

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

***Assoziation des Outcomes von Patienten mit schwerer
akuter Pankreatitis mit Prognosemarkern, -scores, hämodynamischen
Ausgangsparametern und früher zielgerichteter Volumentherapie:
Analyse zur EAGLE - Studie
(Early goal-directed volume resuscitation in acute pancreatitis)***

Katharina E. Kirchmair

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber (schriftliche Beurteilung)
Prof. Dr. Roland M. Schmid (mündliche Prüfung)
2. Priv.-Doz. Dr. Jeannine Bachmann

Die Dissertation wurde am 11.10.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Klassifikation der akuten Pankreatitis.....	1
1.2 Pathophysiologie und Verlaufsform.....	5
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	7
1.4 Epidemiologie.....	9
1.5 Klinik und Diagnostik.....	10
1.6 Prognosemarker.....	13
1.7 Therapie.....	19
1.8 Volumenmanagement und Hämodynamisches Monitoring.....	24
2 Zielsetzung	32
3 Methoden	33
3.1 Patientenkollektiv und Methodik.....	33
3.2 Statistische Methoden.....	36
4 Ergebnisse	37
4.1 Allgemeine Patientencharakteristika.....	37
4.2 Häufigkeiten und Verteilungen.....	38
4.2.1 Ätiologie.....	38
4.2.2 Schmerzdauer.....	40
4.2.3 Laborparameter.....	41
4.2.4 Hämodynamische Ausgangsparameter.....	49
4.2.5 Intraabdomineller Druck und Flüssigkeitsbilanzierung.....	53
4.2.6 Scores.....	55
4.2.6.1 APACHE-II-Score.....	55

4.2.6.2	Ranson-Score	58
4.2.7	Liegezeiten	60
4.3	Analysen zum Outcome	62
4.3.1	Mortalität	62
4.3.1.1	Alter	62
4.3.1.2	Ätiologie	63
4.3.1.3	Schmerzdauer.....	65
4.3.1.4	Laborparameter.....	66
4.3.1.5	Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck.....	69
4.3.1.6	APACHE-II- und Ranson-Score	72
4.3.2	Primärer Endpunkt	73
4.3.3	Organversagen	76
4.3.4	Prädiktion der Mortalität	79
4.3.4.1	Alter und Laborparameter	79
4.3.4.2	Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck.....	87
4.3.4.3	APACHE-II- und Ranson-Score	101
5	Diskussion.....	108
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	109
5.2	Diskussion der Methoden.....	112
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	113
5.3.1	Einschlusskriterien	113
5.3.1.1	Schmerzdauer.....	113
5.3.1.2	APACHE-II-Score.....	113
5.3.2	Patientencharakteristika	114
5.3.3	Ätiologie	115
5.3.4	Liegedauer	116
5.3.5	Mortalität	117

5.3.6	Organversagen	118
5.3.7	Primärer Endpunkt	119
5.3.8	Prädiktion eines schweren Verlaufs	120
5.3.8.1	Scores	120
5.3.8.1.1	APACHE-II-Score	120
5.3.8.1.2	Ranson-Score	122
5.3.8.2	Alter	123
5.3.8.3	Laborparameter	123
5.3.8.3.1	LDH	123
5.3.8.3.2	Hämatokrit	124
5.3.8.3.3	GOT	124
5.3.8.3.4	Bilirubin	125
5.3.8.3.5	Kreatinin	125
5.3.8.3.6	BUN/Harnstoff	126
5.3.8.3.7	Kalzium	127
5.3.8.3.8	CRP	127
5.3.8.3.9	Leukozyten	127
5.3.8.3.10	Glukose	128
5.3.8.4	Hämodynamische Ausgangsparameter	128
5.3.8.4.1	ZVD	129
5.3.8.4.2	GEDVI und EVLWI	130
5.3.8.4.3	SVV und PPV	131
5.3.8.4.4	HI, MAP und CPI	132
5.3.8.5	Intraabdomineller Druck	134
6	Stärken und Schwächen der EAGLE-Studie	136
7	Zusammenfassung	137
8	Literaturverzeichnis	140
9	Danksagung	151
10	Eidesstattliche Erklärung	152

Abkürzungsverzeichnis

AaDO₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ALP	Alkalische Phosphatase
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Akute Pankreatitis
APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area Under the Curve
BD	Blutdruck
BGA	Blutgasanalyse
BISAP	Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
BUN	Blood Urea Nitrogen = Blut-Harnstoff-Stickstoff
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CK	Creatinkinase
CP	Chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EAGLE	Early goal-directed volume resuscitation in severe acute pancreatitis
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EVLW(I)	Extravaskuläres Lungenwasser (Index)
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV(I)	Globales enddiastolisches Volumen (Index)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
HCO₃	Bikarbonat
HI	Herzindex
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	Intra-Abdominal Pressure
IL	Interleukin
ITBV(I)	Intrathorakales Blutvolumen (Index)
KM	Kontrastmittel

LDH	Laktatdehydrogenase
LiDCO®	Lithium Dilutions Cardiac Output
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAP	Mean Arterial Pressure
MARS	Mixed Anti-inflammatory Response Syndrome
MOV	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney-U-Test
OV	Organversagen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PiCCO®	Pulse Contour Cardiac Output - Pulskontur-Herzeitvolumen
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
POP-Score	Pancreatitis Outcome Prediction-Score
PPV	Pulse Pressure Variation
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
SPV	Systolic Pressure Variation
SVV	Stroke Volume Variation
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
TPZ	Thromboplastinzeit
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ZVD	Zentralvenöser Venendruck
ZVK	Zentralvenenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Atlanta-Klassifikation 1992 (Bradley, 1993)	2
Tabelle 2: Revidierte Atlanta-Klassifikation 2012 (Banks et al., 2013).....	3
Tabelle 3: Modifiziertes Marshall Scoring System (Banks et al., 2013)	3
Tabelle 4: "Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity" (Dellinger et al., 2012)	4
Tabelle 5: Definition eines Organversagens nach der "Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity" (Dellinger et al., 2012).....	5
Tabelle 6: Ranson-Score (Ranson, 1974).....	14
Tabelle 7: APACHE-II-Score (Knaus et al., 1985)	16
Tabelle 8: BISAP-Score (Wu et al., 2008).....	17
Tabelle 9: Balthazar-Score (Balthazar et al., 1985; Phillip et al., 2014).....	19
Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie	34
Tabelle 11: Geschlechterabhängige Subgruppenanalyse des Alters (in Jahren) der Patienten bei Studienbeginn und t-Test für unabhängige Stichproben	37
Tabelle 12: Geschlechterabhängige Subgruppenanalyse der Ätiologien der akuten Pankreatitis - * $p < 0,005$	39
Tabelle 13: Schmerzdauer in Stunden (h) bis zum Studieneinschluss	40
Tabelle 14: Laborparameter bei Interventionsbeginn.....	42
Tabelle 15: Hämodynamische Ausgangsparameter bei Interventionsbeginn	49
Tabelle 16: Häufigkeiten von Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung bei Interventionsbeginn	49
Tabelle 17: 12-Stunden-Bilanz und intraabdomineller Druck bei Interventionsbeginn.....	53
Tabelle 18 : Mittelwertvergleich der 12-Stunden-Bilanz [ml] und des intraabdominellen Drucks [mmHg] zu Interventionsbeginn zwischen der PiCCO- und der Standardgruppe (Mann-Whitney-U-Test)	55
Tabelle 19: Charakteristika der erfassten APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss bis zum Ende des Hauptbeobachtungszeitraums	56
Tabelle 20: Charakteristika des Ranson-Scores ab Interventionsbeginn	58
Tabelle 21: Häufigkeit der schweren AP definiert durch eine Ranson-Score-Summe von mind. 3 Punkten nach der Atlanta-Klassifikation 1992 (Bradley, 1993)	58
Tabelle 22: Intensiv- und Krankenhausliegezeiten der Überlebenden.....	60
Tabelle 23: Häufigkeiten der Intensiv-, Krankenhaus-, und 28-Tage-Mortalität.....	62

Tabelle 24: Mittelwertvergleich des Alters in Jahren zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (t-Test)	62
Tabelle 25: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Ätiologien	63
Tabelle 26: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Ätiologien	64
Tabelle 27: Mittelwertvergleich der Schmerzdauer in Stunden bis zum Studieneinschluss zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (Mann-Whitney-U-Test).....	65
Tabelle 28: Mittelwertvergleich der Laborparameter zu Interventionsbeginn zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test).....	67
Tabelle 29: Vergleich der Sterbefälle auf der Intensivstation zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden Laborparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests ..	67
Tabelle 30: Mittelwertvergleich der Laborparameter zu Interventionsbeginn zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test).....	68
Tabelle 31: Vergleich der Sterbefälle innerhalb von 28 Tagen zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden Laborparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests ..	68
Tabelle 32: Mittelwertvergleich der hämodynamischen Ausgangsparameter und des intraabdominellen Drucks (IAP) zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test); 1: n=8, 2: n=4.....	70
Tabelle 33: Vergleich der Sterbefälle auf der Intensivstation zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden hämodynamischen Ausgangsparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests	70
Tabelle 34: Mittelwertvergleich der hämodynamischen Ausgangsparameter und des intraabdominellen Drucks (IAP) zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test); 1: n=8, 2: n=4	71
Tabelle 35: Vergleich der Sterbefälle innerhalb von 28 Tagen zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden hämodynamischen Ausgangsparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests	71
Tabelle 36: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem ZVD und dem intraabdominellen Druck (IAP) bei Interventionsbeginn	71
Tabelle 37: Mittelwertvergleich der APACHE-II- und Ranson-Scores zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test).....	72
Tabelle 38: Mittelwertvergleich der APACHE-II- und Ranson-Scores zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test).....	73
Tabelle 39: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Patienten mit und ohne erreichten primären Endpunkt bezogen auf die Intensivmortalität und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests	74
Tabelle 40: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Patienten mit und ohne erreichten primären Endpunkt bezogen auf die 28-Tage-Mortalität und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests	74

Tabelle 41: Häufigkeiten der organersatzpflichtigen Organversagen (OV) innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn	77
Tabelle 42: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen (OV).....	77
Tabelle 43: Laborparameter und Alter der Patienten bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der Intensivmortalität.....	80
Tabelle 44: Laborparameter und Alter der Patienten bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität.....	80
Tabelle 45: Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck (IAP) bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der Intensivmortalität	88
Tabelle 46: Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck (IAP) bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität	89
Tabelle 47: APACHE-II- und Ranson-Score als Prädiktoren der Intensivmortalität.....	102
Tabelle 48: APACHE-II- und Ranson-Score als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität.....	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biphasischer Verlauf der schweren AP. CARS: "compensatory anti-inflammatory response syndrome"; MARS: "mixed anti-inflammatory response syndrome"; SIRS: "systemic inflammatory response syndrome" (Phillip et al., 2014)	6
Abbildung 2: Länderspezifische Verteilung der biliären (schwarz) und alkoholinduzierten (grau) akuten Pankreatitis (Phillip et al., 2014)	8
Abbildung 3: Methodik der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse (Huber & Rockmann, 2008).....	27
Abbildung 4: An der Thermodilution beteiligte Kompartimente (Huber & Rockmann, 2008) .	28
Abbildung 5: EAGLE-Behandlungsalgorithmus	31
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten bei Studienbeginn	37
Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Patienten	38
Abbildung 8: Verteilung der Ätiologien der akuten Pankreatitis	39
Abbildung 9: Geschlechterabhängiger Vergleich der Ätiologien	40
Abbildung 10: Verteilung der Schmerzdauer in Stunden (h) bis zum Studieneinschluss	41
Abbildung 11: Verteilung der Leukozyten [G/L] zu Interventionsbeginn	42
Abbildung 12: Verteilung des CRP [mg/dl] zu Interventionsbeginn.....	43
Abbildung 13: Verteilung der GOT [U/L] zu Interventionsbeginn	43
Abbildung 14: Verteilung der LDH [U/L] zu Interventionsbeginn.....	44
Abbildung 15: Verteilung des Bilirubins [mg/dl] zu Interventionsbeginn.....	44
Abbildung 16: Verteilung der Glukose [mg/dl] zu Interventionsbeginn.....	45
Abbildung 17: Verteilung des Harnstoffs [mg/dl] zu Interventionsbeginn.....	45
Abbildung 18: Verteilung des BUN [mg/dl] zu Interventionsbeginn.....	46
Abbildung 19: Verteilung des Kreatinins [mg/dl] zu Interventionsbeginn	46
Abbildung 20: Verteilung des Gesamt-Kalziums [mmol/L] zu Interventionsbeginn.....	47
Abbildung 21: Verteilung des Hämatokrits [%] zu Interventionsbeginn.....	47
Abbildung 22: Verteilung des Hämatokrits der Frauen [%] zu Interventionsbeginn	48
Abbildung 23: Verteilung des Hämatokrits der Männer [%] zu Interventionsbeginn	48
Abbildung 24: Verteilung des EVLWI [ml/kg] zu Interventionsbeginn	50
Abbildung 25: Verteilung des GEDVI [ml/m ²] zu Interventionsbeginn.....	50
Abbildung 26: Verteilung des HI [l/(min*m ²)] zu Interventionsbeginn.....	51

Abbildung 27: Verteilung des ZVD [mmHg] zu Interventionsbeginn	51
Abbildung 28: Verteilung der SVV [%] zu Interventionsbeginn	52
Abbildung 29: Verteilung der PPV [%] zu Interventionsbeginn	52
Abbildung 30: Verteilung des CPI [W/m ²] zu Interventionsbeginn	53
Abbildung 31: Verteilung der 12-Stunden-Bilanz [ml] bei Interventionsbeginn	54
Abbildung 32: Verteilung des intraabdominellen Drucks [mmHg] bei Interventionsbeginn	54
Abbildung 33: Verteilung des APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss	56
Abbildung 34: Verteilung des APACHE-II-Scores bei Interventionsbeginn.....	57
Abbildung 35: Gegenüberstellung des APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss und Interventionsbeginn.....	57
Abbildung 36: Verteilung des Ranson-Scores bei Interventionsbeginn	59
Abbildung 37: Verteilung des Ranson-Scores nach 48 Stunden	59
Abbildung 38: Verteilung der Ranson-Score-Summe nach 48 Stunden	60
Abbildung 39: Intensivliegezeit in Tagen bis zur Verlegung auf eine Normalstation.....	61
Abbildung 40: Krankenhausliegezeit in Tagen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ...	61
Abbildung 41: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der verschiedenen Ätiologien	64
Abbildung 42: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der verschiedenen Ätiologien	65
Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung des erreichten und nicht erreichten primären Endpunkts innerhalb des Studienkollektivs	74
Abbildung 44: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Gruppen mit erreichtem und nicht erreichtem primären Endpunkt	75
Abbildung 45: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Gruppen mit erreichtem und nicht erreichtem primären Endpunkt	75
Abbildung 46: Verteilung der auftretenden Organversagen innerhalb von 96 Stunden.....	76
Abbildung 47: Verteilung der einzelnen Organversagen innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn.....	77
Abbildung 48: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen	78
Abbildung 49: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen	78
Abbildung 50: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch GOT (AUC: 0,710; p=0,004), Bilirubin (AUC: 0,652; p=0,036) und LDH (AUC: 0,801; p<0,001).....	81

Abbildung 51: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch Glukose (AUC: 0,400; p=0,148), BUN bzw. Harnstoff (AUC: 0,635; p=0,051) und Kreatinin (AUC: 0,703; p=0,003)	81
Abbildung 52: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch Leukozyten (AUC: 0,505; p=0,942) und CRP (AUC: 0,529; p=0,678)	82
Abbildung 53: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch ein erniedrigtes Gesamt-Kalzium (AUC: 1-0,331=0,669; p=0,015)	82
Abbildung 54: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den Hämatokrit (AUC: 0,477; p=0,740)	83
Abbildung 55: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch das Alter (AUC: 0,593; p=0,178)	83
Abbildung 56: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch GOT (AUC: 0,731; p=0,004), Bilirubin (AUC: 0,658; p=0,046) und LDH (AUC: 0,775; p=0,001)	84
Abbildung 57: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch Glukose (AUC: 0,476; p=0,754), BUN bzw. Harnstoff (AUC: 0,649; p=0,052) und Kreatinin (AUC: 0,735; p=0,002)	84
Abbildung 58: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch Leukozyten (AUC: 0,452; p=0,528) und CRP (AUC: 0,509; p=0,908)	85
Abbildung 59: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch ein erniedrigtes Gesamt-Kalzium (AUC: 1-0,372=0,628; p=0,096)	85
Abbildung 60: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den Hämatokrit (AUC: 0,457; p=0,577)	86
Abbildung 61: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch das Alter (AUC: 0,592; p=0,231)	86
Abbildung 62: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den ZVD (AUC: 0,728; p=0,001)	90
Abbildung 63: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI (AUC: 0,662; p=0,067)	90
Abbildung 64: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den GEDVI (AUC: 1-0,350=0,650 p=0,089)	91
Abbildung 65: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den HI (AUC: 1-0,310=0,690 p=0,028)	91
Abbildung 66: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den MAP (AUC: 1-0,335=0,665 p=0,021)	92
Abbildung 67: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den ZVD geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,813 p<0,001)	92
Abbildung 68: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,733 p=0,009)	93
Abbildung 69: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI geteilt durch den HI (AUC: 0,739 p=0,007)	93

Abbildung 70: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den intraabdominellen Druck (AUC: 0,742 p=0,004).....	94
Abbildung 71: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch die SVV (AUC: 0,857 p=0,275).....	94
Abbildung 72: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den CPI (AUC: 1-0,305=0,695 p=0,028).....	95
Abbildung 73: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den ZVD (AUC: 0,765 p=0,001).....	95
Abbildung 74: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI (AUC: 0,722 p=0,024).....	96
Abbildung 75: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den GEDVI (AUC: 1-0,324=0,676 p=0,074).....	96
Abbildung 76: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den HI (AUC: 1-0,334=0,666 p=0,081).....	97
Abbildung 77: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den MAP (AUC: 1-0,323=0,677 p=0,026).....	97
Abbildung 78: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den ZVD geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,812 p=0,001).....	98
Abbildung 79: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,773 p=0,006).....	98
Abbildung 80: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI geteilt durch den HI (AUC:0,753 p=0,010).....	99
Abbildung 81: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den intraabdominellen Druck (AUC: 0,699 p=0,023).....	99
Abbildung 82: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch die SVV (AUC: 0,750 p=0,317).....	100
Abbildung 83: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch die PPV (AUC: 0,667 p=0,655).....	100
Abbildung 84: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den CPI (AUC: 1-0,284=0,716 p=0,028).....	101
Abbildung 85: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den APACHE-II-Score bei Studieneinschluss (AUC: 0,811; p<0,001) und Interventionsbeginn (AUC: 0,813; p<0,001).....	104
Abbildung 86: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den maximal erreichten APACHE-II-Score ab Studieneinschluss (AUC: 0,938; p<0,001) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,948; p<0,001).....	104
Abbildung 87: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den maximalen Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss (AUC: 0,842; p<0,001) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,874; p<0,001).....	105
Abbildung 88: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den Ranson-Score bei Interventionsbeginn (AUC: 0,689; p=0,025), nach 48 h (AUC: 0,719; p=0,009) und durch die Ranson-Score-Summe nach 48 h (AUC: 0,762; p=0,002).....	105

Abbildung 89: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den APACHE-II-Score bei Studieneinschluss (AUC: 0,804; $p < 0,001$) und Interventionsbeginn (AUC: 0,813; $p < 0,001$).....	106
Abbildung 90: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den maximal erreichten APACHE-II-Score ab Studieneinschluss (AUC: 0,937; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,942; $p < 0,001$).....	106
Abbildung 91: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den maximalen Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss (AUC: 0,803; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,849; $p < 0,001$).....	107
Abbildung 92: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den Ranson-Score bei Interventionsbeginn (AUC: 0,700; $p = 0,049$), nach 48 h (AUC: 0,821; $p = 0,002$) und durch die Ranson-Score-Summe nach 48 h (AUC: 0,850; $p = 0,001$).....	107

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der akuten Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis (AP) handelt es sich um eine primär sterile Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die durch eine Selbstandauung des Organs aufgrund einer vorzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymen im Pankreas entsteht (Whitcomb 2006). Neben einem lokal entzündlichen Prozess kann es zu einer Beteiligung umliegender Gewebe bis hin zu entfernten Organsystemen kommen (Bradley, 1993). Klinisch präsentiert sich die AP als Krankheitsbild von enormer Bandbreite, das von einem kurzen Krankenhausaufenthalt mit rein supportiven medizinischen Maßnahmen bis hin zu einem verlängerten Intensivaufenthalt mit der Behandlung von lokalen und systemischen Komplikationen reicht (Spanier et al., 2008). Aufgrund eines potentiell fulminanten Verlaufs, stellt die AP ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar (Huber & Schmid, 2011a).

Morphologisch ist die AP definiert durch eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse unterschiedlichen Ausmaßes (Lankisch & Buchler, 2000). Hierdurch lassen sich eine interstitiell-ödematöse von einer nekrotisierenden AP abgrenzen (Banks et al., 2013; Lankisch & Buchler, 2000). Vor allem die Entwicklung pankreatischer Nekrosen stellt die Hauptdeterminante für einen schweren Verlauf dar, wodurch die nekrotisierende auch als schwere und die interstitiell-ödematöse auch als leichte AP bezeichnet wird (McKay & Buter, 2003). Den Großteil der akuten Pankreatitiden stellt mit 80 - 85 % die interstitiell-ödematöse bzw. leichte Form dar, welche meist einen milden und selbstlimitierenden Verlauf mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt nimmt (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016; Singh et al., 2011). Neben der Entwicklung eines entzündlichen Ödems mit fokaler oder diffuser Vergrößerung des pankreatischen Gewebes, kann es zur Entwicklung von peripankreatischen Fettgewebnekrosen kommen (Banks et al., 2013; Bradley, 1993). Ca. 15 - 20 % der Patienten entwickeln jedoch eine schwere nekrotisierende AP, die bedingt durch gravierende lokale und systemische Komplikationen mit einer Mortalität von bis zu 42 % einhergeht (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016; Gundling et al., 2006; Harrison et al., 2007; Huber et al., 2017; Lankisch & Buchler, 2000).

Diese ist charakterisiert durch Parenchymnekrosen, Hämorrhagien, sowie peri- und intrapankreatische Fettgewebnekrosen in verschiedenen Ausprägungen (Lankisch & Buchler, 2000). Große Gefahr besteht vor einer Infektion des primär sterilen nekrotischen Gewebes, da dies mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität

einhergeht (Petrov et al., 2010). 1992 wurde die AP im Rahmen der „Atlanta-Klassifikation“ bei Zutreffen verschiedener Kriterien in eine leichte und eine schweren AP eingeteilt (Bradley, 1993; vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Atlanta-Klassifikation 1992 (Bradley, 1993)

Leichte AP	Schwere AP (bei Erfüllung von mind. einem der folgenden Punkte)
Geringe Organdysfunktion	Lokale Komplikationen: Nekrosen, Pseudozysten, Abszess
Komplikationslose Genese	Organversagen: respiratorisch, gastrointestinal, zirkulatorisch, renal
Fehlen der Punkte, die eine schwere AP definieren	systemische Komplikationen: disseminierte intravasale Gerinnung, erniedrigter Calciumspiegel
	Ranson-Score ≥ 3 Punkte
	APACHE-II-Score ≥ 8 Punkte

Eine 2013 veröffentlichte Revision der Atlanta-Klassifikation von 1992 (Banks et al., 2013) brachte anhand klinischer und radiologischer Kriterien einen dritten Schweregrad hervor. Dabei wird die AP in eine leichte, mäßig schwere und schwere Verlaufsform eingeteilt (vgl. Tabelle 2). Hauptdeterminante für die Differenzierung der Schweregrade stellt dabei die Präsenz und die Dauer eines Organversagens (OV) dar, welches als transient (≤ 48 Stunden) oder persistierend (≥ 48 Stunden) definiert wurde. Neben systemischen Komplikationen, definiert als Verschlechterung von präexistenten Komorbiditäten, werden auch lokale Komplikationen anhand von CT-Befunden in die Klassifikation miteinbezogen. Dabei wird bei fehlendem Nekrosenachweis ein „akuter Flüssigkeitsverhalt“, eine sich daraus entwickelnde Pseudozyste, ein „akuter nekrotischer Verhalt“ und eine von reaktivem Gewebe sog. „abgemauerte Nekrose“ („walled-off necrosis“) beschrieben (Banks et al., 2013).

