine and beer, *Int J Pancreatol*, 8 (1), (1991), p. 45-50.

160. Schmidt, J., Hotz, H.G., Foitzik, T., Ryschich, E., Buhr, H.J., Warshaw, A.L., Herfarth, C., Klar, E., Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat, *Ann Surg*, 221 (3), (1995), p. 257-64.
161. Schneider, A., Whitcomb, D.C., Singer, M.V., Animal models in alcoholic pancreatitis--what can we learn?, *Pancreatology*, 2 (3), (2002), p. 189-203.
162. Seifert, H., Wehrmann, T., Schmitt, T., Zeuzem, S., Caspary, W.F., Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis, *Lancet*, 356 (9230), (2000), p. 653-5.
163. Shaffer, E.A., Small, D.M., Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity, *J Clin Invest*, 59 (5), (1977), p. 828-40.
164. Shiffman, M.L., Sugerman, H.J., Kellum, J.M., Brewer, W.H., Moore, E.W., Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity, *Am J Gastroenterol*, 86 (8), (1991), p. 1000-5.
165. Simchuk, E.J., Traverso, L.W., Nukui, Y., Kozarek, R.A., Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis, *Am J Surg*, 179 (5), (2000), p. 352-5.
166. Simon, J.A., Hudes, E.S., Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults, *Am J Public Health*, 88 (8), (1998), p. 1208-12.
167. Smotkin, J., Tenner, S., Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis, *J Clin Gastroenterol*, 34 (4), (2002), p. 459-62.
168. Soto, J.A., Alvarez, O., Munera, F., Yepes, N.L., Sepulveda, M.E., Perez, J.M., Traumatic disruption of the pancreatic duct: diagnosis with MR pancreatography, *AJR Am J Roentgenol*, 176 (1), (2001), p. 175-8.
169. Spanier, B.W., Dijkgraaf, M.G., Bruno, M.J., Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 22 (1), (2008), p. 45-63.
170. Spechler, S.J., Dalton, J.W., Robbins, A.H., Gerzof, S.G., Stern, J.S., Johnson, W.C., Nabseth, D.C., Schimmel, E.M., Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis, *Dig Dis Sci*, 28 (10), (1983), p. 865-9.

171. Statistisches Bundesamt, (2011), Statistische Lebenserwartung, http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9120, Stand: 23.01.2011.
172. Sternby, B., O'Brien, J.F., Zinsmeister, A.R., DiMagno, E.P., What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study, *Mayo Clin Proc*, 71 (12), (1996), p. 1138-44.
173. Suazo-Barahona, J., Carmona-Sanchez, R., Robles-Diaz, G., Milke-Garcia, P., Vargas-Vorackova, F., Uscanga-Dominguez, L., Pelaez-Luna, M., Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 93 (8), (1998), p. 1324-8.
174. Svensson, J.O., Norback, B., Bokey, E.L., Edlund, Y., Changing pattern in aetiology of pancreatitis in an urban Swedish area, *Br J Surg*, 66 (3), (1979), p. 159-61.
175. Tenner, S., Dubner, H., Steinberg, W., Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis, *Am J Gastroenterol*, 89 (10), (1994), p. 1863-6.
176. Tenner, S.M., Steinberg, W., The admission serum lipase:amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 87 (12), (1992), p. 1755-8.
177. Testoni, P.A., Mariani, A., Curioni, S., Zanella, A., Masci, E., MRCP-secretin test-guided management of idiopathic recurrent pancreatitis: long-term outcomes, *Gastrointest Endosc*, 67 (7), (2008), p. 1028-34.
178. Thomson, H.J., Acute pancreatitis in north and north-east Scotland, *J R Coll Surg Edinb*, 30 (2), (1985), p. 104-11.
179. Thomson, S.R., Hendry, W.S., McFarlane, G.A., Davidson, A.I., Epidemiology and outcome of acute pancreatitis, *Br J Surg*, 74 (5), (1987), p. 398-401.
180. Tinto, A., Lloyd, D.A., Kang, J.Y., Majeed, A., Ellis, C., Williamson, R.C., Maxwell, J.D., Acute and chronic pancreatitis--diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000, *Aliment Pharmacol Ther*, 16 (12), (2002), p. 2097-105.
181. Tolstrup, J.S., Kristiansen, L., Becker, U., Gronbaek, M., Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study, *Arch Intern Med*, 169 (6), (2009), p. 603-9.