Tabelle 2: Revidierte Atlanta-Klassifikation 2012 (Banks et al., 2013)

	Leichte AP	Mäßig schwere AP	Schwere AP
OV	kein OV	transient $\leq 48h$	persistierend $> 48h$ (singulär oder multipel)
		und /oder	
Komplikationen	keine	lokal oder systemisch	

Für die Definition eines Organversagens wird mithilfe des modifizierten Marshall Scoring Systems das respiratorische, kardiovaskuläre und renale Organsystem beurteilt (vgl. Tabelle 3). Das Erreichen eines Scores von ≥ 2 Punkten definiert die Präsenz eines Organversagens, welches bei mehr als einem betroffenen Organsystem als Multiorganversagen (MOV) bezeichnet wird (Banks et al., 2013; Marshall et al., 1995).

Tabelle 3: Modifiziertes Marshall Scoring System (Banks et al., 2013)

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorisch: PaO ₂ /FiO ₂	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200	≤ 101
Renal*: Serumkreatinin [mg/dl]	< 1,4	1,4 - 1,8	1,9 - 3,6	3,6 - 4,9	> 4,9
Kardiovaskulär**: systolischer BD [mmHg]	> 90	< 90, Ansprechen auf Volumen	< 90, kein Ansprechen auf Volumen	< 90, pH < 7,3	< 90 pH < 7,2

* der Score bei Patienten mit präexistentem chronischen Nierenversagen hängt vom Ausmaß der Verschlechterung der Baselinewerte der Nierenfunktion ab

** ohne Verabreichung von Inotropika

Die „Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity“ berücksichtigt den Aspekt, dass sich einzelne Faktoren hinsichtlich ihrer Prognose gegenseitig beeinflussen können und fasst ein persistierendes Organversagen mit begleitenden infizierten Nekrosen unter einem vierten Schweregrad - der kritischen AP - zusammen (Dellinger et al., 2012; Layer et al., 2013). Basierend auf lokalen und systemischen Faktoren den sog. „Determinanten“, die als in kausaler Beziehung stehend zur Schwere der AP gesehen werden, wird dieses Krankheitsbild in die vier Schweregrade leicht, mäßig schwer, schwer und kritisch eingeteilt (vgl. Tabelle 4) (Dellinger et al., 2012; Layer et al., 2013; Petrov & Windsor, 2012).

Tabelle 4: „Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity“ (Dellinger et al., 2012)

Determinanten	Leichte AP	Mäßig schwere AP	Schwere AP	Kritische AP
Peri-, intra-pankreatische Nekrosen	nein	steril	infiziert	infiziert
	und	und/oder	oder	und
OV	nein	transient (<48h)	persistierend (≥48h)	persistierend (≥48h)

Dellinger et al. (Dellinger et al., 2012) fassten unter den lokalen Determinanten sterile oder infizierte peri- und intrapankreatische Nekrosen zusammen. Zu den systemischen Determinanten wurden das transiente oder das persistierende Organversagen gezählt. Bei der Definition eines Organversagens wird das respiratorische, das kardiovaskuläre und das renale Organsystem beurteilt. Ein Organversagen ist definiert als das Erreichen eines SOFA-Scores (Vincent et al., 1996) von ≥ 2 Punkten oder bei Zutreffen von mindestens einem Kriterium aus Tabelle 5 auf der Basis der schlechtesten Werte innerhalb von 24 Stunden (Dellinger et al., 2012; Layer et al., 2013).

Tabelle 5: Definition eines Organversagens nach der "Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity" (Dellinger et al., 2012)

Organsystem:	Kardiovaskulär	Einsatz von Inotropika notwendig
	Renal	Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl (≥ 171 $\mu\text{mol/L}$)
	Respiratorisch	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (≤ 40 kPa)

1.2 Pathophysiologie und Verlaufsform

Der exakte Mechanismus wie eine AP ausgelöst wird ist bis heute noch unklar (Bhatia et al., 2005). Zur gängigen Meinung zählt die Involvierung einer vorzeitigen Aktivierung des Verdauungsenzyms Trypsin in den Azinuszellen des Pankreas als entscheidender Schritt bei der Entwicklung einer AP (Bhatia et al., 2000; Frossard et al., 2008). Nach dessen Aktivierung werden zahlreiche weitere Enzyme wie Verdauungsenzyme, Elastasen, Phospholipasen, sowie das Komplement- und Kininsystem aktiviert (Banks & Freeman, 2006; Frossard et al., 2008). Daraus resultiert eine Selbstandauung des pankreatischen Gewebes was zur Ödembildung, Gefäßschädigungen, Blutungen und Nekrosenbildung führt (Bhatia et al., 2005). Der zentrale Stellenwert des Trypsins bei der Pathogenese wird durch die Detektion verschiedener Mutationen in den Trypsinogen (inaktive Vorstufe) codierenden Genen im Rahmen der hereditären AP unterstrichen, bei der es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit zahlreichen rezidivierenden AP-Attacken handelt (Gorry et al., 1997; Whitcomb et al., 1996). Als Antwort auf die resultierende Selbstandauung kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit der Produktion und Freisetzung inflammatorischer Mediatoren und vasoaktiven Substanzen wie IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , Histamin, Bradikinin, Endothelin-1 und dem plättchenaktivierenden Faktor (Bhatia et al., 2000; Frossard et al., 2008; Gardner et al., 2008). Der Ansturm dieser Mediatoren führt zu einer gesteigerten vaskulären Permeabilität der Kapillaren des pankreatischen Gewebes, was neben dem Austritt von Entzündungszellen zur Extravasation interstitieller Flüssigkeit und folglich zur Bildung eines entzündlichen Pankreasödems führt (Gardner et al., 2008). Eine transendotheliale Leukozyteninfiltration führt zur Freisetzung weiterer schädlicher Enzyme (Frossard et al., 1999). Des Weiteren fördern eine verminderte Sauerstoffversorgung des Pankreasgewebes und die Bildung freier Sauerstoffradikale den Krankheitsverlauf (Poch et al., 1999). Die exakten Faktoren welche den Schweregrad der AP mitbestimmen sind unklar, aber es wird ein

Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren diskutiert (Banks & Freeman, 2006; Bhatia, 2005). Des Weiteren wird einer gestörten Mikrozirkulation aufgrund eines verminderten Blutflusses und der Formation von Mikrothromben in den Kapillaren des pankreatischen Gewebes eine wichtige Rolle bei der Pathogenese einer nekrotisierenden AP zugesprochen (Gardner et al., 2008).

Insgesamt gestaltet sich der klinische und pathophysiologische Verlauf der schweren AP im Gegensatz zur leichten AP (nach der Atlanta-Klassifikation von 1992 (Bradley, 1993)) als biphasisch (vgl. Abbildung 1; Phillip et al., 2014).

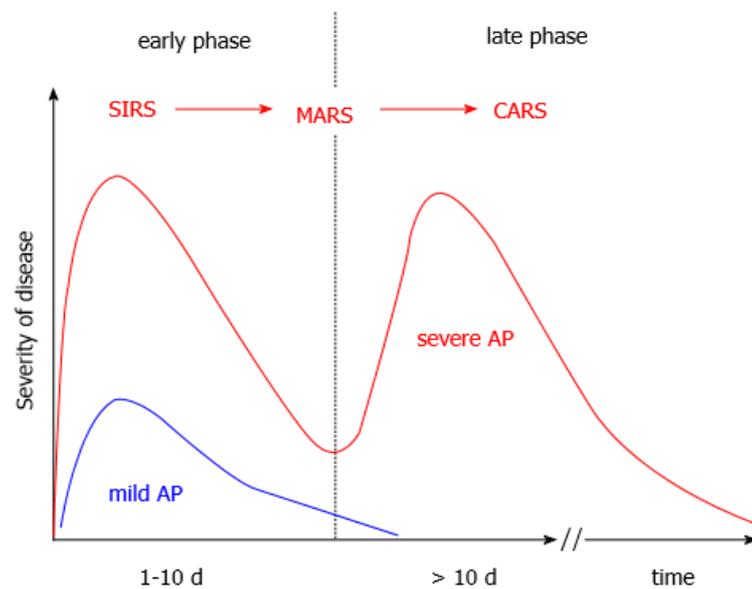


Abbildung 1: Biphasischer Verlauf der schweren AP. CARS: "compensatory anti-inflammatory response syndrome"; MARS: "mixed anti-inflammatory response syndrome"; SIRS: "systemic inflammatory response syndrome" (Phillip et al., 2014)

Während die Entzündung bei einer leichten Verlaufsform lokal begrenzt bleibt und sich meist nach wenigen Tagen zurückbildet, kann sich dieser Prozess in schweren Verläufen über die Organgrenzen hinaus ausbreiten und über die Aktivierung zahlreicher Mediator-Kaskaden zu einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) mit einer Schädigung von entfernten Organen bis hin zum Multiorganversagen und Exitus in der Frühphase führen (Bhatia et al., 2005; Frossard et al., 2008; Huber & Schmid, 2011a; Pastor et al., 2003; Phillip et al., 2014; Singh et al., 2011). Die späte Phase ist hingegen durch eine kompensatorisch herabregulierte Immunabwehr, welche als „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) bezeichnet wird gekennzeichnet und erleichtert pathogenen Keimen die Einwanderung aus dem

Darm und somit die Entwicklung von Infektionen (Phillip et al., 2014). In der Übergangsphase, dem sogenannten „Mixed anti-inflammatory response syndrome“ (MARS) zwischen der Früh- und Spätphase kann meist eine klinischen Besserung beobachtet werden (Phillip et al., 2014). Neben dem zweigipfligen klinischen Verlauf kommt es sowohl in der frühen, als auch in der späten Phase zu einer erhöhten Mortalität (Banks et al., 2013). Während Todesfälle in den ersten zwei Wochen vor allem auf ein frühes Organversagen zurückzuführen sind, werden in der Spätphase septische Komplikationen aufgrund einer sekundären Infektion von pankreatischem und extrapancreatischem Gewebe für einen letalen Verlauf verantwortlich gemacht (Forsmark et al., 2016; van Santvoort et al., 2010; Whitcomb 2006).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Insgesamt kommen zahlreiche Auslöser für eine AP in Frage, wobei das Gallensteinleiden sowie der Alkoholkonsum mit ca. 60 - 80 % den größten Anteil darstellen und andere Auslöser selten, situationsbedingt und Teil anhaltender Kontroversen sind (Forsmark et al., 2016; Gullo et al., 2002; Phillip et al., 2014; Sakorafas & Tsiotou, 2000). Vergleicht man Abbildung 2 präsentiert sich die Verteilung der alkoholinduzierten und biliären Pankreatitis (gallensteininduzierten Pankreatitis) weltweit sehr unterschiedlich (Phillip et al., 2014). Während in Griechenland die biliäre gegenüber der alkoholinduzierten AP mit 71,4 % gegenüber 6,0 % führte, lag in Finnland die alkoholinduzierte mit 79,3 % vor der biliären AP mit 6,3 % (Gullo et al., 2002; Halonen et al., 2000). Als Ursache für solche Variabilitäten werden Unterschiede im Langzeitalkoholkonsum zwischen den Populationen vermutet (Phillip & Huber et al., 2011). Der regionale Unterschied in der Prävalenz von Gallensteinen wird durch die divergente Inzidenz von Adipositas als eigenständiger Risikofaktor erklärt (Lowenfels et al., 2009).

Gullo et al. verdeutlichten, dass im Jahr 2002 der Alkoholkonsum in Deutschland noch vor dem Gallensteinleiden für die vermehrte Anzahl der AP-Fälle verantwortlich war (Gullo et al., 2002). Mit dem Auftreten der alkoholinduzierten AP in 36,7 % und der biliären AP in 34,6 % der AP-Fälle konnte eine jüngere Studie aus München diesen Trend bestätigen (Phillip & Huber et al., 2011).

Wie genau der Alkoholkonsum eine AP induzieren kann ist derzeit noch unklar (Chowdhury & Gupta, 2006). Es wird jedoch vor allem ein schwerer Alkoholkonsum mit ≥ 50 g Alkohol pro Tag über einen Zeitraum von mind. 5 Jahren dafür verantwortlich gemacht (Forsmark et al., 2016; Tenner et al., 2013). Auch während

dem Oktoberfest 2008 konnte in München kein Inzidenzanstieg der alkoholinduzierten AP beobachtet werden, was dafür spricht, dass die Genese vor allem mit einem schweren langwierigen Alkoholkonsum, als einem kurzzeitigen Alkoholexzess assoziiert ist (Phillip et al., 2011).

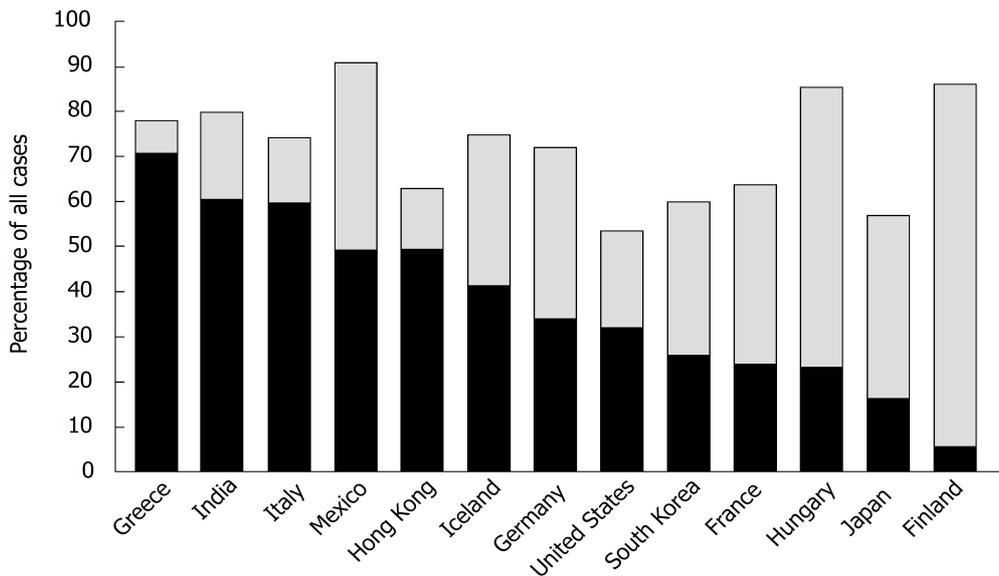


Abbildung 2: Länderspezifische Verteilung der biliären (schwarz) und alkoholinduzierten (grau) akuten Pankreatitis (Phillip et al., 2014)

Ursächlich für die Entwicklung einer biliären Pankreatitis ist die Obstruktion des Gallen- und/oder Pankreasganges durch einen ausgewanderten Gallenstein aus der Gallenblase (Frossard et al., 2008; Wang et al., 2009). Aufgrund des dadurch behinderten Gallenabflusses kann es durch eine Druckerhöhung im Gangsystem zu einer vorzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymen kommen (Frossard et al., 2008; Wang et al., 2009). Da impaktierte Gallensteine mithilfe einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) entfernt und dadurch der weitere Verlauf günstig beeinflusst werden kann, ist die möglichst frühe Identifikation einer biliären AP von großer klinischer Relevanz (Huber & Schmid, 2011a).

Eine häufige und gefürchtete Komplikation einer ERCP stellt die Entwicklung einer Post-ERCP Pankreatitis dar (Badalov et al., 2009). Angaben zur Post-ERCP Pankreatitis variieren mit 3 - 15% aller AP-Fälle (Freeman et al., 2001; Frossard et al., 2008; Phillip et al., 2011). Der genaue Mechanismus wie es zur Auslösung dieser Pankreatitis kommt ist ungeklärt, aber vermutlich von multifaktorieller Natur (Freeman et al., 2001). Neben patientenbezogenen Risikofaktoren wie ein junges Alter, das

weibliche Geschlecht und eine Post-ERCP Pankreatitis in der Vorgeschichte, scheinen auch prozedurbezogene Risikofaktoren wie eine schwierige endoskopische Kaniulation oder die Injektion von Kontrastmittel in den Pankreasgang eine Rolle zu spielen (Badalov et al., 2009; Freeman et al., 2001).

Zu den weiteren und eher selteneren Auslösern einer AP zählen Medikamente, metabolische Ursachen wie eine Hypertriglyceridämie oder Hyperkalzämie, genetische Mutationen (z.B. im SPINK1- oder CFTR Gen), autoimmune Ursachen, Traumata, Infektionen oder die Verlegung des Pankreasganges aufgrund eines Pankreaskarzinoms (Forsmark et al., 2016; Wullstein & Bechstein, 2004). In ca. 10 - 20 % der Fälle findet man jedoch keine Ursache für die Genese und spricht von einer idiopathischen AP (Lankisch et al., 2002a; Whitcomb 2006; Wullstein & Bechstein, 2004). Neben den Primärfaktoren scheinen Cofaktoren wie ein Diabetes mellitus, eine Adipositas und das Rauchen bei der Entwicklung eine unterschätzte Rolle zu spielen (Forsmark et al., 2016; Huber et al., 2017; Yadav & Lowenfels, 2013).

1.4 Epidemiologie

Zahlreiche Studien verzeichneten weltweit eine steigende Inzidenz der AP (Floyd et al., 2002; Frey et al., 2006; Hazra & Gulliford, 2014; Joergensen et al., 2010; Lindkvist et al., 2004; Roberts et al., 2013; Satoh et al., 2011; Spanier et al., 2013; Stimac et al., 2013; Yadav & Lowenfels, 2006). Insgesamt wurde vor allem ein Trend in der Zunahme der biliären Pankreatitis beobachtet (Lindkvist et al., 2004; Yadav & Lowenfels, 2006). Lindkvist et al. führten eine solche Entwicklung auf die weltweite Zunahme von Adipositas zurück (Lindkvist et al., 2004). Neben einem gesteigerten Alkoholkonsum werden auch der Zuwachs von Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankungen und eine verbreiterte Enzymdiagnostik als Ursache für den allgemeinen Inzidenzanstieg diskutiert (Spanier et al., 2008; Yadav & Lowenfels, 2013).

Als eines der häufigsten gastroenterologischen Krankheitsbilder präsentierten sich die Angaben zur Inzidenz der AP sehr variabel und reichten von ca. 10 - 49 Erkrankungsfällen pro 100.000 Personenjahren (Hamada et al., 2014; Hazra & Gulliford, 2014; Roberts et al., 2013; Satoh et al., 2011; Spanier et al., 2013; Stimac et al., 2013; Yadav & Lowenfels, 2006). Eine jüngere Studie aus München gab die Inzidenz der AP in Deutschland mit ca. 43 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr an (Phillip et al., 2011). Dies entspricht mehr als einer Verdoppelung innerhalb von 20 Jahren bezogen auf eine ältere Studie aus Lüneburg aus dem Jahr 2002 (Lankisch et al., 2002a). Ursächlich für die variablen Inzidenzen werden unter anderem region-

und länderspezifische Unterschiede in der Prävalenz von Risikofaktoren, wie einem unterschiedlichem Alkoholkonsum angesehen (Yadav & Lowenfels, 2006). Als weitere Gründe werden die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationskriterien zur Diagnosestellung und Variabilitäten in der Präzision der Datenlage aufgezählt (Spanier et al., 2008).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter von Frauen und Männern lag laut einer japanischen Studie bei 65,5 und 58,5 Jahren (Hamada et al., 2014). Wobei an einer biliären AP häufiger das weibliche und an einer alkoholinduzierten AP häufiger das männliche Geschlecht erkrankten (Hamada et al., 2014; Lowenfels et al., 2009; Satoh et al., 2011; Yadav & Lowenfels, 2013).

Die allgemeine Mortalität der AP wird mit ca. 1 - 5 % beziffert (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016; Peery et al., 2012; Satoh et al., 2011). Die Mortalität der leichten, interstitiell-ödematösen AP von ca. 1 - 3 % scheint dabei stark mit den jeweiligen Komorbiditäten assoziiert zu sein (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016; Huber et al., 2017; Singh et al., 2011). Die schwere, nekrotisierende AP geht wiederum mit einer beträchtlichen Mortalität von 30 - 42 % einher (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016; Huber et al., 2017). Die größte Morbidität und Mortalität wurde bei Patienten mit gleichzeitig vorliegendem persistierenden Organversagen und infizierten Nekrosen beobachtet (Petrov et al., 2010). Des Weiteren wird vor allem mit fortschreitendem Alter ein Anstieg der Mortalität verzeichnet (Floyd et al., 2002; Satoh et al., 2011; Spanier et al., 2013; Yadav & Lowenfels, 2006; Yadav & Lowenfels, 2013).

Im Gegensatz zur Inzidenz der AP konnte innerhalb der letzten Jahrzehnte jedoch eine Abnahme der Letalität verzeichnet werden (Spanier et al., 2008; Yadav & Lowenfels, 2006). Diese Entwicklung wird auf eine verbesserte intensivmedizinische Betreuung und auf eine frühere Detektion und Behandlung von schweren Verläufen und deren Komplikationen zurückgeführt (Yadav & Lowenfels, 2006).

1.5 Klinik und Diagnostik

Als pathognomonisches Leitsymptom der AP gilt ein heftiger epigastrischer Schmerz mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken (Huber & Schmid, 2011a). Nicht selten beginnt dieser im Anschluss an eine reichliche Mahlzeit oder einen Alkoholexzess (Lankisch & Buchler, 2000). Der Schmerz wird als schwer, dumpf und lang anhaltend beschrieben und führt häufig zu einer stationären Krankenhausaufnahme (Phillip et

al., 2013; Phillip et al., 2014). Der Beginn der Schmerzsymptomatik ist aufgrund seiner Intensität meist exakt erinnerlich und erreicht innerhalb von ca. 20 Minuten sein Maximum (Huber & Schmid, 2011a). Häufig begleitende Symptome sind Erbrechen, Fieber, ein paralytischer (Sub-)Ileus, eine Tachykardie und eine Vigilanzstörung (Huber & Schmid, 2011a). Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich meist das charakteristische Bild eines „Gummibauches“ - eine aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas nur mäßige Anspannung der Bauchdecke (Huber & Schmid, 2011b). Bräunlich-grüne bis livide Verfärbungen der Nabel- (Cullen-Zeichen) und Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) können aufgrund von Ekchymosen als prognostisch ungünstiges „Pankreatitis-Hautzeichen“ entstehen (Frossard et al., 2008; Huber & Schmid, 2011a; Lankisch & Buchler, 2000).

Während einer AP werden von den Azinuszellen die Enzyme Amylase und Lipase freigesetzt und führen zu erhöhten Konzentrationen im Serum (Matull et al., 2006). Zur Diagnosesicherung ist die Serum-Lipase der Serum-Amylase bei dreifacher Erhöhung über der Norm an Sensitivität und Spezifität mit jeweils 82-100% überlegen, da die Amylase bei ähnlicher Sensitivität eine geringere Spezifität aufweist (Huber & Schmid, 2011a). Die Schwere der AP ist wiederum unabhängig von der Höhe der Serum-Lipase bzw. -Amylase (Lankisch et al., 1999).

Um die Diagnose einer AP stellen zu können wird die Erfüllung zwei der folgenden drei Kriterien gefordert:

- (1) Bauchschmerzen, die mit dem klinischen Bild einer AP vereinbar sind
- (2) eine Erhöhung der Lipase- oder Amylaseaktivität im Serum über das Dreifache der Norm
- (3) charakteristische bildgebende Befunde einer AP im Rahmen einer kontrastmittelgestützten CT-, MRT- oder transabdominalen Ultraschalluntersuchung (Banks et al., 2013; Tenner et al., 2013; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Wu & Banks, 2013; Yokoe et al., 2015).

Aufgrund therapeutischer Konsequenzen mittels endoskopischer Steinextraktion ist besonders der Nachweis einer biliären AP relevant (Layer et al., 2001). Zur Detektion werden neben anamnestischen Informationen die Cholestase-Parameter: alkalische Phosphatase (ALP), Bilirubin und γ GT, sowie die Transaminasen GOT, und GPT herangezogen (Huber & Schmid, 2011a). Zusätzlich zu den Laborparametern wird die transabdominale Sonografie zum Nachweis bzw. Ausschluss einer biliären Genese als Goldstandard angesehen (Wullstein & Bechstein, 2004). Aufgrund der hohen Prävalenz einer biliären Genese empfehlen aktuelle Leitlinien bei allen AP-

Fällen die Durchführung einer transabdominalen Sonografie (Tenner et al., 2013). Aufgrund des häufig begleitenden paralytischen (Sub-)Ileus wird die sonografische Beurteilung des Pankreas meist jedoch erschwert (Wullstein & Bechstein, 2004). Auch ein fehlender Steinnachweis schließt eine biliäre AP jedoch nicht sicher aus, da der ursächliche Stein bereits abgegangen sein kann oder Mikrolithen aufgrund ihrer Größe (< 3mm) der Bildgebung entgehen können (Layer et al., 2001). So wird bei einer negativen Sonografie die Durchführung einer Endosonografie und einer Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) empfohlen (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Dies sollte einer diagnostischen ERCP aufgrund des Risikos der Auslösung einer Post-ERCP Pankreatitis vorgezogen werden (Tenner et al., 2013).

Goldstandard zur Beurteilung des Schweregrades, der Detektion von lokalen Komplikationen und pankreatischen Nekrosen stellt die kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung dar (Balthazar, 2002). Aufgrund der besseren Differenzierung von nekrotischen und ischämischen Arealen sollte diese jedoch erst einige Tage nach der Krankenhausaufnahme erfolgen (Balthazar, 2002). Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe wird als bildgebendes Verfahren eine MRT-Untersuchung empfohlen (Arvanitakis et al., 2004). Nachfolgende CT- oder MRT-Untersuchungen sind indiziert, wenn invasive Maßnahmen in Betracht gezogen werden oder der Patient sich klinisch nicht verbessert bzw. verschlechtert (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Bei ca. 30 - 70 % Prozent der nekrotisierenden AP-Fälle kommt es während der ersten 3 Wochen zur sekundären Infektion des nekrotischen Gewebes (Frossard et al., 2008; van Santvoort et al., 2011). Dies muss bei zunehmenden abdominellen Schmerzen, der Entwicklung von Fieber und einer Leukozytose in Betracht gezogen werden (Forsmark et al., 2016). Zur Diagnosestellung kann neben den klinischen Zeichen ein bildgebender Nachweis von Gasansammlungen im nekrotischen Gewebe herangezogen werden (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Im Zweifelsfall kann eine Feinnadelaspiration zur Materialgewinnung und Diagnosesicherung durchgeführt werden (Banks et al., 2013).

Bereits bei Verdacht auf einen schweren Verlauf der AP sollten die Patienten auf eine Intensivstation in ein Zentrum mit spezieller Erfahrung und den nötigen apparativen Möglichkeiten verlegt werden und mindestens einmal täglich eine klinische Untersuchung und die Kontrolle folgender Parameter: Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß/Albumin, TPZ, PTT, Blutzucker, LDH, CRP und arterieller pO₂ erhalten (Rünzi et al., 2000).

1.6 Prognosemarker

Für den Kliniker ist es von Bedeutung, dass bereits zu Erkrankungsbeginn innerhalb von 96 Stunden feststeht, ob eine schwere nekrotisierende oder leichte interstitiell-ödematöse AP vorliegt (Lankisch & Buchler, 2000). Bei einem Teil der zu Beginn universal vorliegenden interstitiell-ödematösen Pankreatitiden kommt es im Verlauf durch die Ausbildung von Nekrosen zur Umwandlung in eine nekrotisierende AP mit einer beträchtlichen klinischen Verschlechterung (Lankisch & Buchler, 2000). Das bedeutet: Wenn die Diagnose einer AP erstmal gestellt ist, ist die frühzeitige Erfassung des Schweregrades von großer Bedeutung, da dies Einfluss auf die nachfolgenden Behandlungs- und Überwachungskonsequenzen hat (Keim, 2012; Layer et al., 2001). Dies ist besonders für die schwere AP von Belang, da sie eine sofortige intensivmedizinische Überwachung und Therapie erfordert (Huber et al., 2014b). Vor dem Jahr 1970 stellte die klinische Beurteilung des Patienten die einzige Möglichkeit dar, den weiteren Verlauf einer AP zu evaluieren (Triester & Kowdley, 2002). Erfahrene Untersucher konnten dadurch jedoch lediglich 39 % der schweren Verläufe identifizieren (McMahon et al., 1980). Fehlen eindeutige klinische Zeichen wie ein schlechter Allgemeinzustand oder ein begleitendes Nierenversagen, bei denen ein schwerer Verlauf wahrscheinlich ist, versucht man anhand von verschiedenen Ansätzen den Schweregrad der AP abzuschätzen (Keim, 2012). Dabei wurden eine Vielzahl von Prädiktoren wie klinische Faktoren, laborchemische Marker und verschiedene Scoring-Systeme erarbeitet (Forsmark et al., 2016).

Zu den klinischen Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren komplikationsreichen und letalen Verlauf einhergehen, zählen ein erhöhtes Alter (≥ 60 Jahre), Komorbiditäten wie Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, chronisches Nieren- oder Leberversagen sowie ein chronischer Alkoholkonsum und eine Adipositas (Forsmark et al., 2016; Wu & Banks, 2013). Des Weiteren gilt ein SIRS, welches 48 Stunden oder mehr nach Beginn der Symptomatik besteht als indikativ für eine schlechte Prognose (Forsmark et al., 2016). Auch die Zeit von Schmerzbeginn bis zur Erstvorstellung beim Arzt ist von prognostischer Bedeutung, da sich Patienten mit schwerer AP signifikant häufiger innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schmerzbeginn vorstellten, als jene mit einer leichten AP (Phillip et al., 2013).

Zu den einzelnen Laborparametern, die zur Prädiktion einer schweren AP Verwendung finden zählt unter anderem ein erhöhter Serumglukosespiegel (Huber & Schmid, 2010). Im Rahmen einer „*functio laesa*“ deutet eine Hyperglykämie als

klassisches Entzündungszeichen auf die Zerstörung der endokrinen Zellen im Pankreas hin (Huber & Schmid, 2010). Als Bestandteil der Ranson-Kriterien (vgl. Tabelle 6) wird eine Hyperglykämie mit ≥ 200 mg/dl als prognostisch ungünstig gewertet (Ranson, 1974). Ein Volumenmangel, wie er im Rahmen einer AP häufig auftritt, kann aufgrund einer Hypoperfusion zu einer gestörten Mikrozirkulation im pankreatischen Gewebe führen, was wiederum Einfluss auf den Schweregrad der AP nimmt (Gardner et al., 2008). So findet ein erhöhter Hämatokrit als Indikator für einen Volumenmangel Anwendung als Marker für einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf (Brown et al., 2000; Phillip et al., 2014). Ebenso wie die Erhöhung des Serumharnstoffs bzw. BUNs (Abk. engl. „blood urea nitrogen“ für Blut-Harnstoff-Stickstoff) als Zeichen eines Volumenmangels, einer eingeschränkten Nierenfunktion und Malnutrition (Huber et al., 2014a). Auch ein gesteigertes Serumkreatinin, sowie eine erniedrigte GFR wurden als Prädiktoren für pankreatische Nekrosen identifiziert (Phillip et al., 2014). Zusätzlich finden Parameter zur Detektion eines entzündlichen Prozess als Prognosemarker Anwendung (Phillip et al., 2014). Neben zahlreichen Entzündungsmarkern wie IL-6, IL-1, TNF- α , der Leukozytenelastase und Phospholipase-A2, welche zum Teil gleichwertig in ihrer prognostischen Wertigkeit, aber ohne Beweis für einen diagnostischen Zugewinn sind, gilt die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) als laborchemischer Goldstandard (Huber et al., 2014a). Bei einem CRP ≥ 150 mg/L wird von einer schweren AP im Verlauf ausgegangen (Dervenis et al., 1999). Des Weiteren werden die Hypokalzämie und eine erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) diskutiert (Blamey et al., 1984).

Tabelle 6: Ranson-Score (Ranson, 1974)

Erstuntersuchung		Nach 48 Stunden		Punkte
Alter	> 55 Jahre	Volumendefizit	> 6 l	1
Leukozyten	> 16 G/l	Anstieg des BUN	> 5 mg/dl	1
GOT	> 250 U/l	Basendefizit	> 4 mmol/l	1
LDH	> 350 U/l	PaO ₂	< 60 mmHg	1
Serumglukose	> 200 mg/dl	Serumkalzium	< 2 mmol/l	1
		Abfall des Hämatokrit	> 10 %	1

Im Rahmen der Prognostik werden zudem klinische und laborchemische Parameter zu zahlreichen Scoring-Systemen zusammengefasst. Der mittlerweile über 40 Jahre

alte Ranson-Score errechnet sich aus 5 Parametern bei Krankenhausaufnahme und 6 weiteren nach 48 Stunden (vgl. Tabelle 6) (Ranson, 1974). Bei einem Ranson-Score von mindestens 3 Punkten wird nach der Atlanta-Klassifikation von 1992 von einer schweren AP ausgegangen (Bradley, 1993). 1978 modifizierten Imrie et al. den Ranson-Score zum Imrie- bzw. Glasgow-Score (Imrie et al., 1978).

Tabelle 7: APACHE-II-Score (Knaus et al., 1985)

Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rektal [°C]	≥ 41 ≤ 29,9	39 – 40,9 30 – 31,9	32 – 33,9	38,5 – 38,9 34 – 35,9	36 – 38,4
MAP [mmHg]	≥ 160 ≤ 49	130 – 159	110 – 129 50 – 69		70 – 109
Herzfrequenz [/min]	≥ 180 ≤ 39	140 – 179 40 – 54	110 – 139 55 – 69		70 – 109
Atemfrequenz [/min]	≥ 50 ≤ 5	35 – 49	6 – 9	25 – 34 10 – 11	12 – 24
Oxygenierung Falls $FiO_2 \geq 0,5$: $AaDO_2$ [mmHg] Falls $FiO_2 < 0,5$: PaO_2 [mmHg]	≥ 500 < 55	350 – 499 55 – 60	200 – 349	61 – 70	< 200 > 70
Arterieller pH (BGA) <i>oder</i> HCO₃ venös [mmol/l]	≥ 7,7 < 7,15 ≥ 52 < 15	7,6 – 7,69 7,15 – 7,24 41 – 51,9 15 – 17,9	7,25 – 7,32 18 – 21,9	7,5 – 7,59 32 – 40,9	7,33 – 7,49 22 – 31,9
Serumnatrium [mmol/l]	> 180 < 110	160 – 179 111 – 119	155 – 159 120 – 129	150 – 154	130 – 149
Serumkalium [mmol/l]	≥ 7 < 2,5	6 – 6,9	2,5 – 2,9	5,5 – 5,9 3 – 3,4	3,5 – 5,4
Serumkreatinin [mg/dl]	≥ 3,5	2,0 – 3,4	1,5 – 1,9 < 0,6		0,6 – 1,4
Hämatokrit [%]	≥ 60 < 20		50 – 59,9 20 – 29,9	46 – 49,9	30 – 45,9
Leukozyten [/nl]	≥ 40 < 1		20 – 39,9 1 – 2,9	15 – 19,9	3 – 14,9
GCS-Punkte:	15 – GCS				
Alter	< 44 45 – 54 55 – 64 65 – 74 > 75		0 Punkte 2 Punkte 3 Punkte 5 Punkte 6 Punkte		
Chronic Health Score:	Einmalig 5 Punkte bei chronischem Organversagen: - Leberzirrhose - NYHA IV - Schwere COPD - Chronische Dialyse - Immunsuppression				

Beim APACHE-II-Score („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score“) handelt es sich um einen unspezifischen intensivmedizinischen Score bei dem 12 Akutparameter mit Alterspunkten und Punkten für chronische Vorerkrankungen verrechnet werden (vgl. Tabelle 7) (Knaus et al., 1985). Je nach Abweichung von der Norm werden für die Akutparameter bis zu vier und für das Alter bis zu sechs Punkte vergeben (Knaus et al., 1985). Als Ausnahme gilt das akute Nierenversagen, für welches acht Punkte vergeben werden (Huber et al., 2014a). Ein erreichter APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten wird nach der Atlanta-Klassifikation 1992 als schwere AP definiert (Bradley, 1993). Toh et al. fügten dem APACHE-II-Score den BMI der Patienten als weiteren prognostischen Parameter hinzu und erarbeiteten den sog. Apache-II-O-Score („Obesity“) (Johnson et al.).

Der HAPScore („Harmless Acute Pancreatitis-Score“) (Lankisch et al., 2009) wurde entwickelt um Patienten mit einer leichten AP, die ambulant behandelt werden können, zu identifizieren. Bei fehlendem Loslassschmerz bzw. Abwehrspannung, einem normalen Serumkreatinin und -hämatokrit wird von einem milden Verlauf ausgegangen (Lankisch et al., 2009).

Tabelle 8: BISAP-Score (Wu et al., 2008)

BISAP-SCORE:	
BUN	>25 mg/dl
Impaired mental status:	gestörter Bewusstseinsstatus (z.B. Koma, Desorientiertheit)
SIRS	≥ 2 der folgenden Kriterien:
	- Puls > 90/min
	- Atemfrequenz > 20/min oder $pO_2 > 32$ mmHg
	- Temperatur > 38 °C oder < 36 °C
	- Leukozyten >12 G/L oder < 4 G/L
Alter	> 60 Jahre
Pleuraerguss	

Wu et al. kombinierten bei der Berechnung des BISAP-Scores (Wu et al., 2008) („Bedside Index For Severity In Acute Pancreatitis-Score“) vier prognostisch ungünstige Faktoren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme mit einer BUN-Erhöhung (vgl. Tabelle 8). Für jedes zutreffende Kriterium wird jeweils ein Punkt

vergeben und anhand der erreichten Summe können die Patienten in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden (Wu et al., 2008). Bei einer Punktezahl von unter zwei lag die beobachtete Mortalität der AP bei unter einem Prozent, bei zwei Punkten stieg diese auf zwei Prozent und ab einem Score von mindestens drei Punkten wurde eine Mortalität von bis zu 20 Prozent verzeichnet (Wu et al., 2008).

Zu den neueren Scores, die in der Prognostik diskutiert werden zählen der PANC3-Score (Brown et al., 2007), der „Japanese Severity Score“ (JSS) (Hamada et al., 2013) und der POP-Score („Pancreatitis Outcome-Prediction-Score“) (Harrison et al., 2007). Der POP-Score berechnet sich innerhalb von 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme aus den Parametern arterieller pH-Wert, Alter, Serumharnstoff, MAP, PaO₂/FiO₂ und Serumkalziumspiegel, welche eine starke Assoziation mit der Mortalität zeigten (Harrison et al., 2007).

Neben den klinischen und laborchemischen Scoring-Systemen existieren weitere Ansätze, die auf bildgebenden Verfahren wie der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung beruhen, um Nekrosen durch die fehlende Kontrastmittelaufnahme gegenüber vitalem Gewebe zu identifizieren (Balthazar, 2002; Huber et al., 2014a; Munoz-Bongrand et al., 2001). Basierend auf CT-Befunden wurde 1985 der Balthazar-Score entwickelt (vgl. Tabelle 9) (Balthazar et al., 1985). Anhand der Beurteilung von (peri-)pankreatischen Veränderungen wird die AP in die Schweregrade A bis E eingeteilt (Balthazar et al., 1985). Patienten mit den Schweregraden D und E zeigten eine erhöhte Mortalität und Morbidität (Balthazar, 2002). Mit der zusätzlichen Beurteilung der Ausdehnung der pankreatischen Nekrosen, wurde dieser Score 1990 zum „Computed Tomography Severity Index“ (CTSI) weiterentwickelt (Balthazar et al., 1990).

Tabelle 9: Balthazar-Score (Balthazar et al., 1985; Phillip et al., 2014)

Grad	CT-Befund
A	Normales Pankreas
B	Fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas
C	Veränderungen durch peripankreatische Entzündung
D	Eine einzelne Flüssigkeitsansammlung
E	Mind. zwei Flüssigkeitsansammlungen und/oder Gasansammlung innerhalb des Pankreas oder innerhalb der peripankreatischen Entzündung

Bei der Bewertung der Prädiktoren muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich der prädiktive Wert im Laufe der ersten zwei bis drei Tage verändert (Huber & Schmid, 2011a). Wohingegen dieser bei einzelnen Parametern (Blutzucker, Hämatokrit) schlechter wird, verbessert er sich bei anderen Parametern (CRP, APACHE-II-Score, CT) im Laufe dieses Zeitraums (Huber & Schmid, 2011a). Trotz zahlreichen Ansätzen bleibt die frühe Prädiktion aufgrund von diversen Ursachen wie unterschiedlichen Ätiologien, endogenen (z.B. Genetik, Alter) und exogenen Faktoren sowie der zum Teil Stadien abhängigen Treffsicherheit von Prognosemarkern insgesamt unbefriedigend (Huber et al., 2014a).

1.7 Therapie

Aufgrund des breiten Spektrums an Ätiologien, des potentiell tödlichen Verlaufs, den vielgestaltigen lokalen sowie systemischen Komplikationen und dem Mangel an zielgerichteten Behandlungen der zugrundeliegenden Pathophysiologien, stellt die AP eine klinische und therapeutische Herausforderung dar (Haydock et al., 2013). Grundpfeiler der Behandlung bilden eine frühzeitige intravenöse Flüssigkeitsgabe, eine effektive Schmerzmedikation, supportive Maßnahmen und die Behandlung von lokalen als auch systemischen Komplikationen (Phillip et al., 2014). Bis heute existiert jedoch keine zielgerichtete pharmakologische Therapie für dieses Krankheitsbild (Pezzilli, 2009). Während es sich bei der leichten AP vor allem um ein selbstlimitierendes Krankheitsbild handelt, bei der es meist innerhalb der ersten Woche zu einer Besserung der klinischen Symptomatik mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt kommt (Singh et al., 2011), benötigt die schwere AP häufig eine langwierige intensivmedizinische Behandlung durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus Gastroenterologen, interventionellen Radiologen, Internisten und Chirurgen (Frossard et al., 2008). Da sich die frühzeitige Prognose über einen

schweren Verlauf einer AP als sehr schwierig gestaltet und nur ein extrem kurzes therapeutisches Zeitfenster existiert, sollte jeder Patient mit einer AP stationär aufgenommen werden (Huber et al., 2014a). Aufgrund des potentiell fulminanten und tödlichen Verlaufs sollten Patienten bereits bei Verdacht auf einen schweren Verlauf auf eine Intensivstation verlegt werden, auch wenn es noch nicht zu einem intensivpflichtigen Organversagen gekommen ist (Huber & Schmid, 2011a). Erhärtet sich die anfängliche Annahme nicht, können Patienten mit einer leichten AP auf einer Normalstation weiterversorgt werden (Huber & Schmid, 2011a; Lankisch & Buchler, 2000).

Die mittels ERCP frühzeitige endoskopische Entfernung eines impaktierten Gallensteins der biliären AP stellt eine der wenigen kausalen Therapiemöglichkeiten dar (Huber et al., 2014a). Aufgrund der Gefahr rezidivierender biliärer Attacken wird eine Cholezystektomie im Verlauf empfohlen (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Bei Patienten, die für diesen Eingriff nicht in Frage kommen, reduziert eine endoskopisch durchgeführte Sphinkterotomie das Risiko für ein Rezidiv (Forsmark et al., 2016).

Während in den 90ern die Meinung vertreten wurde, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe die Prognose einer nekrotisierenden AP verbessert (Phillip et al., 2014), konnten aktuelle Studien keinen Benefit der prophylaktischen Antibiotikagabe nachweisen (Dellinger et al., 2007; Isenmann et al., 2004; Villatoro et al., 2010). Wohingegen sich einige aktuelle Leitlinien gegen diese Maßnahme aussprechen (Tenner et al., 2013; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013), befürworten andere eine Prophylaxe innerhalb der ersten 72 Stunden nach Krankheitsbeginn (Yokoe et al., 2015). Außer Frage steht jedoch die Indikation einer Antibiotikatherapie beim Vorliegen von infizierten Nekrosen sowie extrapancreatischen Begleitinfektionen (Huber et al., 2017).

Starke Schmerzen zählen zu den Hauptsymptomen einer AP, wobei sich zum inflammatorischen Schmerz aufgrund von Flüssigkeitsverlusten und Hämokonzentration ein Ischämieschmerz gesellt (Huber et al., 2014a). Um eine effektive Analgesie zu erreichen, ist der Einsatz von Opiaten häufig unumgänglich (Huber & Schmid, 2011b). Aufgrund des in seiner klinischen Relevanz umstrittenen Papillenspasms bei den meisten Opiaten, wird der therapeutische Einsatz von Pethidin, Piritramid und Pentazocin empfohlen (Huber et al., 2017). Da Opiate den häufig bestehenden paralytischen Ileus verstärken können, werden analgetische

Alternativen wie eine Periduralanästhesie und nicht-steroidale Antirheumatika in Betracht gezogen (Huber & Schmid, 2011b).

Heutzutage besteht eine übereinstimmende Meinung darüber, dass sich eine enterale Nahrungskarenz kombiniert mit einer totalen parenteralen Ernährung nachteilig auf den Krankheitsverlauf einer AP auswirkt (Phillip et al., 2014). Es konnte beobachtet werden, dass eine frühe enterale Ernährung signifikant mit einer Reduktion von Infektionen, Organversagen und Mortalität assoziiert war (Yi et al., 2012). Es ist davon auszugehen, dass die enterale Nahrungsaufnahme die Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion gewährleistet, was eine bakterielle Translokation aus dem Darm und vermutlich die Entwicklung von infektiösen Komplikationen reduziert (Huber et al., 2014a). Die orale Nahrungsaufnahme sollte insgesamt so früh wie möglich erfolgen (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013).

Ein bedeutender Aspekt in der Therapie der schweren AP liegt in der Behandlung von lokalen und systemischen Komplikationen. Zu den lokalen Komplikationen wird der akute Flüssigkeitsverhalt gezählt, welcher sich häufig spontan resorbiert (Huber et al., 2014a). Entwickeln sich daraus jedoch symptomatische Pseudozysten, werden diese primär mittels endoskopischer Verfahren behandelt (Forsmark et al., 2016). Bei sterilen Nekrosen werden zunehmend konservative Therapiemaßnahmen empfohlen (Huber & Schmid, 2011b). Indikationen einer Intervention umfassen sterile Nekrosen, welche durch die Obstruktion von umliegendem Gewebe symptomatisch werden oder sich infizieren (Forsmark et al., 2016). Wie auch von aktuellen Leitlinien empfohlen, konnte sich im Rahmen der Therapie von infizierten Nekrosen ein schrittweises Vorgehen bestehend aus Antibiotikatherapie, Drainage, einem verzögertem minimal invasivem Débridement und wenn nötig einer offen chirurgischen Nekrosektomie etablieren (Forsmark et al., 2016; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Eine solche Herangehensweise zeigte sich bei einer niederländischen Studie hinsichtlich der Komplikationsrate und Mortalität gegenüber der primär offenen Nekrosektomie überlegen (van Santvoort et al., 2010). Ursachen für eine entwickelnde respiratorische Insuffizienz schließen eine Hypoxie, Atelektasen, Pleuraergüsse, einen reflektorischen Zwerchfellhochstand, Pneumonien und ein ARDS mit ein (Rünzi et al., 2000). Bei einem Abfall des pO_2 sollte frühzeitig Sauerstoff über eine Nasensonde verabreicht werden bzw. bei einem starken Abfall des pO_2 eine drucklimitierte maschinelle Beatmung erfolgen (Lankisch & Buchler, 2000; Rünzi et al., 2000). Die frühzeitige Volumenzufuhr zählt zur wichtigsten Prävention eines akuten Nierenversagens, wobei bei therapierefraktären Anstiegen der Retentionsparameter und des Kaliums der Einsatz einer Nierenersatztherapie

erfolgen sollte (Rünzi et al., 2000). Insgesamt basiert die intensivmedizinische Therapie der schweren AP auf den Therapieprinzipien wie sie auch bei der Behandlung von Sepsis, SIRS und Multiorganversagen Anwendung finden (Rünzi et al., 2000).

Einen der wichtigsten Eckpfeiler in der Therapie der AP stellt die frühzeitige intravenöse Flüssigkeitstherapie dar (Fisher & Gardner, 2012). Aufgrund des speziellen pathophysiologischen Charakters benötigen Patienten in der Frühphase des akuten inflammatorischen Stadiums große Mengen an Volumen (Sun et al., 2015). Ähnlich wie bei einem Polytrauma oder wie bei Verbrennungen, entwickelt sich bei der AP ein „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) und aufgrund des dabei entstehenden Kapillarlecks kommt es zum intravasalen Volumenverlust in den extravaskulären Raum, was sich klinisch durch die Entwicklung von Beinödemen, Pleuraergüssen und Aszites äußert (Huber et al., 2014a). Neben einer verminderten Flüssigkeitsaufnahme durch Übelkeit und Erbrechen tragen ein paralytischer Ileus und Exsudationen zu einem Volumendefizit in der Frühphase der AP bei (Huber et al., 2008b). Analog zur Sepsis führt der resultierende Volumenmangel zu einer verminderten Organperfusion (Phillip et al., 2011) mit resultierenden Komplikationen wie einem akuten Nierenversagen, einem Volumenmangelschock (Gundling et al., 2006) bis hin zum Multiorganversagen (Huber et al., 2014a). Ätiologisch liegt einer geminderten Organperfusion ein vermindertes Herzzeitvolumen (HZV) zu Grunde (Janssens, 2000). Ziel der Volumentherapie ist es das Schlagvolumen bzw. Herzzeitvolumen zu erhöhen, um folglich eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten (Nohé et al., 2011). Das Herzzeitvolumen gilt als globales Maß der Perfusion, welches sich aus dem Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz errechnet und die Menge an Blut, die von einem Ventrikel über die Zeit ausgeworfen wird beschreibt (Reuter & Goetz, 2005). Das Schlagvolumen wird wiederum durch die kardiale Vorlast beeinflusst (Reuter & Goetz, 2005), dessen Bestimmung ein wichtiger Bestandteil im Rahmen des Volumenmanagements der schweren AP darstellt (vgl. 1.8 Volumenmanagement und Hämodynamisches Monitoring).