182. Torgerson, J.S., Lindroos, A.K., Naslund, I., Peltonen, M., Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies, *Am J Gastroenterol*, 98 (5), (2003), p. 1032-41.
183. Toskes, P.P., Hyperlipidemic pancreatitis, *Gastroenterol Clin North Am*, 19 (4), (1990), p. 783-91.
184. Trapnell, J.E., Duncan, E.H., Patterns of incidence in acute pancreatitis, *Br Med J*, 2 (5964), (1975), p. 179-83.
185. Trivedi, C.D., Pitchumoni, C.S., Drug-induced pancreatitis: an update, *J Clin Gastroenterol*, 39 (8), (2005), p. 709-16.
186. Tsai, C.J., Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis?, *Dig Dis Sci*, 43 (10), (1998), p. 2251-4.
187. Tsai, C.J., Leitzmann, M.F., Willett, W.C., Giovannucci, E.L., Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women: the Nurses' Health Study, *Am J Epidemiol*, 160 (1), (2004), p. 11-8.
188. Uhl, W., Roggo, A., Kirschstein, T., Anghelacopoulos, S.E., Gloor, B., Muller, C.A., Malfertheiner, P., Buchler, M.W., Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis, *Pancreas*, 24 (2), (2002), p. 191-7.
189. Uhl, W., Warshaw, A., Imrie, C., Bassi, C., McKay, C.J., Lankisch, P.G., Carter, R., Di Magno, E., Banks, P.A., Whitcomb, D.C., Dervenis, C., Ulrich, C.D., Satake, K., Ghaneh, P., Hartwig, W., Werner, J., McEntee, G., Neoptolemos, J.P., Buchler, M.W., IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis, *Pancreatology*, 2 (6), (2002), p. 565-73.
190. Valdivieso, V., Covarrubias, C., Siegel, F., Cruz, F., Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium, *Hepatology*, 17 (1), (1993), p. 1-4.
191. Vege SS, W.D., Travis AC, Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis, UpToDate, (2011).
192. Vege SS, W.D., Travis AC, Treatment of acute pancreatitis., UpToDate, (2011).
193. Venneman, N.G., Renooij, W., Rehfeld, J.F., VanBerge-Henegouwen, G.P., Go, P.M., Broeders, I.A., van Erpecum, K.J., Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis, *Hepatology*, 41 (4), (2005), p. 738-46.

194. Wang, G.J., Gao, C.F., Wei, D., Wang, C., Ding, S.Q., Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis, *World J Gastroenterol*, 15 (12), (2009), p. 1427-30.
195. Warshaw, A.L., Richter, J.M., Schapiro, R.H., The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum, *Ann Surg*, 198 (4), (1983), p. 443-52.
196. Werner, J., Feuerbach, S., Uhl, W., Buchler, M.W., Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care, *Gut*, 54 (3), (2005), p. 426-36.
197. Whitcomb, D.C., Clinical practice. Acute pancreatitis, *N Engl J Med*, 354 (20), (2006), p. 2142-50.
198. Wiesgen-Pick, A., (2005), Der Verbrauch der verschiedenen alkoholhaltigen Getränke nach Bundesländern 2004, <http://www.bsi-bonn.de/download/der-verbrauch-der-verschiedenen-alkoholhaltigen-getraenke-nach-bundeslaendern-2005.pdf>, Stand: 16.03. 2011.
199. Wilcox, C.M., Varadarajulu, S., Eloubeidi, M., Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review, *Gastrointest Endosc*, 63 (7), (2006), p. 1037-45.
200. Wilmink, T., Frick, T.W., Drug-induced pancreatitis, *Drug Saf*, 14 (6), (1996), p. 406-23.
201. Wittel, U.A., Pandey, K.K., Andrianifahanana, M., Johansson, S.L., Cullen, D.M., Akhter, M.P., Brand, R.E., Prokopczyk, B., Batra, S.K., Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats, *Am J Gastroenterol*, 101 (1), (2006), p. 148-59.
202. Wu, B.U., Johannes, R.S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D.L., Banks, P.A., The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study, *Gut*, 57 (12), (2008), p. 1698-703.
203. Wyllie, F.J., Gunn, A.A., Diagnosis of acute pancreatitis, *J R Coll Surg Edinb*, 24 (6), (1979), p. 363-9.
204. Yadav, D., Agarwal, N., Pitchumoni, C.S., A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol*, 97 (6), (2002), p. 1309-18.
205. Yadav, D., Hawes, R.H., Brand, R.E., Anderson, M.A., Money, M.E., Banks, P.A., Bishop, M.D., Baillie, J., Sherman, S., DiSario, J., Burton, F.R., Gardner, T.B., Amann, S.T., Gelrud, A., Lawrence, C., Elinoff, B., Greer, J.B., O'Connell, M., Barmada, M.M., Slivka, A., Whitcomb, D.C., Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis, *Arch Intern Med*, 169 (11), (2009), p. 1035-45.