Einen bedeutenden Aspekt bei der Transformation einer leichten interstitiell-ödematösen AP in eine schwere nekrotisierende AP stellt die Störung der Mikrozirkulation des pankreatischen Gewebes dar (Gardner et al., 2008). Analog zum Penumbra-Konzept bei Organen wie dem Herz oder dem zentralen Nervensystem wird durch die Optimierung der Gewebepfusion im Pankreas versucht kritisch geschädigtes Gewebe zu retten, welches ansonsten nekrotisieren würde (Huber & Schmid, 2010). So führt die Substitution des zum Teil sehr ausgeprägten

Volumendefizits über eine erhöhte Gefäßfüllung zu einer besseren Organperfusion, was möglicherweise das Ausmaß der Nekrosen reduziert und die Prognose verbessert (Keim, 2012). Der Rückgang der Mortalität innerhalb der letzten Dekaden ist vermutlich auf die Prävention der Nekrosenbildung durch eine aggressivere Flüssigkeitstherapie zurückzuführen (Wall et al., 2011). Des Weiteren konnten signifikante Korrelationen zwischen einer frühen Volumentherapie und der Dauer eines SIRS, der Organversagensrate und der Mortalität gezeigt werden (Gardner et al., 2008). Brown et al. (Brown et al., 2002; Brown et al., 2000) demonstrierten, dass eine Hämokonzentration (Hämatokrit ≥ 44 %) bei Krankenhausaufnahme bzw. der Misserfolg diese innerhalb der ersten 24 Stunden zu senken signifikant mit der Entwicklung von Nekrosen und einem Multiorganversagen assoziiert war. Weitere prognostisch ungünstige Zeichen wie ein erhöhter Harnstoff bzw. BUN (Phillip et al., 2011; Wu et al., 2008), eine arterielle Hypotension (Harrison et al., 2007), ein erniedrigter pH sowie ein akutes Nierenversagen unterstreichen den Stellenwert der Volumentherapie (Huber et al., 2014a; Huber & Schmid, 2010). Angaben zum Ausmaß der intravenösen Flüssigkeitsgabe, um die Entwicklung von systemischen und lokalen Komplikationen zu verhindern und das Outcome zu verbessern, sind zum Teil konträr und von schlechter Evidenz (Haydock et al., 2013). Aktuelle Leitlinien empfehlen basierend auf einem mäßigen Evidenzgrad die Verabreichung einer Ringer-Lactat-Lösung von 250 bis 500 ml pro Stunde (Tenner et al., 2013) oder 5 - 10 ml pro Kilogramm pro Stunde (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Übereinstimmende Meinung besteht jedoch darüber, dass die Flüssigkeitstherapie möglichst frühzeitig erfolgen sollte (Gardner et al., 2008). Eine frühe forcierte Rehydrierung innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung im Krankenhaus konnte in einer Studie eine reduzierte Mortalität zeigen (Gardner et al., 2009).

Ein großes und nicht unbedeutendes Problem der Volumentherapie stellt die Gefahr einer Volumenüberladung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines abdominalen Kompartmentsyndroms, Sepsis, Intubationspflichtigkeit, einer kardiopulmonalen Dekompensation und einem letalem Ausgang dar (Forsmark et al., 2016; Gundling et al., 2006). Eine chinesische Studie verdeutlichte, dass eine extrem aggressive Rehydrierung mit 10 - 15 ml/kg/h gegenüber einer moderaten Rehydrierung mit 5 - 10 ml/kg/h mit einer erhöhten Mortalität und Beatmungsrate assoziiert war (Mao et al., 2009). In einer zweiten Studie derselben Arbeitsgruppe war eine aggressive Rehydrierung mit dem Ziel einer schnellen Senkung des Hämatokrit auf < 35 % ebenso mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Mao et al., 2010).

Demgegenüber verdeutlichten zwei retrospektive Studien, dass eine langsame Rehydrierung mit der Verabreichung von weniger als 1/3 des 72-Stunden-Gesamtvolumens innerhalb der ersten 24 Stunden ebenso mit einer erhöhten Mortalität sowie einer erhöhten Rate an Organversagen, SIRS und einem längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert war (Gardner et al., 2009; Warndorf et al., 2011). Dies unterstreicht die essentielle Bedeutung einer adäquaten Volumengabe und -steuerung im Rahmen der Flüssigkeitstherapie der schweren AP. Im Rahmen der Volumentherapie sollten neben dem Patientenalter und dem Gewicht auch renale und kardiale Vorerkrankungen berücksichtigt werden (Haydock et al., 2013; Phillip et al., 2014). Des Weiteren sollte die Volumengabe individuell an den intravaskulären Volumenstatus und die kardiopulmonale Reserve angepasst werden (Forsmark et al., 2016). Die besondere Pathophysiologie der schweren AP machen die konventionelle Beurteilung des intravaskulären Volumenstatus jedoch inakkurat (Sun et al., 2015). Klinisch wird die Einschätzung durch Symptome eines Volumenüberschusses wie Beinödeme sowie Pleuraergüsse und Aszites im sog. „3. Raum“ beeinflusst (Huber & Schmid, 2010). Die Menge der erforderlichen Flüssigkeitstherapie wird insgesamt häufig unterschätzt und einer ausreichenden Volumentherapie steht die Angst einer pulmonalen Überwässerung entgegen, was sich auf die Rate der Organkomplikationen und die Mortalität negativ auswirkt (Gundling et al., 2006; Huber & Schmid, 2010). Alles in allem gestaltet sich die Steuerung der Volumenzufuhr bei der schweren AP als besonders schwierig (Huber & Schmid, 2011b). Da sich die Hypovolämie jedoch vor allem durch die Veränderung von hämodynamischen Parametern zeigt, stellt der Einsatz eines hämodynamischen Monitorings einen wichtigen Bestandteil des Volumenmanagements dar (Gundling et al., 2006). Der Einsatz eines invasiven hämodynamischen Monitorings sollte vor allem bei der schweren AP zur Beurteilung des intravaskulären Volumenstatus und zur Steuerung der Volumenzufuhr frühzeitig erfolgen (Gundling et al., 2006; Huber & Schmid, 2010).

1.8 Volumenmanagement und Hämodynamisches Monitoring

Übergeordnetes Ziel eines hämodynamischen Monitorings ist die Erkennung und Therapie einer unzureichenden Organperfusion (Huber & Rockmann, 2008). Zur Überwachung des Volumenbedarfs stehen invasive und nicht invasive Methoden zur Verfügung (Reuter & Goetz, 2005). Zum nicht invasiven Monitoring gehören unter anderem die körperliche Untersuchung, die Messung der Vitalparameter und der Blutgase sowie die Bilanzierung von Flüssigkeitsein und -ausfuhr (Gundling et al.,

2006). Im Gegensatz dazu umfasst das invasive Monitoring die Störung der körperlichen Integrität über die Anlage eines zentralvenösen, pulmonalarteriellen oder arteriellen Katheters (Janssens, 2000). Da diese mit einer erhöhten Komplikationsrate und personellen Aufwand sowie einer kontinuierlichen Anwendung über einen längeren Zeitraum einhergehen, ist deren Einsatz nur auf einer Intensiv- oder Wachstation möglich (Gundling et al., 2006). Zu den semiinvasiven Verfahren wird die transösophageale Echokardiographie gezählt (Gundling et al., 2006).

Zur Steuerung einer adäquaten Flüssigkeitstherapie bei der schweren AP wird die Einschätzung der Vorlast und des intravaskulären Volumenstatus herangezogen (Huber & Rockmann, 2008; Huber & Schmid, 2010). Physiologisch beschreibt die Vorlast die diastolische muskuläre Wandspannung der Herzkammern (Reuter, 2007). Analog zur Physiologie des Skelettmuskels handelt es sich dabei um eine Vordehnung der Sarkomere, wodurch über eine optimale Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente eine bestmögliche Kontraktionskraft erzielt werden kann (Reuter, 2007).

Diese Vordehnung wird durch das enddiastolisch im Ventrikel vorhandene Volumen beeinflusst, das sich - messbar durch verschiedene Methoden - als Surrogat-Parameter der Vorlast anbietet. So kann bei sogenannten „Volumen-reagiblen“ Patienten durch die Erhöhung der Vorlast durch eine Volumengabe eine Steigerung des Schlag- bzw. des Herzzeitvolumens erzielt und die Organperfusion verbessert werden. Insgesamt stellt die Einschätzung der Vorlast eine besondere Herausforderung dar, da das Volumen aller Kompartimente (v.a. intravaskulär, interstitiell und des „3. Raums“) zu einem schwer zu erfassenden Einzelparameter „der Vorlast“ zusammengefasst wird. Zu berücksichtigen ist, dass der Volumenstatus der verschiedenen Kompartimente häufig divergiert und es im Falle einer schweren AP neben einem intravaskulärem Volumenmangel zu einem Volumenüberschuss im Interstitium und im „3. Raum“ kommt. Das für die Organperfusion entscheidende Kompartiment stellt der intravaskuläre Raum dar, dessen Erfassung sich als besonders schwierig darstellt. (vgl. Absatz: (Huber & Rockmann, 2008))

Zur Einschätzung der Vorlast und des Volumenstatus werden drei verschiedene Gruppen an Parametern herangezogen (Huber & Rockmann, 2008):

1. *Drücke*: zentralvenöser Venendruck (ZVD), Wedge-Druck (engl. „Pulmonary Capillary Wedge Pressure“, PCWP, Lungenkapillarenverschlussdruck)
2. *Flächen und Volumina*: u.a. LVEDV, RVEDV, ITBV, GEDV

(Diese Parameter werden üblicherweise hinsichtlich der Körperoberfläche oder des Gewichts indiziert, z.B. LVEDVI)

3. *Dynamische Parameter sog. „Variabilitäten“*: SVV, SPV PPV (“stroke volume variation”, “systolic pressure variation”, “pulse pressure variation”)

Zu den druckbasierten Vorlastparametern zählt neben dem Wedge-Druck, der zentralvenöse Venendruck (Huber & Rockmann, 2008). Dieser wird über die Anlage eines zentralen Venenkatheters am Übergang der Vena cava superior zum rechten Vorhof gemessen. Da der venöse Rückstrom zum rechten Herzen und damit die enddiastolische Füllung den ZVD wesentlich beeinflussen, korreliert dieser im Idealzustand gut mit der Vorlast (Huber & Rockmann, 2008). Vielfach wurde ein hämodynamisches Monitoring mit der Orientierung am ZVD empfohlen, dessen Eignung zur Steuerung der Volumenzufuhr bei kritisch kranken Patienten jedoch in zahlreichen Studien widerlegt wurde (Huber et al., 2014a; Huber et al., 2008b; Kumar et al., 2004; Osman et al., 2007).

Als druckbasierter Parameter schätzt der ZVD die Vorlast als transmurale Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite der Vena cava superior ein. Jedoch lediglich der Druck auf der Innenseite kann direkt gemessen werden, wohingegen für den Außendruck der Atmosphärendruck als Surrogat-Parameter angenommen wird. Diese Einschätzung ist korrekt insofern der Außendruck nicht weit vom Atmosphärendruck abweicht. Verschiedene Mechanismen u.a. eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks, eine mechanische Überdruckbeatmung, Pleuraergüsse und ein Mediastinalödem, welche häufig im Rahmen einer schweren nekrotisierenden AP auftreten, führen jedoch zu einer Erhöhung des Außendrucks der Vena cava superior. Je größer die transmurale Druckdifferenz insgesamt ausfällt, desto mehr überschätzt der ZVD somit die Vorlast. (vgl. Absatz: (Huber & Rockmann, 2008; Huber & Schmid, 2011a))

Da es sich beim Wedge-Druck, welcher mithilfe eines Pulmonalkatheters gemessen wird, analog zum ZVD um einen druckbasierten Vorlastparameter handelt, gelten auch hier dieselben Vorbehalte im Rahmen der Vorlasteinschätzung (Gassanov et al., 2011; Huber & Rockmann, 2008; Kumar et al., 2004).

Flächenbasierte Parameter wie das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) können im Rahmen einer transösophagealen Echokardiographie bestimmt werden. Über die Beurteilung des Herzbinnenraums kann somit Rückschluss auf die Vorlast gezogen werden. Der Stellenwert im Rahmen des Volumenmanagements

liegt jedoch v.a. in der schnellen und zeitlich befristeten Visualisierung einer Hypo- und Hypervolämie. (vgl. Absatz: Huber & Rockmann, 2008))

Eine gute Beurteilung des Volumenstatus gelingt mit den volumenbasierten Parametern: globales enddiastolisches Volumen (GEDV), intrathorakales Blutvolumen (ITBV) und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW), die mittels der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) bestimmt werden können (Huber & Schmid, 2010).

Basierend auf der Indikatorverdünnungsmethode wird ein Indikatorstoff in die Blutbahn eingebracht und stromabwärts in Form einer Indikatorverdünnungskurve als Funktion der Zeit registriert. Klinisch zur Verfügung stehendes Monitoring-System, das diese Technik nutzt, ist der PiCCO®-Monitor (vgl. Abbildung 3). In dessen Rahmen wird über einen konventionellen ZVK ein NaCl-Bolus von meist 10 - 15 ml (gekühlt oder Raumtemperatur) injiziert. Die Temperatur des Injektats wird am Injektionsort mittels Thermosensor registriert. Über einen weiteren Thermosensor, der über einen arteriellen Zugang (an der A. femoralis, A. radialis oder A. brachialis) stromabwärts platziert wurde, wird der Temperaturverlauf des Blutes gemessen. (vgl. Absatz: Reuter & Goetz, 2005)

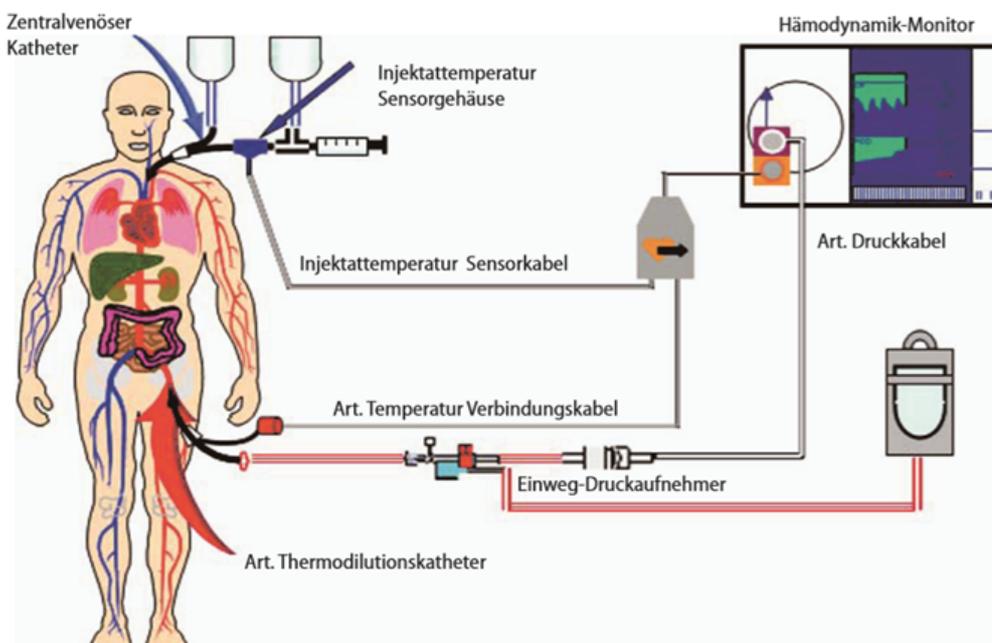


Abbildung 3: Methodik der transpulmonalen Thermodilution und Pulsconturanalyse (Huber & Rockmann, 2008)

Mithilfe einer Computersoftware wird durch die Analyse der Thermodilutionskurve das HZV und das Volumen der sechs Räume gemessen, die an der Indikatorverdünnung

beteiligt sind (vgl. Abbildung 4). Wobei die vier Herzbinnenräume zum GEDV zusammengefasst werden. Die Summe aus dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) und dem GEDV wird als intrathorakales Blutvolumen (ITBV) bezeichnet. Als thermischer Indikator tauscht sich das gekühlte NaCl zusätzlich mit dem extravaskulären Lungenwasser (EVLW) aus, wodurch zusätzlich das EVLW bestimmt und eine mögliche pulmonale Überwässerung detektiert werden kann. (vgl. Absatz: Huber & Rockmann, 2008).

Die Abschätzung des EVLW gelingt mit anderen Verfahren wie der klinischen Untersuchung, einem Röntgenthorax oder einer Blutgasanalyse oft nur orientierend (Gundling et al., 2006). Eine Kombination von ITBV und EVLW verbessert insgesamt das Management schwieriger klinischer Situationen mit einem Kapillarleck (wie im Falle einer schweren AP), da eine aggressive Volumentherapie besser überwacht und ein Flüssigkeitsaustritt in das Lungeninterstitium früher detektiert werden kann (Janssens, 2000). Des Weiteren ermöglicht der PiCCO®-Monitor über einen arteriellen Drucksensor die kontinuierliche Bestimmung des HZV, sowie die Bestimmung der Variabilitätsparameter SVV, PPV und SPV mittels einer Pulskonturanalyse (vgl. Abbildung 3; Huber & Rockmann, 2008).

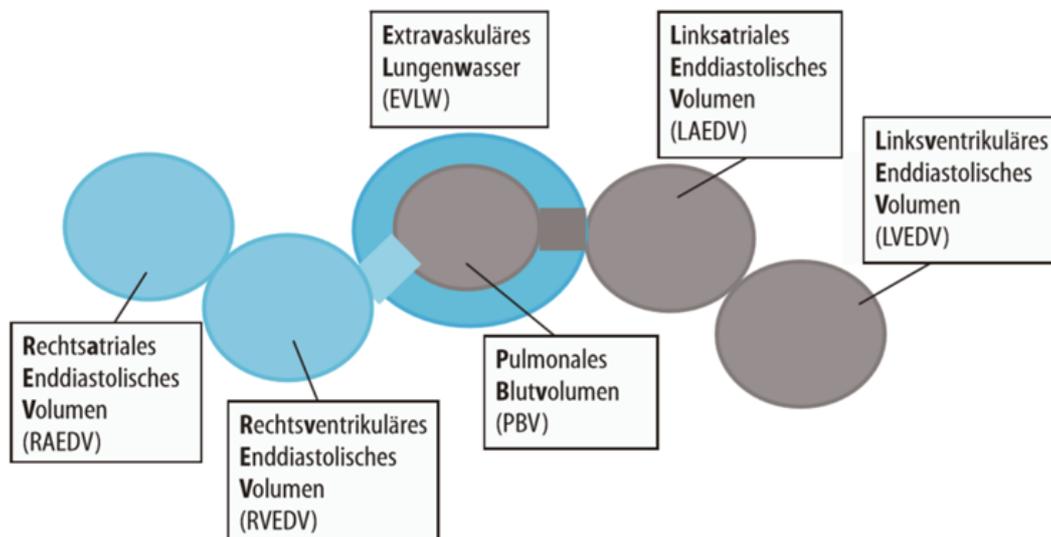


Abbildung 4: An der Thermodilution beteiligte Kompartimente (Huber & Rockmann, 2008)

Wichtig für den Kliniker ist es zu wissen, ob ein Patient auf eine Erhöhung der Vorlast mit einer Steigerung des Schlagvolumens bzw. des HZV reagiert, d.h. ob er „Volumen-reagibel“ ist oder nicht (Huber & Rockmann, 2008; Pinsky, 2002). Ist ein Patient nicht „Volumen-reagibel“ kann die Volumengabe ein Lungenödem bis zum akuten Herzversagen induzieren (Pinsky, 2002). Studien zeigten, dass das

Ansprechen auf Volumenzufuhr durch volumenbasierte Vorlastparameter wie dem GEDV und ITBV, sowie durch Variabilitäten von Schlagvolumen („stroke volume variation“, SVV), systolischem Blutdruck („systolic pressure variation, SPV“) und der Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck („pulse pressure variation“, PPV) besser vorhergesagt werden kann, als durch druckbasierte Vorlastparameter wie den ZVD und den Wedge-Druck (Huber & Schmid, 2010; Huber et al., 2008b; Kumar et al., 2004; Preisman et al., 2005; Reuter et al., 2002). Die Variabilitäten SVV, SPV und PPV gehören zu den dynamischen Vorlastparametern und lassen sich mittels Pulskonturanalyse unter Einsatz von automatisierten hämodynamischen Monitoring-Systemen wie PiCCO®, LiDCO® und Flo-Trac®, sowie mittels echokardiographischer Methoden wie der transösophageale Echokardiographie bestimmen (Huber & Rockmann, 2008).

Wie kommt es jedoch zu solchen Variabilitäten? Im Rahmen einer mechanischen Überdruckbeatmung wird während der Inspiration durch die Druckerhöhung der venöse Rückstrom zum Herzen behindert, was nach einer gewissen Latenz das Schlagvolumen und damit auch den Blutdruck vermindert. Diese Veränderungen der Blutdruckkurve sind umso ausgeprägter, je geringer die Vorlast, d.h. je hypovolämer der Patient ist. (vgl. Absatz: Huber & Rockmann, 2008)

Eine tierexperimentelle Studie an sedierten und beatmeten Schweinen konnte zeigen, dass eine SVV-gesteuerte Volumenzufuhr gegenüber einer ZVD-gesteuerten mit einer geringeren Mortalität, sowie einem geringeren Auftreten von extravaskulärem Lungenwasser assoziiert war (Trepte et al., 2013). Limitierend für den Einsatz der Variabilitäten ist jedoch, dass für eine zuverlässige Interpretation neben einer störungsfreien arteriellen Druckkurve, ein Sinusrhythmus und eine kontrollierte Beatmung mit ausreichend Tidalvolumen erforderlich ist (Nohé et al., 2011). Da in der Frühphase der AP lediglich ein geringer Teil der Patienten bereits kontrolliert beatmet wird, kommt der Steuerung der Volumenzufuhr anhand von Variabilitätsparametern in dieser Phase vermutlich eine geringe Bedeutung zu (Huber & Schmid, 2010).

Eine chinesische Studie von Sun et al. demonstrierte, dass eine Steuerung der Volumenzufuhr in der Frühphase der schweren AP unter dem Einsatz eines PiCCO®-Monitorings mit einer besseren Organperfusion, einem kürzeren Intensivaufenthalt und SIRS-Dauer, sowie einer schnelleren Abnahme des APACHE-II-Scores assoziiert war (Sun et al., 2015). Des Weiteren erhielt die PiCCO®-Gruppe gegenüber einer Kontrollgruppe größere Mengen an Volumen innerhalb den ersten 72 Stunden, was darauf schließen lässt, dass andere Monitoring-Systeme den

Volumenbedarf in der Frühphase unterschätzen (Sun et al., 2015). Eine 2008 veröffentlichte Studie konnte eine Überlegenheit der Steuerung der Volumenzufuhr anhand des ITBV gegenüber dem ZVD beobachten (Huber et al., 2008b). Selten führt der Fortschritt einzelner Monitoring-Parameter jedoch zu einem verbesserten Outcome (Huber & Schmid, 2010). Eine frühe zielgerichtete Volumentherapie mit der Kombination von Monitoring-Parametern in Algorithmen und einer genauen Handlungsanweisung erscheint aussichtsreich. Rivers et al. konnten zeigen, dass septische Patienten von einer frühen zielgerichteten Therapie nach einem striktem Behandlungsalgorithmus profitierten (Rivers et al., 2001). Bei kardiologischen Intensivpatienten ging ein auf den TPTD-Parametern GEDVI und EVLWI beruhender Algorithmus mit einer geringeren Morbidität, einem kürzeren Intensivaufenthalt und einer geringeren Rate an mechanischer Beatmung sowie kreislaufunterstützenden Medikamenten einher (Goepfert et al., 2007). Die Datenlage bezüglich alternativen hämodynamischen Monitoring-Systemen anstelle eines ZVD oder Wedge-Druck basierendem Volumenmanagements ist insgesamt jedoch sehr dünn (Huber & Malbrain, 2013).

Um den Stellenwert der transpulmonalen Thermodilution mittels PiCCO®-Monitoring im Rahmen einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie zu evaluieren und um die Fragestellung zu beleuchten, ob ein Behandlungsalgorithmus basierend auf den TPTD-basierten Parametern GEDVI, ITBVI und EVLWI (vgl. Abbildung 5) das Outcome der schweren AP-Fälle gegenüber einer konventionell gesteuerten Volumentherapie verbessern kann, wurde die multizentrisch angelegte kontrolliert-randomisierte EAGLE (Early goal-directed volume resuscitation in acute pancreatitis) - Studie zur frühen zielgerichteten Volumentherapie durchgeführt.

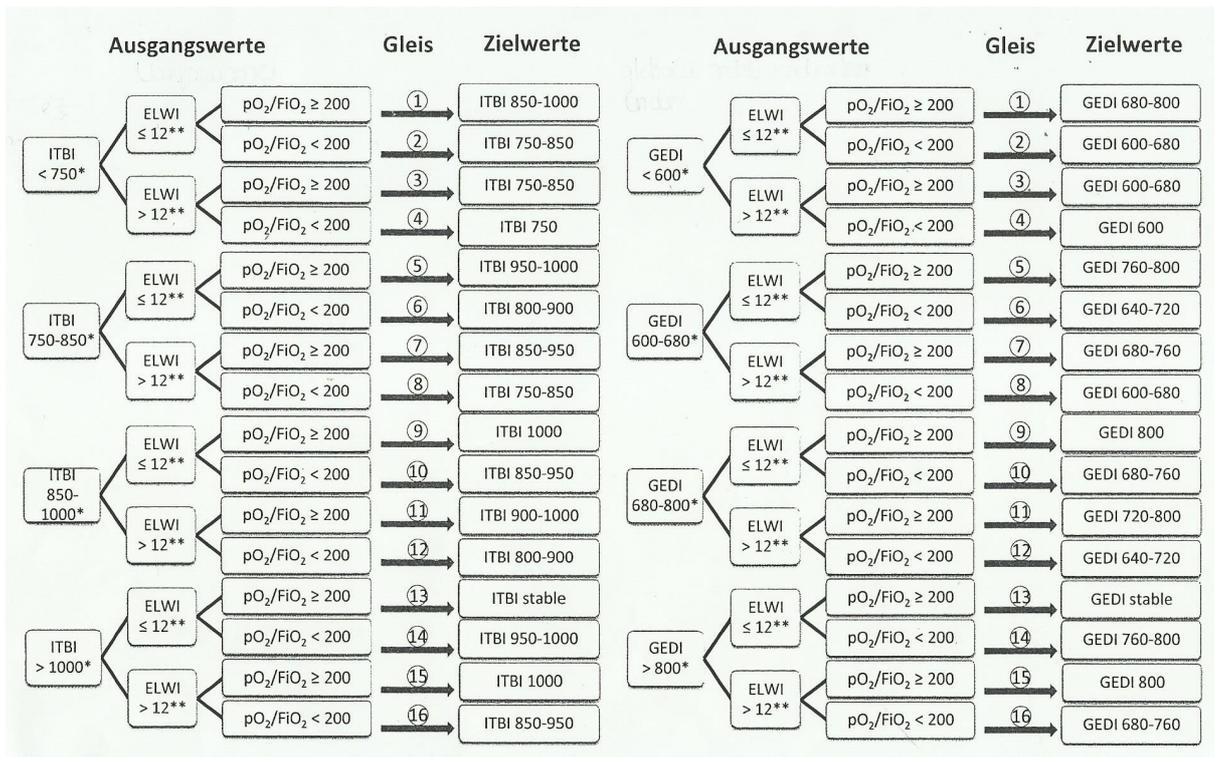


Abbildung 5: EAGLE-Behandlungsalgorithmus

2 Zielsetzung

Die akute Pankreatitis stellt ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Die Prognose hängt entscheidend davon ab, ob sich eine leichte ödematöse oder eine schwere nekrotisierende Form mit einer Mortalität von bis zu 42 % entwickelt. Der Verlauf der AP entscheidet sich vermutlich innerhalb der ersten 96 Stunden nach Schmerzbeginn, wodurch nur ein extrem kurzes diagnostisches und therapeutisches Zeitfenster besteht. Der Zustand eines zuvor stabilen Patienten kann sich dabei bis hin zur Intensivpflichtigkeit rapide verschlechtern. Um das Outcome der Patienten mit einer schweren AP durch eine frühzeitige Versorgung auf der Intensivstation verbessern zu können, ist eine frühe Prognosestellung von großer Bedeutung. Neben einzelnen Labor- und klinischen Parametern werden spezifische (z.B. Ranson-Score) und unspezifische Scores (z.B. APACHE-II-Score) hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft diskutiert und resultieren in zum Teil kontroversen Angaben. Ziel ist es weiterhin valide Prädiktoren zu identifizieren, die frühzeitig einen schweren Verlauf der AP vorhersagen können. Unter den Einzelparametern gilt ein erhöhter Hämatokrit als prognostisch ungünstig und es herrscht Konsens, dass Patienten in der Frühphase eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr benötigen. Die schwierige Beurteilung des intravaskulären Volumenstatus aufgrund der speziellen Pathophysiologie der AP sowie die Gefahr einer pulmonalen Überwässerung machen das Volumenmanagement zu einem komplexen und kontrovers debattiertem Thema. Eine Reihe von Studien zeigte, dass das Ansprechen auf Volumenzufuhr durch volumenbasierte Parameter (GEDVI, ITBVI) oder Variabilitäten (SVV, PPV) besser vorhergesagt werden kann, als durch druckbasierte Vorlastparameter (ZVD, PCWP). Die Datenlage bezüglich des optimalen Volumenmanagements ist insgesamt jedoch sehr dünn, wodurch Studien wie die EAGLE-Studie zur frühen zielgerichteten Volumentherapie der schweren AP dringend notwendig sind. Ziel dieser Dissertation, ist im Rahmen einer Zwischenauswertung der EAGLE-Studie die Einschlusskriterien zu überprüfen sowie den APACHE-II-Score in seiner Eignung als primärer Endpunkt der Studie zu validieren. Mit der Intention geeignete Steuergrößen für das Volumenmanagement zu identifizieren werden die hämodynamischen Ausgangsparameter der EAGLE-Studie analysiert. Aufgrund des nach wie vor bestehenden Bedürfnisses valider Prädiktion für einen schweren Verlauf der AP werden Einzelparameter und Scores sowie deren Änderung im Verlauf hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit überprüft.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Methodik

Die EAGLE-Studie ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie zur frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie der schweren AP (Clinical-Trials-Identifizier:NCT00894907), für welche ein Rekrutierungs-zeitraum von August 2009 bis August 2018 vorgesehen wurde. Insgesamt nehmen 15 Zentren in Deutschland und 2 Zentren in China teil, wobei das Patientenkollektiv ausschließlich intensivpflichtige AP-Fälle umfasst. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung der EAGLE-Studie waren 108 der geplanten 182 Patienten in die Studie eingeschlossen. Wenn im jeweiligen Zentrum ein Patient mit der Verdachtsdiagnose einer AP aufgenommen wurde, überprüfte der zuständige Prüfarzt umgehend anhand eines strukturierten Screening-Fragebogens, ob der Erkrankte an der EAGLE-Studie teilnehmen kann oder nicht. Die Aufnahme in die EAGLE-Studie erforderte dabei eine vollständige Bejahung der Einschluss-, sowie eine vollständige Verneinung der Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 10). Hierfür wurden die schlechtesten Werte innerhalb der letzten 24 Stunden ab dem akuten Schmerzbeginn herangezogen. Der Einschluss in die Studie begann ab der Verlegung auf die Intensivstation und gleichzeitig unterschriebener Einverständniserklärung. Hierbei durfte der akute Schmerzbeginn nicht länger als 48 Stunden bestehen. Bei einer Zuverlegung aus einem externen Krankenhaus oder wenn kein freies Intensivbett verfügbar war, konnten die Patienten bis zu 72 Stunden nach dem Schmerzbeginn in die Studie eingeschlossen werden, wobei in diesem Fall die schlechtesten Werte innerhalb von 72 Stunden herangezogen wurden. 96,3 % (104/108) der Patienten dieser Zwischenanalyse wurden noch am selben Tag auf die Intensivstation verlegt. Bei 3,7 % (4/108) erfolgte dies aufgrund mangelnder Bettenkapazität hingegen erst am nächsten Tag.

Ziel der EAGLE-Studie ist es, Patienten, die noch nicht das Vollbild einer schweren AP entwickelt haben, aber dafür ein hohes Risiko aufweisen, einzuschließen. Deshalb zielen die meisten Ein- und Ausschlusskriterien darauf ab Patienten auszuschließen, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der AP befinden oder eine milde Verlaufsform aufweisen, da diese womöglich nicht von einem frühen hämodynamischen Monitoring profitieren. Ein wichtiges Einschlusskriterium der Studie war dabei ein Schmerzbeginn der AP \leq 48 Stunden vor Krankenhausaufnahme, da Patienten, die sich nach Ablauf dieses Zeitraums vorstellen weniger wahrscheinlich an einer schweren AP leiden.

Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie

Einschlusskriterien: (vollständige Bejahung erforderlich)	Ausschlusskriterien: (vollständige Verneinung erforderlich)
Typischer Schmerzcharakter	Schwangerschaft
Schmerzbeginn \leq 48 h vor Aufnahme	Herzinsuffizienz \geq NYHA II
Erhöhung Serum-Lipase oder Amylase (\geq 3-fache der Norm)	Vorbestehende Erkrankung, die Überleben von 3 Monaten unwahrscheinlich macht
APACHE-II-Score \geq 8	Fehlendes Einverständnis des Patienten oder seiner Verwandten bzw. Betreuer
Mindestens <i>E/N</i> Prognoseparameter für schweren Verlauf: <ul style="list-style-type: none"> - Alter > 55 Jahre - Hkt: männl. > 44%; weibl. >40% - Blutzucker > 125 mg/dl - CRP \geq 10 mg/dl - Leukozyten \geq 16 G/L - GOT > 250 U/L - LDH > 350 U/L - Kalzium < 2,0 mmol/L - CK > Norm - Balthazar Kategorie C-E - Akutes Organversagen 	

Die eingeschlossenen Patienten wurden doppelt verblindet in eine hämodynamisch gesteuerte Standard- oder PiCCO®-Gruppe randomisiert. Die PiCCO®-Gruppe erhielt die Volumentherapie anhand eines EAGLE-Behandlungsalgorithmus basierend auf den TPTD-Parametern ITBVI, EVLWI, und GEDVI. Im Gegensatz dazu bediente sich die Standardgruppe konventioneller Methoden des Monitorings wie der Messung des ZVDs, des Wedge-Drucks, des arteriellen BD, der Echokardiographie und einem LiDCO® oder Flo-Trac® Monitoring. Nach Aufnahme auf die Intensivstation wurde sofort mit der Volumentherapie begonnen. Als primärer Endpunkt wurde ein Anstieg des APACHE-II-Scores von \geq 4 Punkten innerhalb der ersten 96 Stunden gegenüber dem APACHE-II-Score bei Interventionsbeginn definiert. Dabei wurde der APACHE-II-Score zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Screening) und ab Interventionsbeginn alle 12 Stunden erfasst.

Im Rahmen der Studie wurden in den ersten vier Tagen täglich zwei und ab dem fünften Tag täglich eine schriftliche Dokumentation durchgeführt. Hierfür lagen strukturierte Prüfbogen vor. Dokumentiert wurden dabei unter anderem:

- Parameter der Hämodynamik,
- Laborparameter,
- Nieren-, Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion mit der Notwendigkeit eines Organersatzes,
- APACHE-II- und Ranson-Score,
- Intraabdomineller Druck
- 12-Stunden-Bilanz.

Die 12-Stunden-Bilanz wurde zum Teil von den Zentren in ml pro Stunde angegeben und im Rahmen der Auswertung auf eine 12-Stunden-Bilanz hochgerechnet, um einen vergleichbaren Parameter zu erhalten. Des Weiteren wurden die Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthalts, ggf. der Todeseintritt und dessen Datum sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Dissertation wurden alle relevanten Daten der 108 Patienten nach Studium der Prüfbögen in anonymisierter Form erfasst und analysiert. Da das Augenmerk dieser Arbeit unter anderem in der Identifikation valider Prognosemarker für einen tödlichen Verlauf der schweren AP lag, waren vor allem die Einschlusskriterien und Endpunkte der EAGLE-Studie von großem Interesse. So wurden die bei Interventionsbeginn erhobenen Laborparameter, hämodynamische Parameter, der intraabdominelle Druck, der APACHE-II- und Ranson-Score (sowie nach 48 Stunden) tabellarisch erfasst. Des Weiteren wurden das Alter der Patienten, die Ätiologie der AP und die Schmerzdauer bis zum Studieneinschluss für die Analyse erhoben. Zur Validierung des APACHE-II-Scores als geeignetes Einschlusskriterium und primären Endpunkt, wurde dieser zum Zeitpunkt des Screenings (Studieneinschluss) und ab Interventionsbeginn alle 12 Stunden bis zum Ende des Hauptbeobachtungszeitraums von 96 Stunden erfasst. Darüber hinaus wurden die Krankenhaus-, die Intensiv- und die 28-Tage-Mortalität sowie das Entlassungsdatum und das Auftreten eines Organversagens notiert. Bei sechs Patienten, die in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, konnten alle relevanten Endpunkte bis auf ein Versterben oder eine Entlassung aus dem Krankenhaus ausfindig gemacht werden. Ein Organversagen wurde durch die Notwendigkeit eines Organersatzes definiert: Einsatz einer Beatmung bei einer Ateminsuffizienz, Einsatz der Nierenersatztherapie bei einer Niereninsuffizienz sowie die Gabe von Vasopressoren bei einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz.

3.2 Statistische Methoden

Für diese Dissertation wurden die erforderlichen Daten in einer dafür ausgearbeiteten EXCEL-Tabelle (Microsoft Excel Version 2010) systematisch und in anonymisierter Form erfasst. Zur Auswertung und Diagrammerstellung fand das Statistikprogramm SPSS der Firma IBM Version 25 Anwendung.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die kategorialen Variablen mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Zur Beschreibung der Ausprägung von quantitativen Variablen wurden das Minimum, das Maximum, der Mittelwert, die Standardabweichung (\pm SD), der Median und zum Teil das 25 %- und 75 %-Perzentil berechnet.

Um Unterschiede bestimmter Merkmalsausprägungen innerhalb von kategorialen Variablen zu vergleichen wurden Kreuztabellen angefertigt und mittels dem Chi-Quadrat-Test auf ihre Signifikanz überprüft.

Bei normal verteilten metrischen Daten wurden die Mittelwerte mittels dem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Zur Unterscheidung der Mittelwerte von nicht normal verteilten metrischen Daten fand der Mann-Whitney-U-Test, als nicht parametrisches statistisches Testverfahren Anwendung.

Mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurden metrische Daten auf einen linearen Zusammenhang überprüft.

Zur Identifikation valider Prädiktoren für einen tödlichen Verlauf der AP wurden ROC-Analysen (Receiver-Operating-Characteristics) durchgeführt. Dadurch konnte ein Cut-off mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität für das Versterben berechnet werden, wobei darauf Wert gelegt wurde eine Sensitivität von mindestens 80 % zu bewahren. Als Gütemaß des diagnostischen Tests wurde der Youden-Index aus der Sensitivität + Spezifität - 1 berechnet.

Alle statistischen Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt. Bei einer maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet und die Nullhypothese (kein Effekt) gegenüber der Alternativhypothese (Effekt) abgelehnt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Patientenalter bei Studienbeginn betrug 61,8 (\pm 18,2) Jahre, wobei der jüngste Patient 18 und der älteste Patient 100 Jahre alt waren. Der Median des Alters lag bei 62,5 Jahren. Abbildung 6 stellt die Verteilung des Alters grafisch dar.

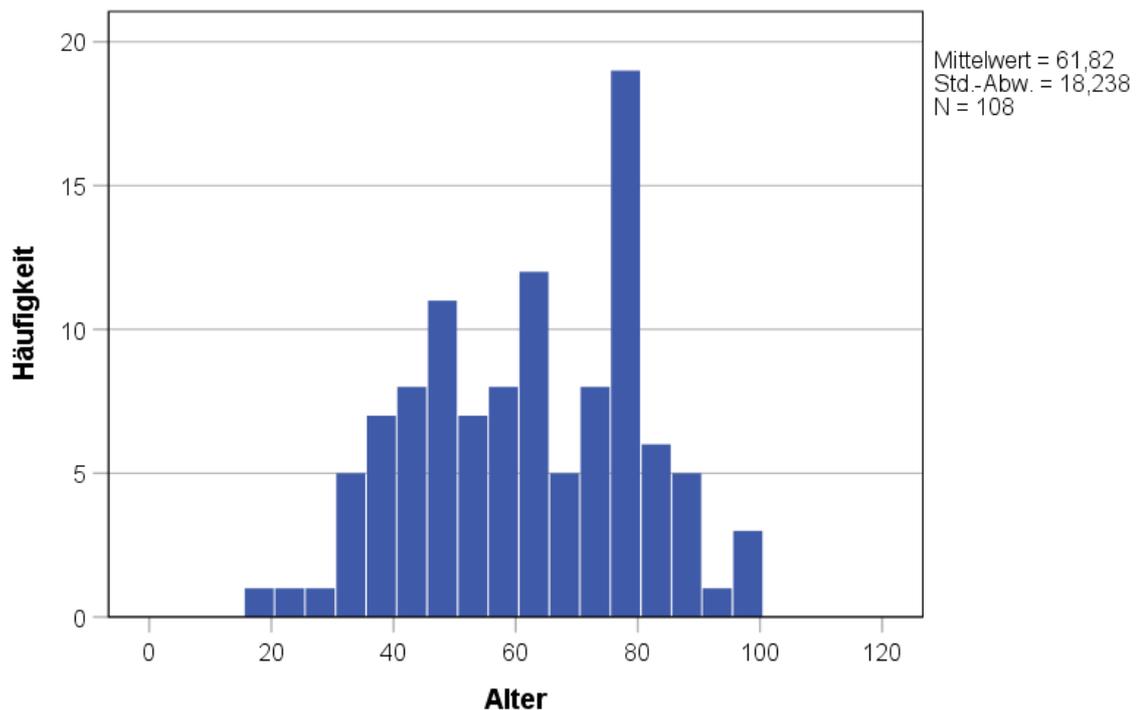


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten bei Studienbeginn

Die Frauen des Studienkollektivs waren mit 68,3 (\pm 18,8) Jahren gegenüber den Männern mit 58,9 (\pm 17,3) Jahren signifikant älter (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Geschlechterabhängige Subgruppenanalyse des Alters (in Jahren) der Patienten bei Studienbeginn und t-Test für unabhängige Stichproben

Geschlecht	Min.	Max.	Mittelwert	\pm SD	Median	p-Wert
Frauen	18	91	68,3	18,8	77,0	0,014
Männer	25	100	58,9	17,3	60,0	

Das weibliche Geschlecht war mit einem Anteil von 30,6 % (33/108) und das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 69,4 % (75/108) vertreten. Die Geschlechterverteilung wurde in Abbildung 7 veranschaulicht.

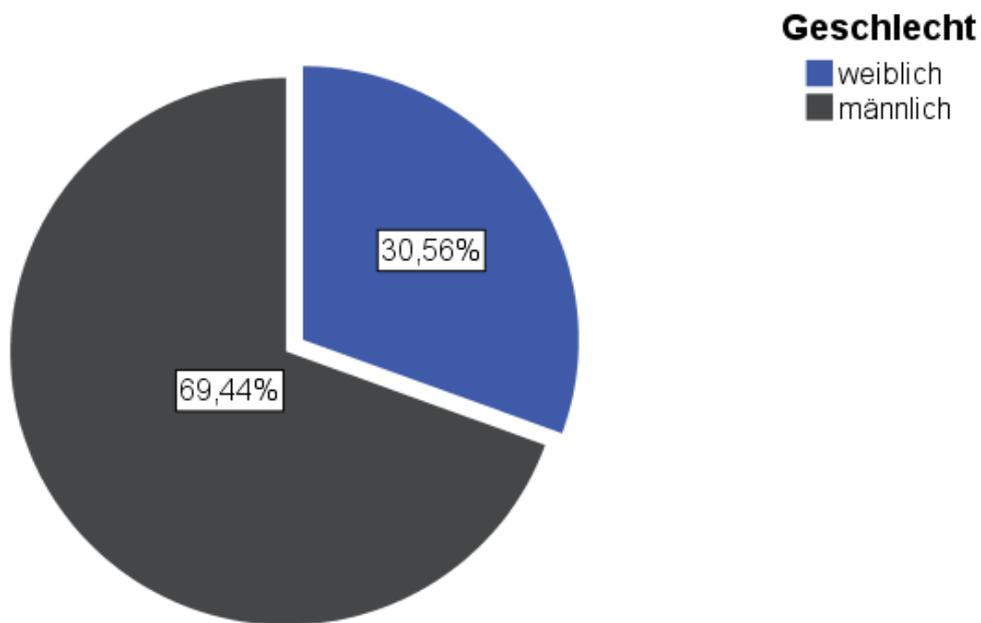


Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Patienten

4.2 Häufigkeiten und Verteilungen

4.2.1 Ätiologie

Als häufigste Ursachen der AP stellten sich im vorliegenden Patientenkollektiv die biliär bedingte AP mit 36,4 % und die alkoholinduzierte AP mit 31,8 % dar. Vielfach war die Ätiologie der AP unklar, welche mit einem Anteil von 17,8 % als idiopathisch zusammengefasst wurde. Weitere seltenere Genesen einer AP stellten der akute Schub einer chronischen Pankreatitis (CP) mit 4,7 % und mit jeweils 2,8 % eine medikamenten- und hypertriglyceridämieinduzierte AP sowie eine Post-ERCP Pankreatitis dar. Bei einem Patienten wurde als Ursache eine sog. „anderer Genese“ der AP angegeben, welche jedoch nicht näher bezeichnet wurde. Abbildung 8 stellt die Verteilung der verschiedenen Ätiologien der AP grafisch dar.

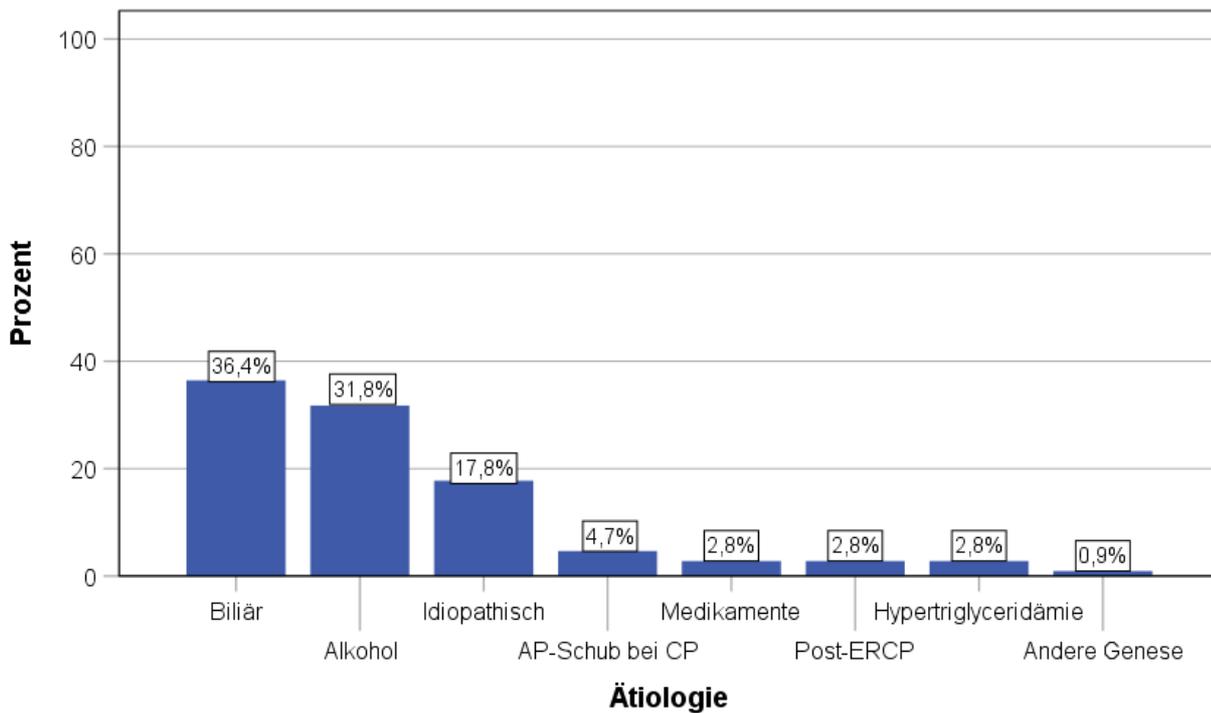


Abbildung 8: Verteilung der Ätiologien der akuten Pankreatitis

Die geschlechterabhängige Subgruppenanalyse der unterschiedlichen Ätiologien zeigte, dass Frauen mit 57,6 % signifikant häufiger an einer biliären AP (Chi-Quadrat-Test: $p=0,002$) und Männer mit 39,2 % signifikant häufiger an einer alkoholinduzierten AP (Chi-Quadrat-Test: $p=0,017$) im Vergleich zu anderen Ätiologien erkrankten (vgl. Tabelle 12). An der alkoholinduzierten AP erkrankten Frauen im Gegensatz zu Männern nur mit 15,2 %. Die biliäre Pankreatitis konnte mit 27,0 % beim männlichen Geschlecht als Ursache ausgemacht werden. In Abbildung 9 ist die Verteilung der Ätiologien zwischen Männern und Frauen bildlich veranschaulicht.