206. Yadav, D., Lowenfels, A.B., Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review, *Pancreas*, 33 (4), (2006), p. 323-30.
207. Yadav, D., Whitcomb, D.C., The role of alcohol and smoking in pancreatitis, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7 (3), (2010), p. 131-45.

VIII ANHANG:

1 Fragebogen

1.1 Fragebogen Genesen

PROST 2008 Pancreatitis during Oktoberfest Study

Patientendaten:

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: ____/____/____
Geschlecht: weiblich männlich Größe: ____ cm Gewicht: ____ Kg
Ethnische Zugehörigkeit: _____ Wohnhaft in _____
Aufnahmedatum: ____/____/2008 ____ Uhr
Schmerzbeginn: ____/____/2008 ____ Uhr
Schmerzintensität: kein Schmerz 0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
unerträglich
Erstereignis? ja nein, frühere Episoden: _____
Nikotinkonsum: aktuell: ____ Zigaretten/Tag chronisch: ____ pack years
Verdachtsdiagnose des Patienten: _____
Differentialdiagnosen des Patienten: _____

Eigentherapie: nein ja: _____

Erster Arztkontakt: ____/____/2008 ____ Uhr
Hausarzt Krankenhaus Beweggründe:

Diagnose: _____
Weitere Arztkontakte: _____ ____/____/2008 ____ Uhr

_____/____/2008 ____ Uhr
Beweggründe: _____

Präklinische Diagnostik: _____
Präklinische Befunde: _____

Das Krankheitsbild Bauchspeicheldrüsenentzündung war bekannt ja nein

Halten sie das Krankheitsbild für gefährlich? ja nein

Wussten Sie, dass Sie eine Bauchspeicheldrüse haben? ja nein

Wo liegt die Bauchspeicheldrüse? _____

Was macht die Bauchspeicheldrüse? _____

Gibt es in Ihrer Familie jemand mit Bauchspeicheldrüsenerkrankung? ja nein

Wer? Entzündung? Karzinom? Erstdiagnose?

Gallensteine waren bekannt nein ja, seit ____/____/____

Gallensteine waren symptomatisch nein ja, am ____/____/____

Vorerkrankungen: Diabetes mellitus Typ __ nein ja Erstdiagnose ____/____

Erstdiagnose ____/____
Erstdiagnose ____/____
Erstdiagnose ____/____
Erstdiagnose ____/____

Operationen: _____ Datum: ____/____/____

Datum: ____/____/____
Datum: ____/____/____
Datum: ____/____/____

Dauermedikation: _____

Labor: Lipase _____ mg/dl Kalzium _____ mmol/l
Glukose _____ mg/dl Leukozyten _____ G/l
Hämatokrit _____ mg/dl CRP _____ mg/dl

biliäre Pankreatitis

Klinik: Koliken seit _____ Stunden (Tagen)

rechtsseitiger Oberbauchschmerz

acholischer Stuhl

dunkler Urin

Labor: Bilirubin _____ mg/dl Alk. Phos. _____ mg/dl
γ-GT _____ mg/dl GOT (ASAT) _____ mg/dl
GPT (ALAT) _____ mg/dl

OBS: Cholezystolithiasis Endosonographie: Cholezystolithiasis
 Choledocholithiasis Choledocholithiasis

ERCP: Choledocholithiasis
 Gallengangobstruktion

äthyltoxische Pankreatitis

Anamnese: chronischer Alkoholkonsum:

_____ Bier/Tag _____ Wein/Tag _____ Schnaps/Tag = _____ g
Alkohol/d

Alkoholkonsum der letzten 7 Tage:

_____ Bier/Tag _____ Wein/Tag _____ Schnaps/Tag = _____ g
Alkohol/d

Alkoholexzesse: _____ = _____ g
Alkohol/d

Oktoberfestbesuch nein ja, am ____/____/2008 = _____ g
Alkohol/d

Andere Volksfeste: nein ja, am ____/____/2008 in

Wurden Sie von ihrem Arzt schon mal vor übermäßigem Alkoholkonsum gewarnt?