Tabelle 12: Geschlechterabhängige Subgruppenanalyse der Ätiologien der akuten Pankreatitis - * $p<0,005$

Geschlecht	Biliär	Alkohol	Idiopathisch	AP-Schub bei CP	Medikamente	Post-ERCP	Hypertriglyceridämie	Andere Genese
Frauen (n=33)	57,6 %*	15,2 %	21,2 %	3,0 %	0 %	3,0 %	0 %	0 %
Männer (n=74)	27,0 %	39,2 %*	16,2 %	5,4 %	4,1 %	2,7 %	4,1 %	1,4 %

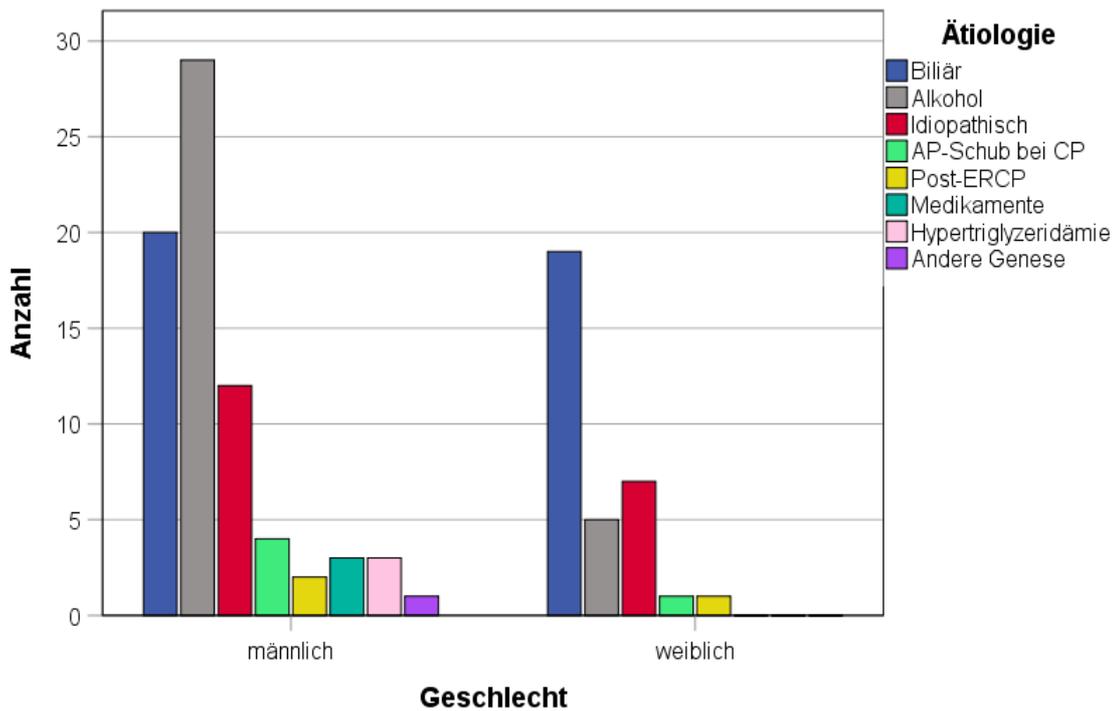


Abbildung 9: Geschlechterabhängiger Vergleich der Ätiologien

4.2.2 Schmerzdauer

Die durchschnittliche Dauer des Schmerzbeginns bis zum Studieneinschluss lag bei 22,9 ($\pm 15,0$) Stunden, wobei die kürzeste Schmerzdauer bei einer und die längste bei 48 Stunden lag (vgl. Tabelle 13). Die mittleren 50 % der Patienten berichteten von einem Schmerzbeginn vor 10,0 bis 36,0 Stunden. Der Median des Gesamtkollektivs lag bei 21,0 Stunden. Abbildung 10 stellt die Verteilung der Schmerzdauer bis zum Studieneinschluss grafisch dar.

Tabelle 13: Schmerzdauer in Stunden (h) bis zum Studieneinschluss

Schmerzdauer (h)	Min.	Max.	Mittelwert	\pm SD	Median	25% Perzentil	75% Perzentil
bis Studieneinschluss	1	48	22,9	15,0	21,0	10,0	36,0

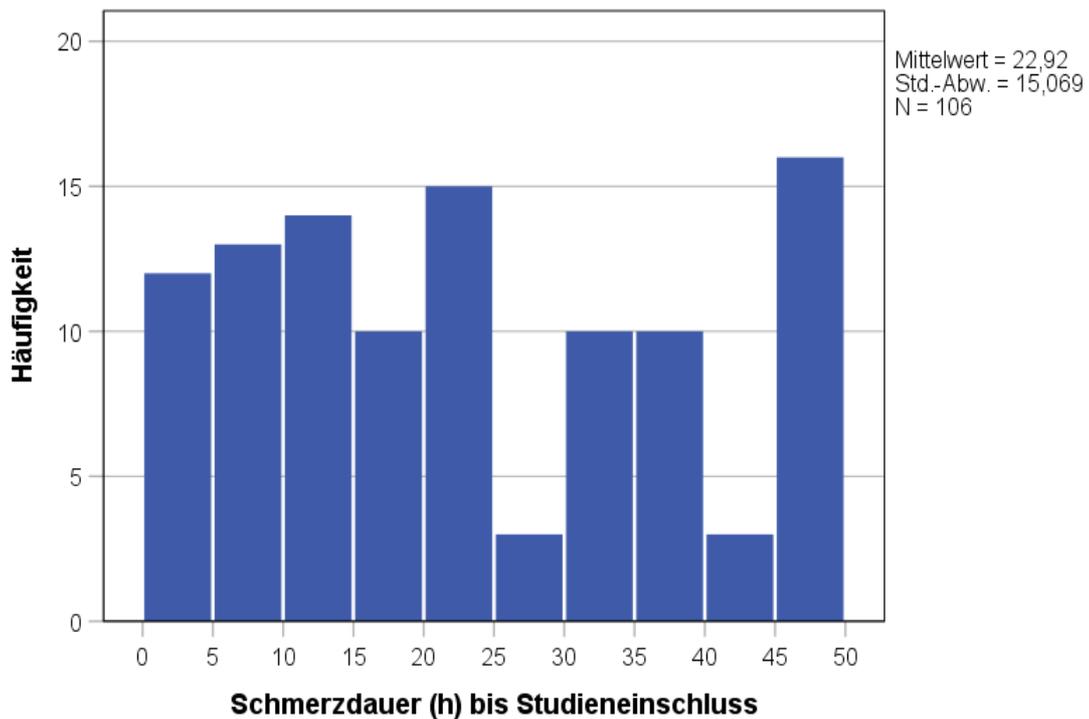


Abbildung 10: Verteilung der Schmerzdauer in Stunden (h) bis zum Studieneinschluss

4.2.3 Laborparameter

Die in Tabelle 14 und Abbildung 11 bis Abbildung 23 veranschaulichten Laborparameter wurden im Rahmen der EAGLE-Studie täglich mindestens einmal bestimmt. Für diese Dissertation waren besonders die Laborparameter zu Interventionsbeginn hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit für einen schweren Verlauf von großem Interesse. Dabei zeigten die Leukozyten, das CRP, die GOT, die LDH, das Bilirubin, die Glukose, der Harnstoff bzw. BUN und das Kreatinin über die Norm erhöhte Mittelwerte. Bezogen auf das Gesamtkalzium konnte ein erniedrigter Mittelwert verzeichnet werden. Insgesamt lag der mittlere Hämatokrit des Studienkollektivs bei 38,6 (\pm 6,8) %. Der durchschnittliche Hämatokrit der Frauen war dabei mit 35,4 (\pm 6,3) % leicht erniedrigt (Norm 36 - 40 %), wohingegen der durchschnittliche Hämatokrit der Männer mit 40,0 (\pm 6,6) % im unteren Normbereich (Norm 40 - 44 %) lag.

Tabelle 14: Laborparameter bei Interventionsbeginn

Laborparameter	Min.	Max.	Mittelwert	± SD	Median
Leukozyten [G/l]	1,9	30,9	14,0	6,1	13,5
CRP [mg/dl]	0,4	58,0	14,1	11,7	11,4
GOT [U/l]	11	8414	483,9	1417,3	91,0
LDH [U/l]	141	7660	654,2	1197,4	327,5
Bilirubin [mg/dl]	0,1	9,6	1,9	1,6	1,5
Glukose [mg/dl]	46	535	144,7	80,0	120,5
Harnstoff [mg/dl]	6,0	325,0	50,9	42,0	41,0
BUN [mg/dl]	2,8	151,7	23,7	19,6	19,1
Kreatinin [mg/dl]	0,3	7,1	1,5	1,2	1,0
Gesamt-Kalzium [mmol/l]	0,6	5,0	1,9	0,4	1,9
Hkt gesamt [%]	20,8	59,0	38,6	6,8	39,0
Hkt weibl. [%]	20,8	46,5	35,4	6,3	37,0
Hkt männl. [%]	26,6	59,0	40,0	6,6	40,4

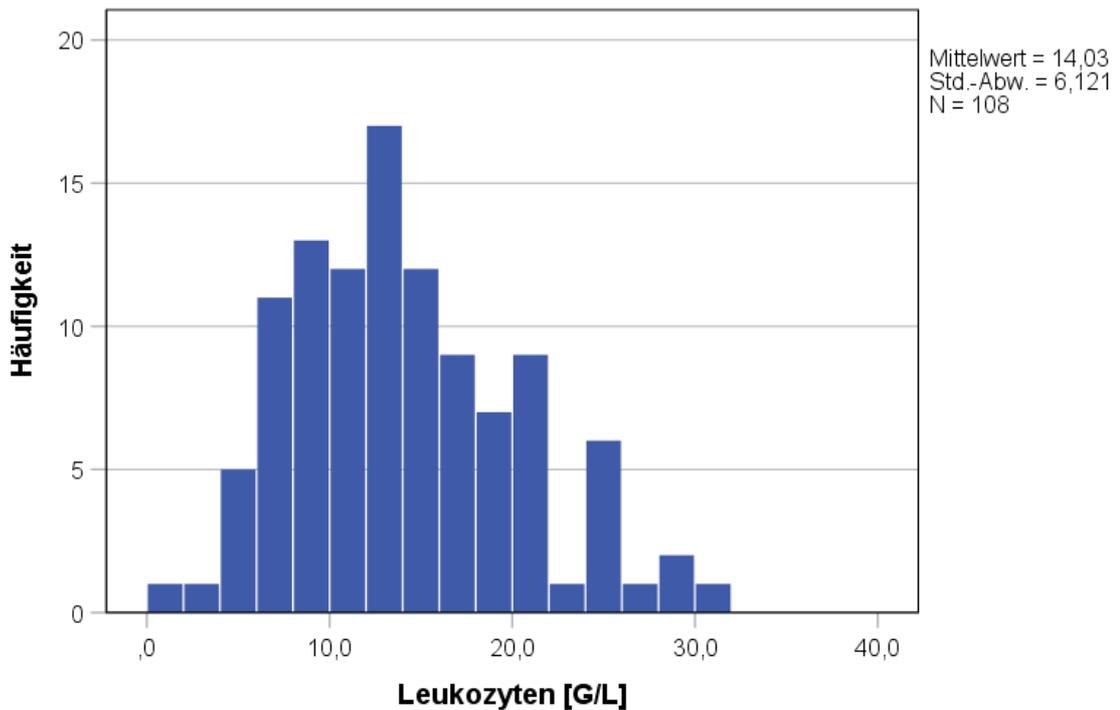


Abbildung 11: Verteilung der Leukozyten [G/L] zu Interventionsbeginn

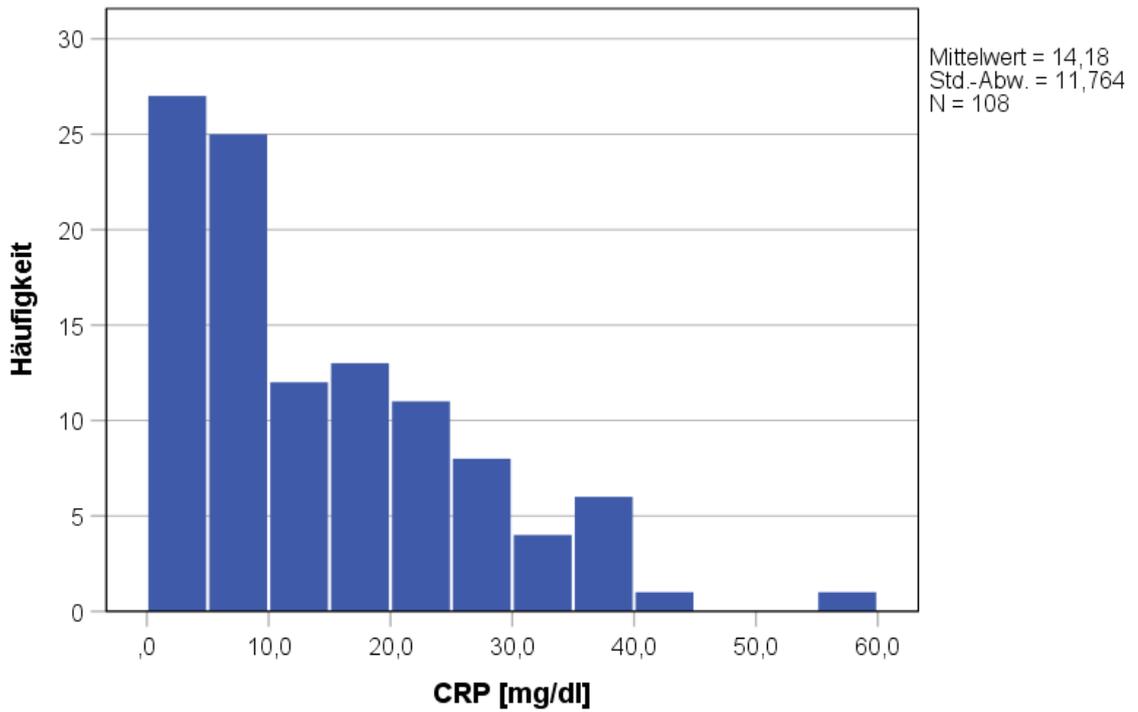


Abbildung 12: Verteilung des CRP [mg/dl] zu Interventionsbeginn

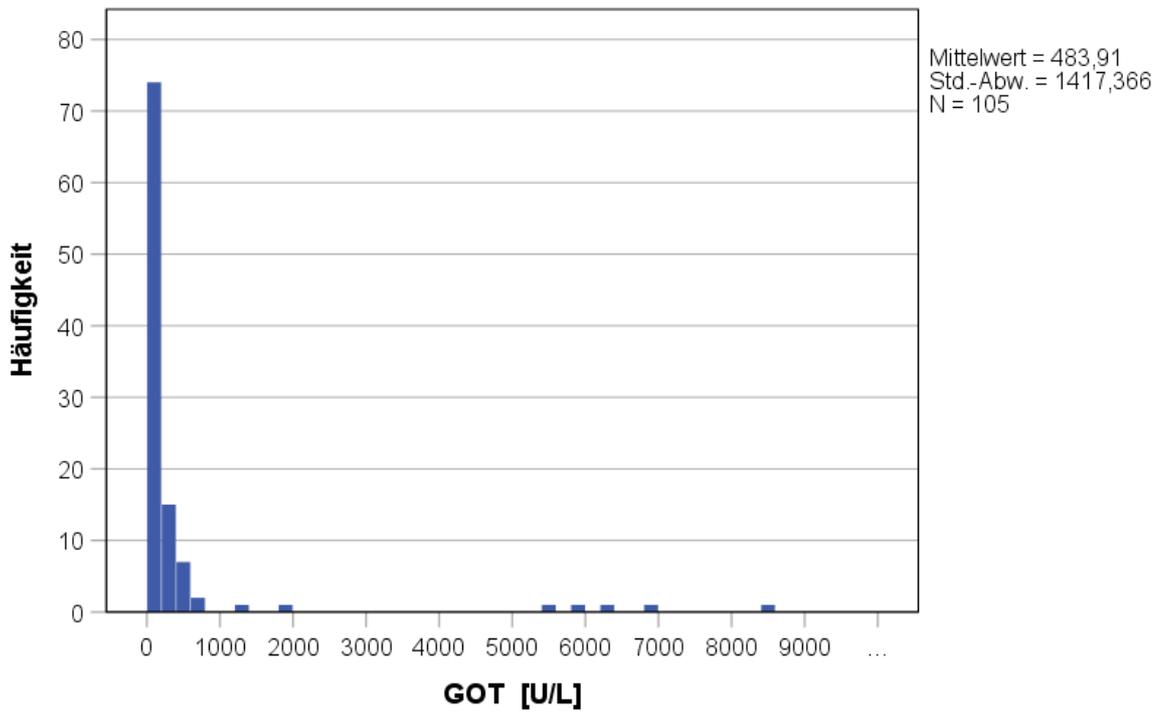


Abbildung 13: Verteilung der GOT [U/L] zu Interventionsbeginn

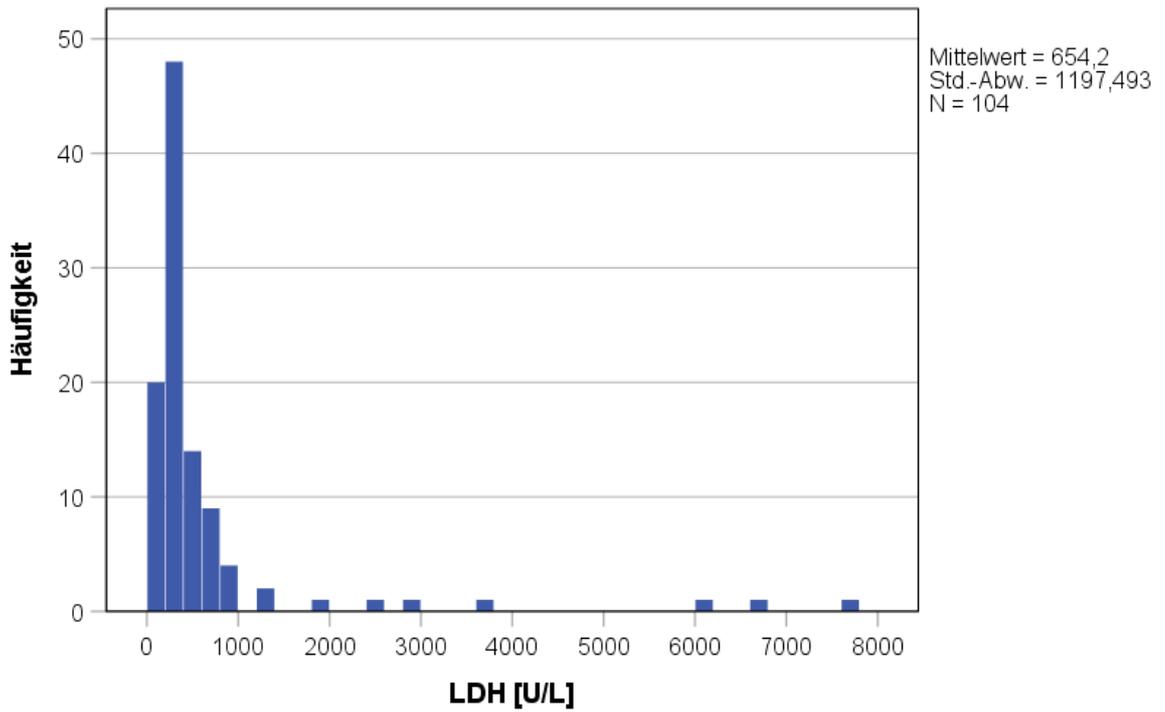


Abbildung 14: Verteilung der LDH [U/L] zu Interventionsbeginn

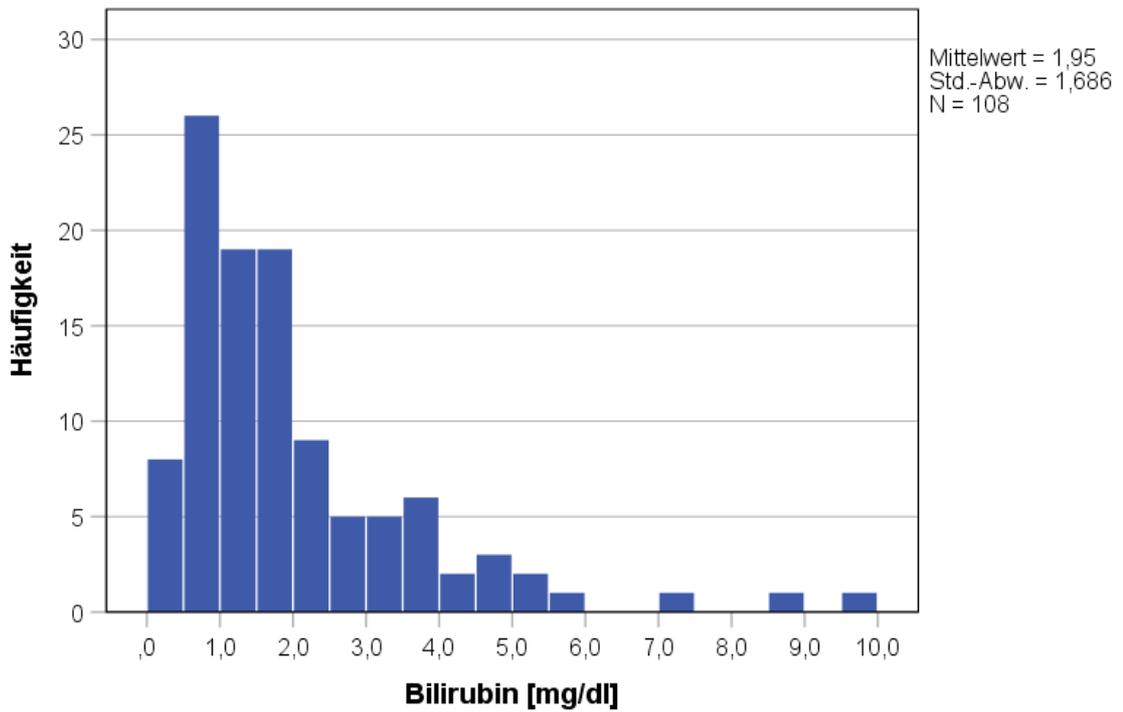


Abbildung 15: Verteilung des Bilirubins [mg/dl] zu Interventionsbeginn

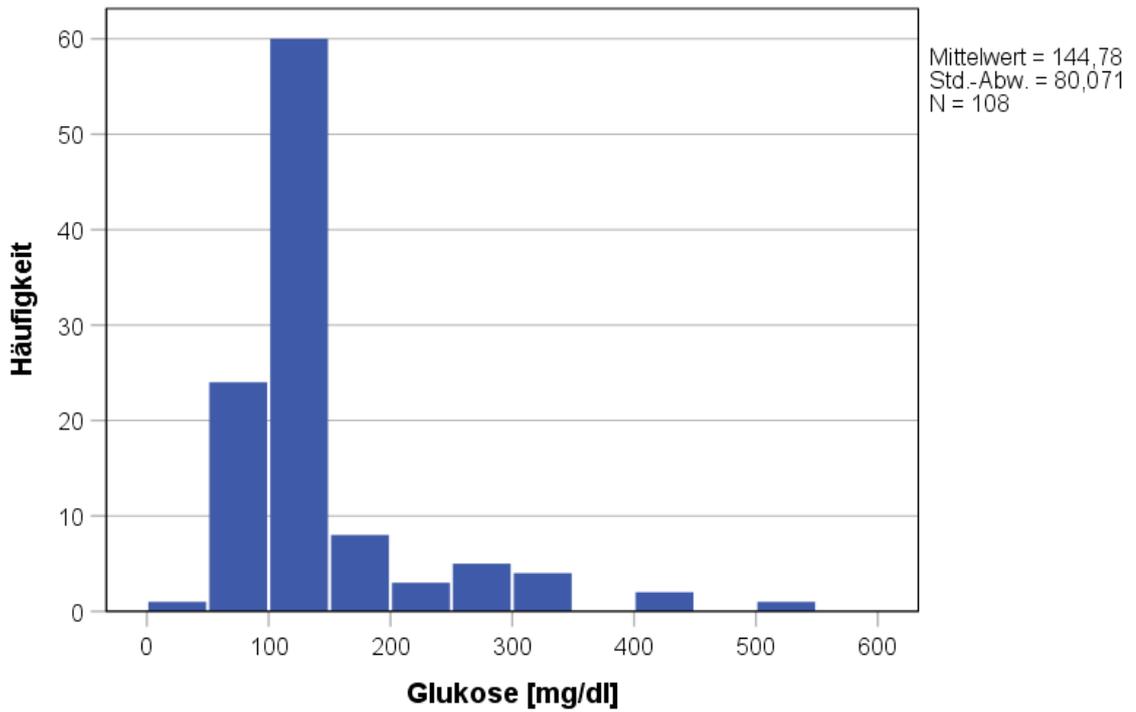


Abbildung 16: Verteilung der Glukose [mg/dl] zu Interventionsbeginn

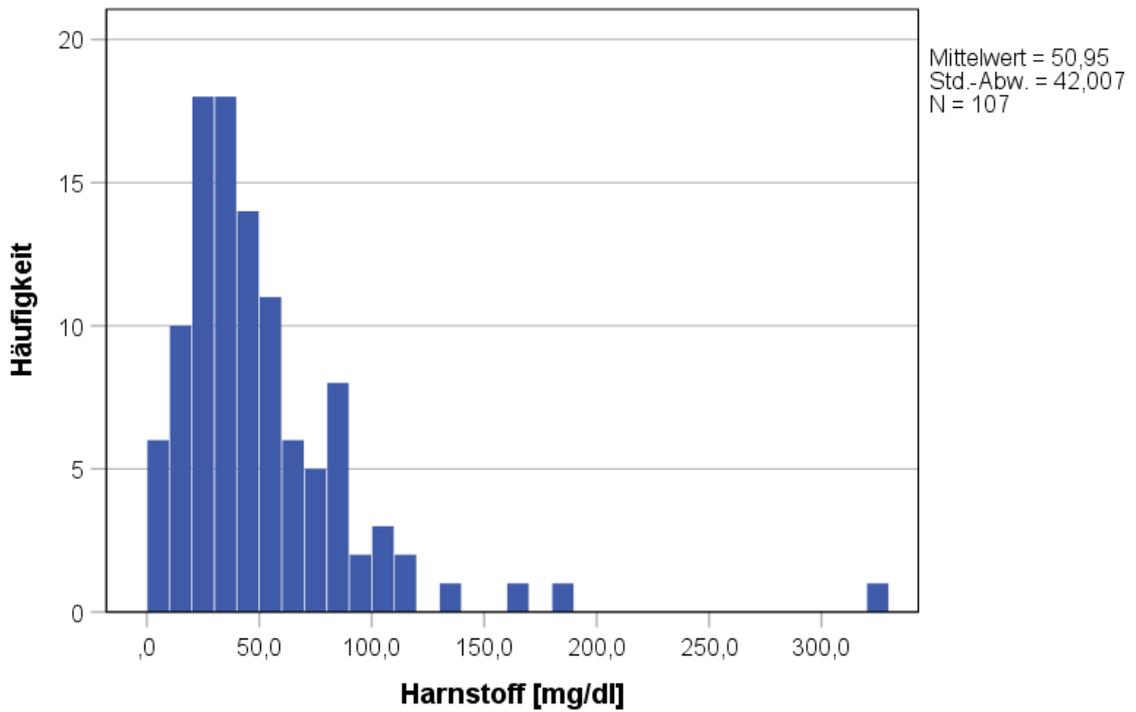


Abbildung 17: Verteilung des Harnstoffs [mg/dl] zu Interventionsbeginn

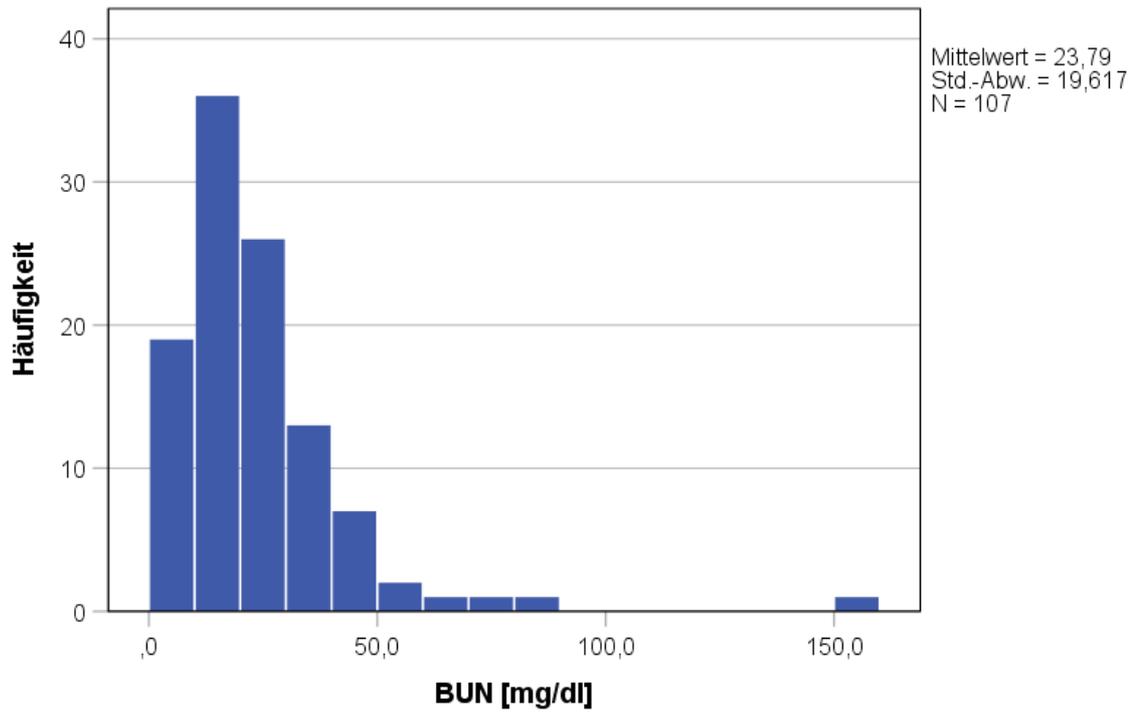


Abbildung 18: Verteilung des BUN [mg/dl] zu Interventionsbeginn

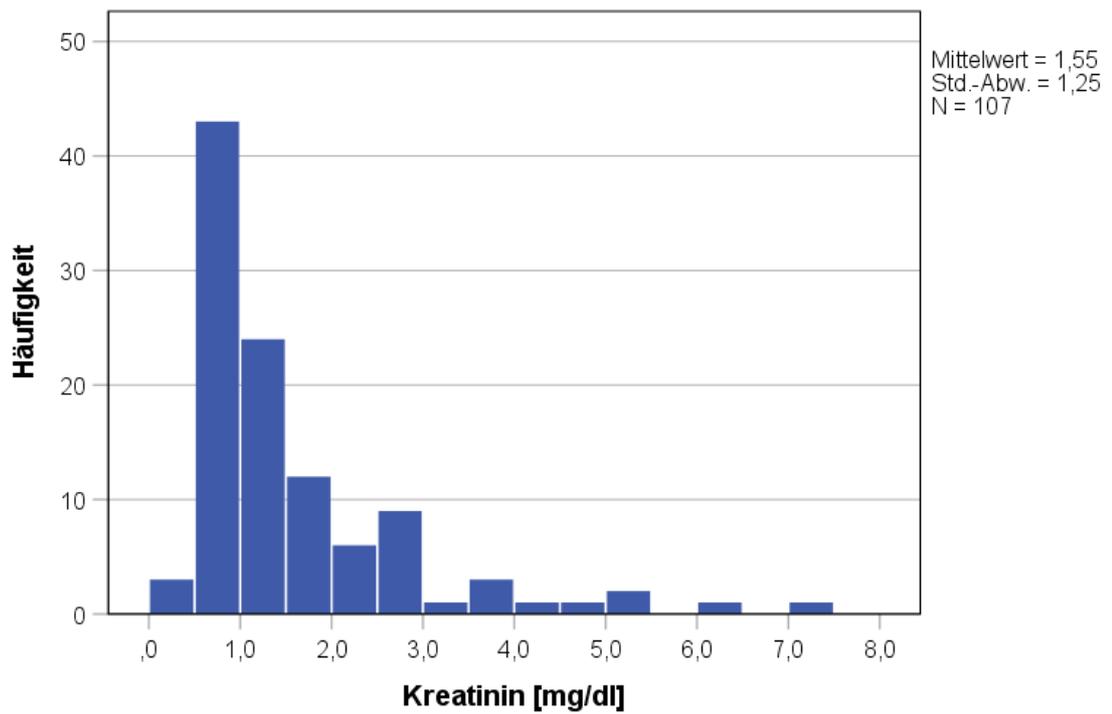


Abbildung 19: Verteilung des Kreatinins [mg/dl] zu Interventionsbeginn

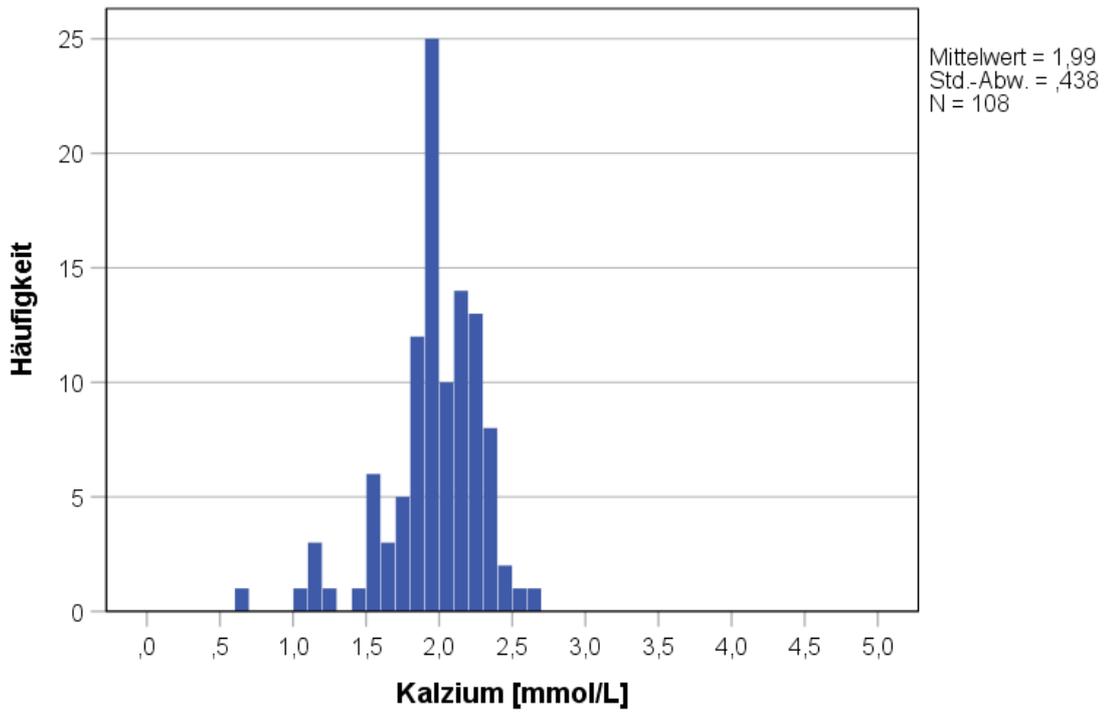


Abbildung 20: Verteilung des Gesamt-Kalziums [mmol/L] zu Interventionsbeginn

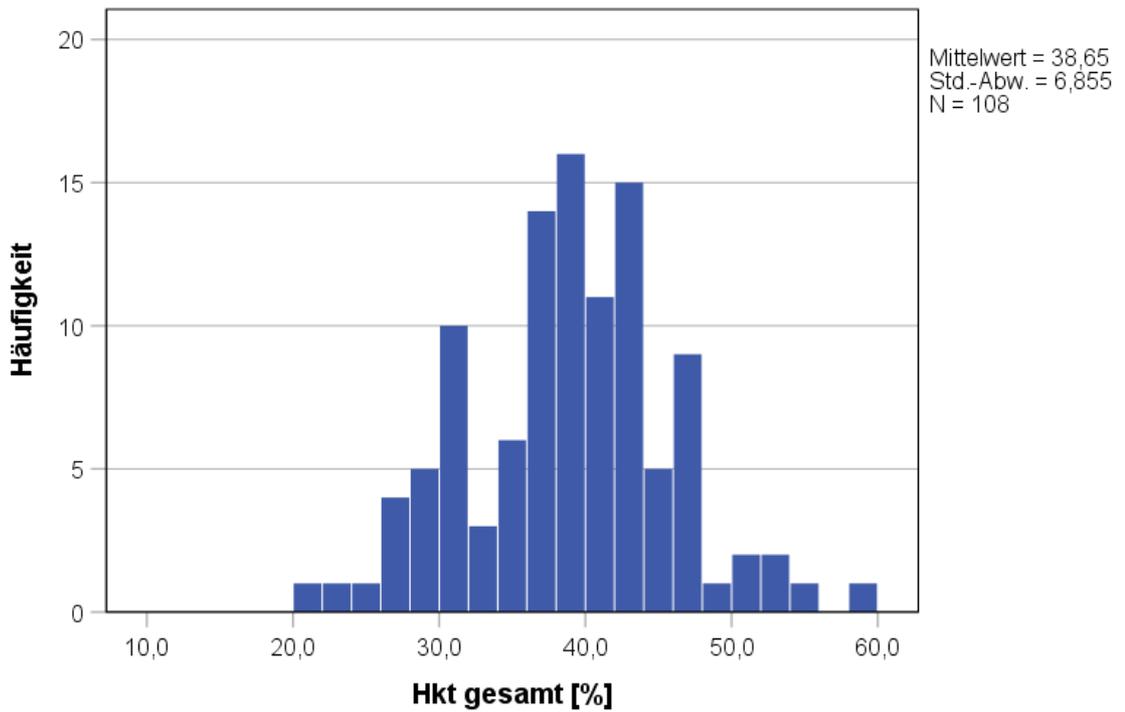


Abbildung 21: Verteilung des Hämatokrits [%] zu Interventionsbeginn

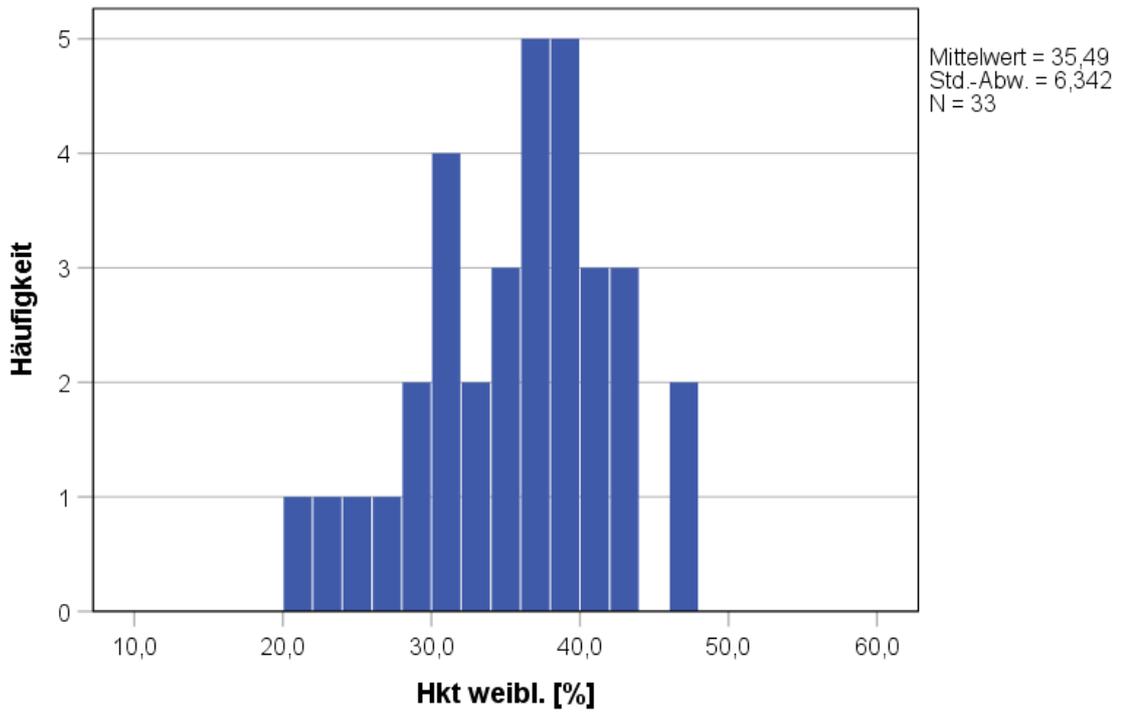


Abbildung 22: Verteilung des Hämatokrits der Frauen [%] zu Interventionsbeginn

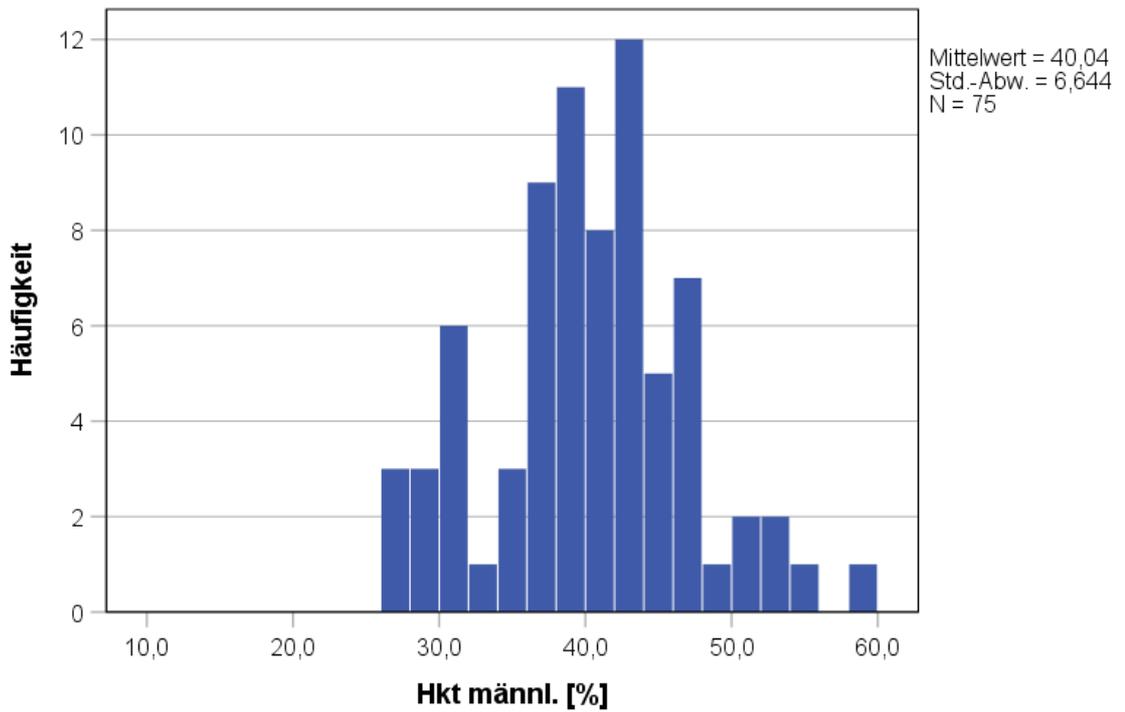


Abbildung 23: Verteilung des Hämatokrits der Männer [%] zu Interventionsbeginn

4.2.4 Hämodynamische Ausgangsparameter

Tabelle 15 und die Abbildung 24 bis Abbildung 30 geben einen Überblick über die Charakteristika der hämodynamischen Ausgangsparameter, welche zu Interventionsbeginn erfasst wurden. Der EVLWI, die SVV, die PPV sowie der CPI waren im Durchschnitt mit 8,4 (\pm 3,4) ml/kg, 15,5 (\pm 6,5) %, 17,2 (\pm 14,4) % und 0,8 (\pm 0,4) [W/m²] über die Norm erhöht. Die restlichen Parameter erwiesen sich mit ihrem Durchschnitt als normwertig. Eine hohe Spannweite zwischen minimal und maximal erfassten Werten zeigte der EVLWI mit 4,0 - 25,0 ml/kg. Ähnliches konnte bezogen auf den GEDVI, den HI und den ZVD und den CPI beobachtet werden. Insgesamt 91,7 % (99/108) der Patienten wiesen bei Interventionsbeginn einen Sinusrhythmus auf und 12,0 % (13/108) wurden zu diesem Zeitpunkt kontrolliert beatmet. Insgesamt lag bei 11,1 % (12/108) aller Patienten gleichzeitig eine kontrollierte Beatmung sowie ein Sinusrhythmus vor (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 15: Hämodynamische Ausgangsparameter bei Interventionsbeginn

Hämodynamik-Parameter	Min.	Max.	Mittelwert	\pm SD	Median
EVLWI [ml/kg]	4,0	25,0	8,4	3,4	8,0
GEDVI [ml/m ²]	407	1239	709,4	179,0	681,0
HI [l/(min*m ²)]	1,4	9,9	3,7	1,3	3,6
ZVD [mmHg]	-4	28	8,9	6,7	7,0
SVV [%]	6	23	15,5	6,5	17,0
PPV [%]	6	38	17,2	14,4	12,5
MAP [mmHg]	45	130	91,6	18,3	92,0
CPI [W/m ²]	0,2	2,7	0,8	0,4	0,8

Tabelle 16: Häufigkeiten von Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung bei Interventionsbeginn

Sinusrhythmus	91,7 % (99/108)
Kontrollierte Beatmung	12,0 % (13/108)
Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung	11,1 % (12/108)