Labor: Alkohol _____ g/l MCV _____ mg/dl

GOT (ASAT) _____ mg/dl GPT (ALAT) _____ mg/dl

γ-GT _____ mg/dl De-Ritis-Quotient _____

Post-ERCP-Pankreatitis

Datum der ERCP: ____/____/2008

Pankreatits nach Trauma/Operation

Datum des Traumas/der Operation: ____/____/2008

Medikamenteninduzierte Pankreatitis

Azathioprin Dosis: Einnahme seit:

Valproinsäure Dosis Einnahme seit:

Hypertriglyzeridämie Serumtriglyceride _____

Hyperkalzämie Kalzium _____

Mumps Datum der Erstdiagnose: ____/____/____ Titer _____

Genetisch festgestellte Mutation _____

Unklare Genese alle anderen Ursachen ausgeschlossen? ja nein

1.2 Fragebogen Verlauf

PROST 2008 Pancreatitis during Oktoberfest Study

Patientendaten:

Patientennummer: ____/____/____

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum:

____/____/____

Verlauf:

Pankreatitis überlebt: ja nein Sterbedatum: ____/____/2008

Aufnahmedatum: ____/____/2008 Entlassungsdatum: ____/____/2008

Liegedauer: ____ Tage

Ödematöse Pankreatitis: nein ja

Nekrotisierende Pankreatitis: nein ja

Röntgen Abdomen: nein ja Röntgen-Thorax: nein ja

Computertomographie: nein ja Anzahl: ____

Datum: ____/____/____ Datum: ____/____/2008 Datum: ____/____/2008

Pankreasnekrosen: nein ja Pankreaspseudozysten: nein ja

Drainageneinlage: nein ja Anzahl der Drainagen: ____

Datum der Drainageneinlage: Datum: ____/____/2008 Datum: ____/____/2008

Drainageneinlage: sonographiegesteuert CT-gesteuert: endoskopisch:

Antibiotische Therapie: nein ja von ____/____/2008 bis ____/____/2008

Dauer der antibiotischen Therapie: ____ Tage

Antibiotikum: _____

Keimnachweise: _____

Enterale Ernährung ab dem ____ Tag nach Schmerzbeginn

Parenterale Ernährung: nein ja, für ____ Tage

Intensivaufenthalt:

nein ja von ____/____/2008 bis ____/____/2008 **Liegedauer: ____ Tage**

Beatmung: nein ja von ____/____/2008 bis ____/____/2008

Nierenversagen: nein ja

Nierenersatzverfahren: nein ja von ____/____/2008 bis ____/____/2008
= ____ Tage

Kreislaufversagen: nein ja

Katecholamintherapie: nein ja von ____/____/2008 bis ____/____/2008
= ____ Tage

Körpergewicht bei Entlassung: ____ Kg Veränderung zur Aufnahme: +/- ____ Kg

Endoskopische Nekrosenausräumung: nein ja

Chirurgische Interventionen am Pankreas: nein ja, am ____/____/2008

Cholezystektomie: nein ja, am ____/____/2008

geplant: nein ja, am ____/____/____

ERCP: nein ja, am ____/____/2008

Einleitung von Maßnahmen zum Alkoholentzug: nein ambulant stationär

Rehabilitation: nein ja von ____/____/____ bis ____/____/____

Rehabilitationsdauer: ____ Tage

Sonstiges: _____

IX DANKSAGUNG:

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Huber, der diese Arbeit mit großem Engagement betreute und mir viele fachliche Anregungen gegeben hat.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Veit Philipp, der die Arbeit immer tatkräftig unterstützte. Besonders betonen möchte ich, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonders danke ich meinen Kollegen, Sigrid Preinfalk, Frank Hagemes und Sandra Lorenz, durch deren Kooperation die Erfassung aller Daten ermöglicht wurde.

Weiterhin bedanke ich mich bei den beteiligten Kliniken und deren Ansprechpartnern, die eine komplikationslose und sehr angenehme Zusammenarbeit ermöglichten.

Herrn Dipl.-Stat. Tibor Schuster des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikum rechts der Isar danke ich sehr herzlich für die hervorragende Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten.

Und schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich während der ganzen Zeit immer unterstützte. Ihr ist diese Dissertation gewidmet.