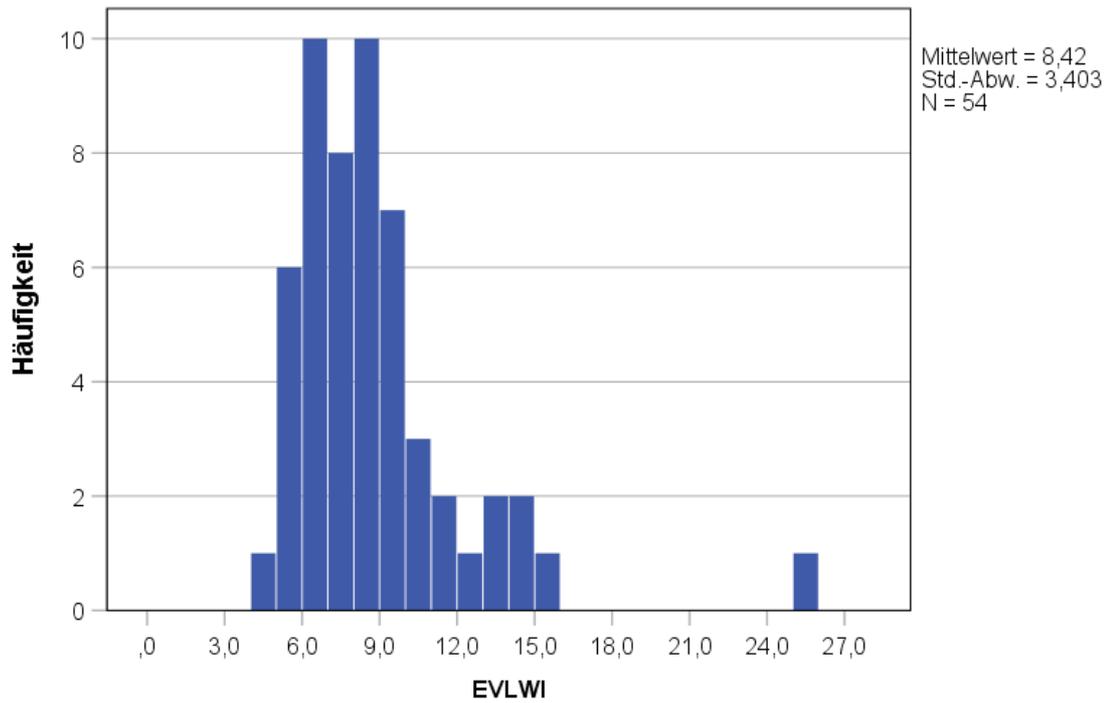


Abbildung 24: Verteilung des EVLWI [ml/kg] zu Interventionsbeginn

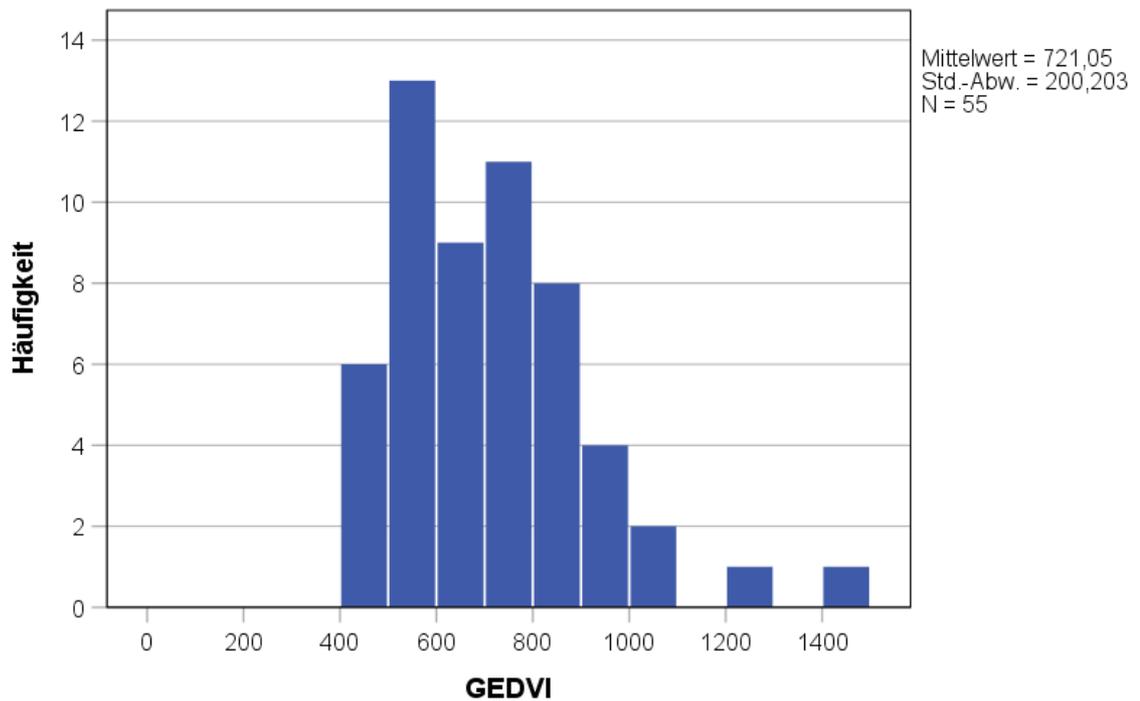


Abbildung 25: Verteilung des GEDVI [ml/m²] zu Interventionsbeginn

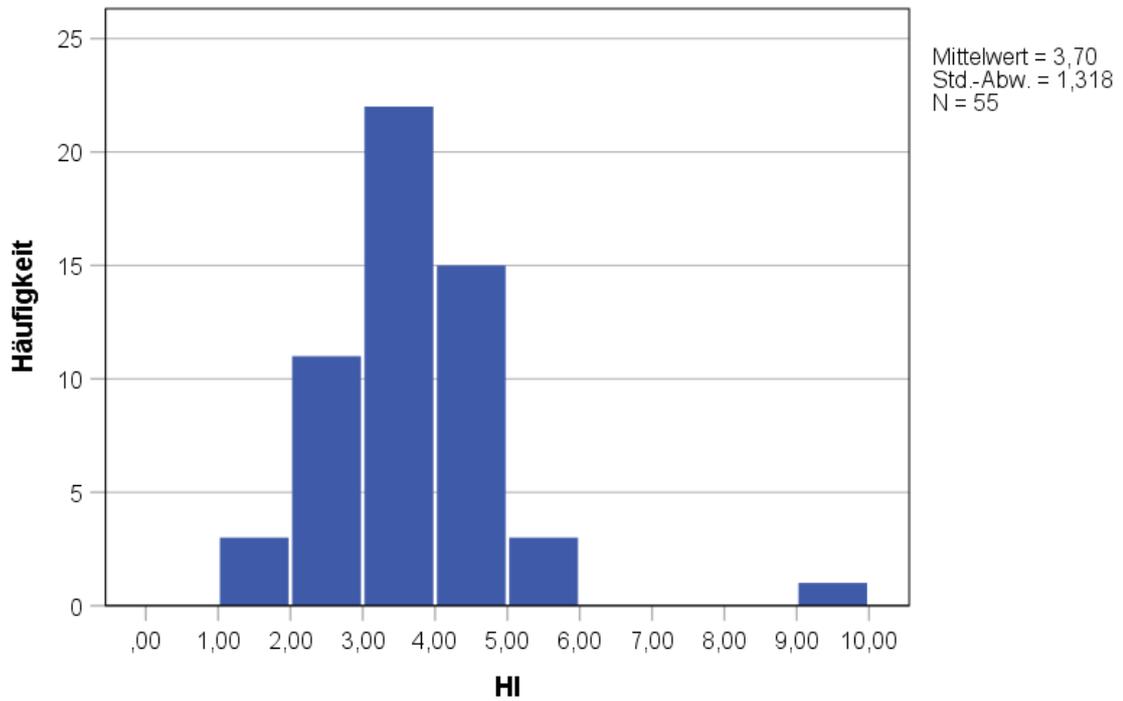


Abbildung 26: Verteilung des HI [$l/(min \cdot m^2)$] zu Interventionsbeginn

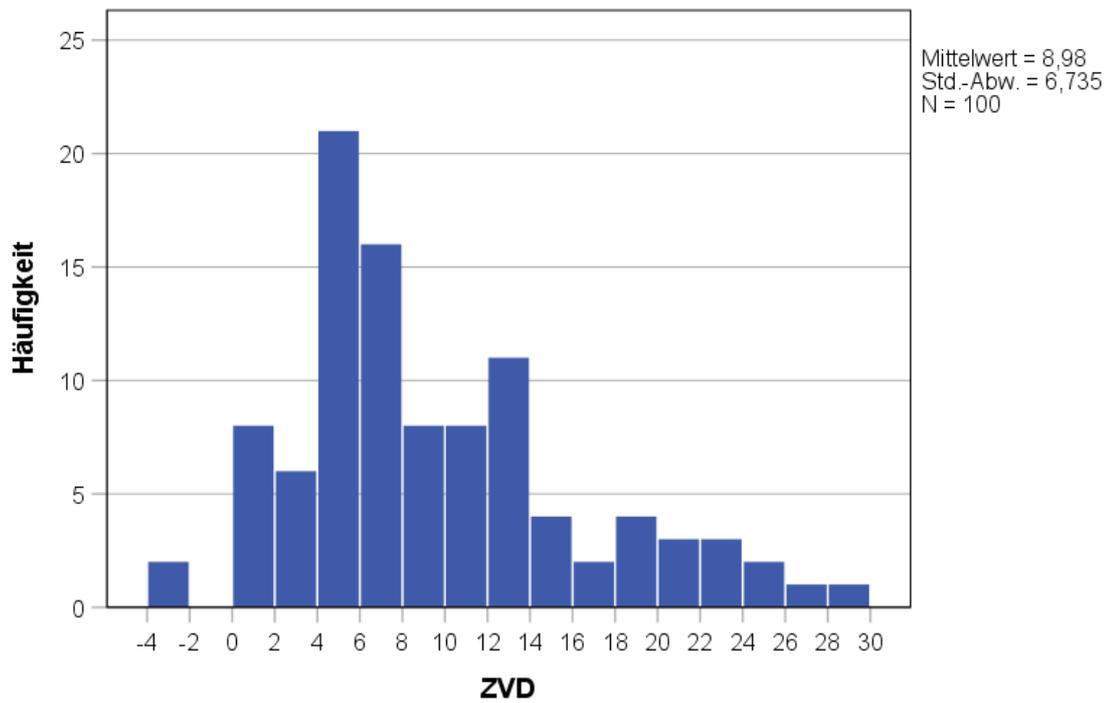


Abbildung 27: Verteilung des ZVD [mmHg] zu Interventionsbeginn

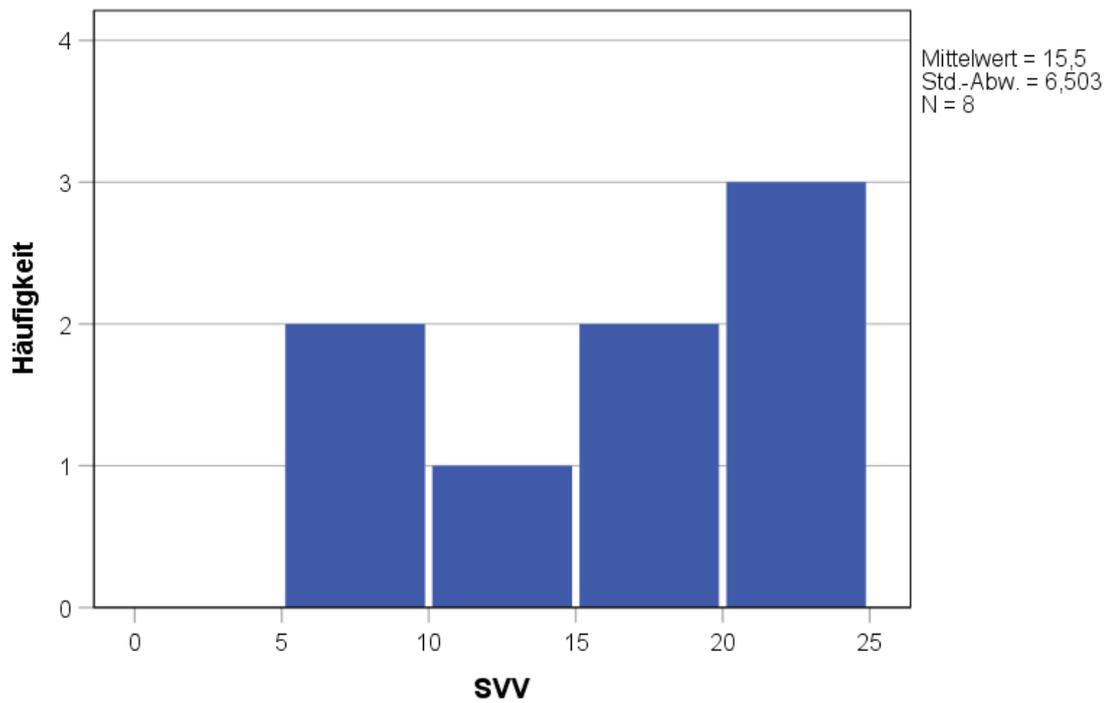


Abbildung 28: Verteilung der SVV [%] zu Interventionsbeginn

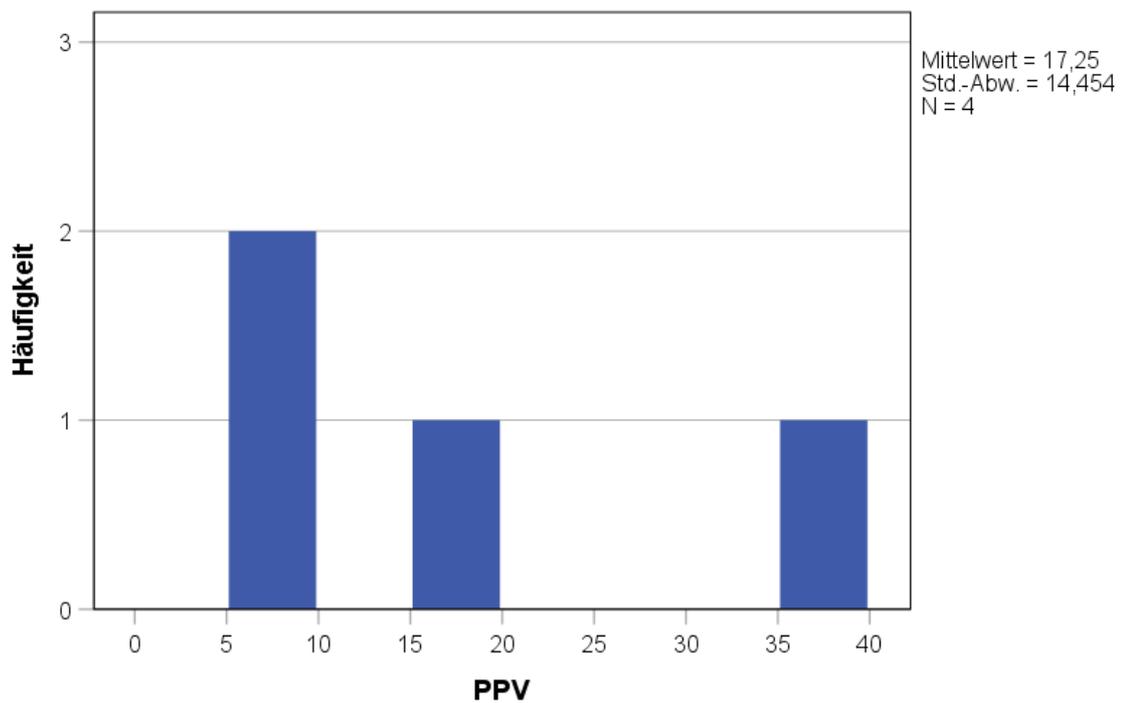


Abbildung 29: Verteilung der PPV [%] zu Interventionsbeginn

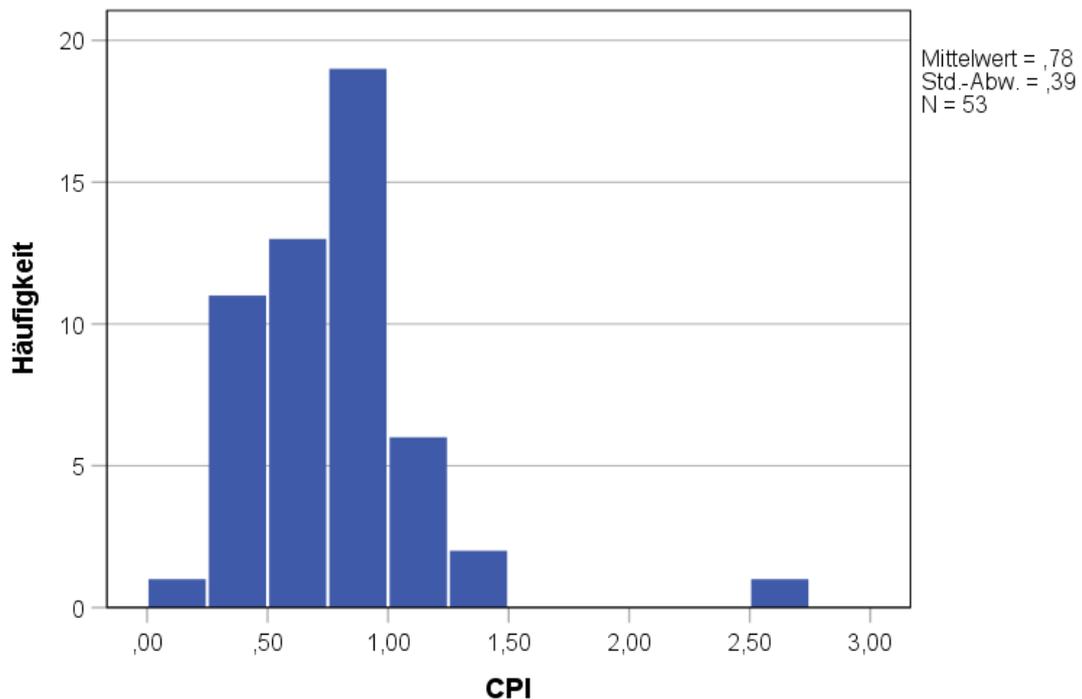


Abbildung 30: Verteilung des CPI [W/m²] zu Interventionsbeginn

4.2.5 Intraabdomineller Druck und Flüssigkeitsbilanzierung

Im Rahmen der Flüssigkeitstherapie sowie zur Überwachung der Nierenfunktion wurde das Patientenkollektiv der EAGLE-Studie täglich bilanziert. Dabei wurde bei Interventionsbeginn eine positive 12-Stunden-Bilanz von durchschnittlich 3,9 (± 3,6) Litern mit einem Median von 3,2 Litern verzeichnet (vgl. Tabelle 17 und Abbildung 31). Zur Überwachung des intraabdominellen Drucks (IAP) wurde zu Interventionsbeginn der Blasendruck gemessen, welcher mit 14,0 (± 7,6) mmHg (Median von 14,0 mmHg) erhöht war (vgl. Tabelle 17 und Abbildung 32). Vergleicht man die Mittelwerte der 12-Stunden-Bilanz und des intraabdominellen Drucks zwischen der PiCCO- und der Standardgruppe, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 18). Die mittlere 12-Stunden-Bilanz der PiCCO-Gruppe zeigte sich gegenüber der hämodynamisch gesteuerten Standardgruppe jedoch leicht erhöht.

Tabelle 17: 12-Stunden-Bilanz und intraabdomineller Druck bei Interventionsbeginn

	Min.	Max.	Mittelwert	± SD	Median
12-h-Bilanz [ml]	-795	15500	3946,8	3644,5	3200,0
IAP [mmHg]	2,0	40,0	14,0	7,6	14,0

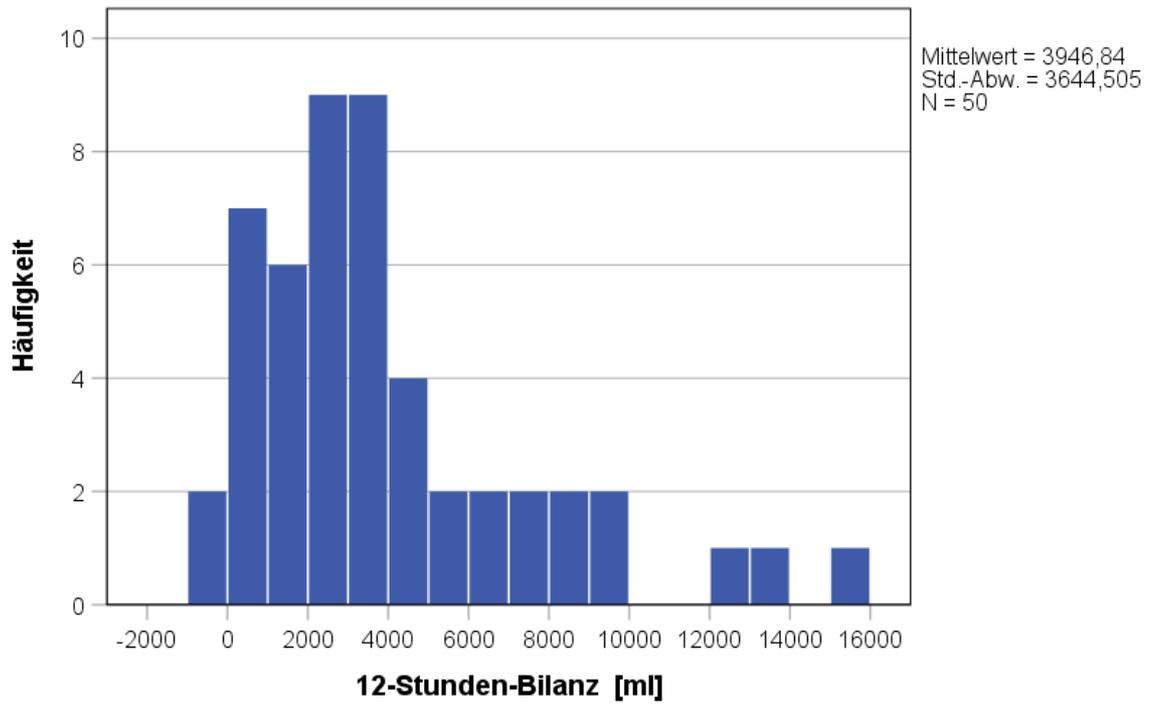


Abbildung 31: Verteilung der 12-Stunden-Bilanz [ml] bei Interventionsbeginn

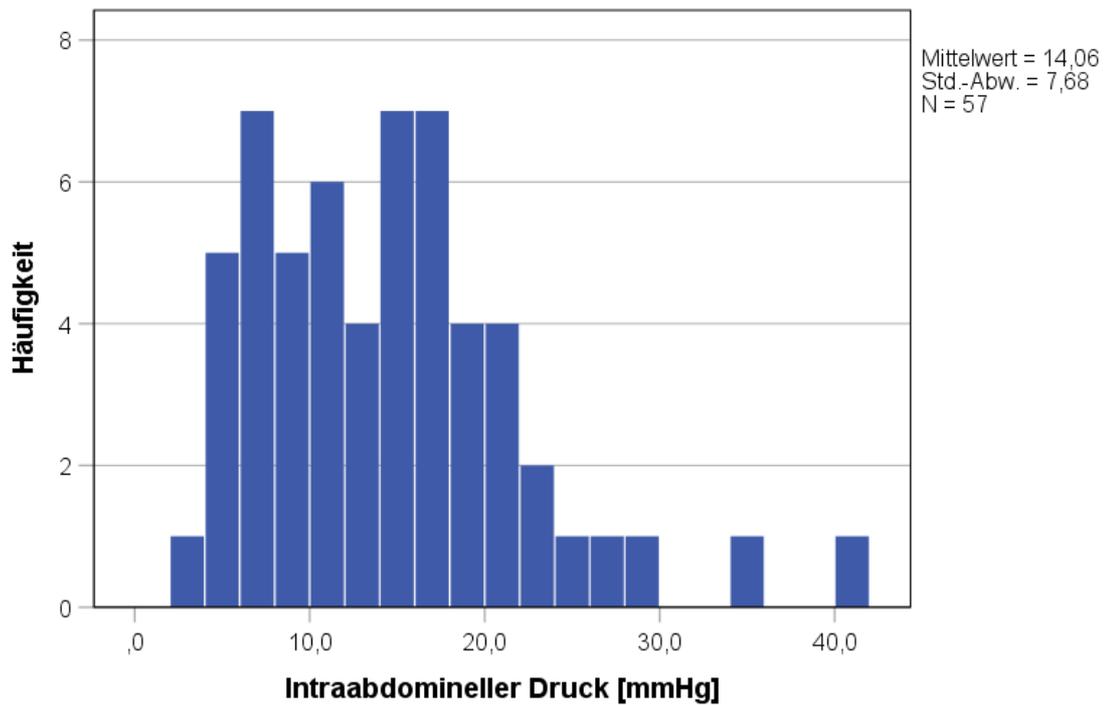


Abbildung 32: Verteilung des intraabdominellen Drucks [mmHg] bei Interventionsbeginn

Tabelle 18 : Mittelwertvergleich der 12-Stunden-Bilanz [ml] und des intraabdominellen Drucks [mmHg] zu Interventionsbeginn zwischen der PiCCO- und der Standardgruppe (Mann-Whitney-U-Test)

	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	PiCCO-Gruppe	Standard-Gruppe	
12-h-Bilanz [ml]	4139,4 (\pm 3751,7)	3680,9 (\pm 3565,0)	0,746
IAP [mmHg]	14,0 (\pm 5,2)	14,2 (\pm 9,5)	0,609

4.2.6 Scores

4.2.6.1 APACHE-II-Score

In Tabelle 19 wurden die wichtigsten Charakteristika der erfassten APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss bis zum Ende des Hauptbeobachtungszeitraums von 96 Stunden veranschaulicht. Legt man sein Augenmerk auf die Verteilung der Mittelwerte aller erfassten APACHE-II-Scores, so zeigten sich diese über den gesamten Zeitraum als relativ konstant. Bei Studieneinschluss lag der minimal erreichte APACHE-II-Score bei 8 und der maximal erreichte APACHE-II-Score bei 40 Punkten. Im Durchschnitt wurden 13,5 (\pm 6,1) Punkte mit einem Median von 11,5 Punkten erreicht. Bei Interventionsbeginn konnten Scores von unter 8 Punkten verzeichnet werden, jedoch veränderte sich der Mittelwert mit 11,3 (\pm 6,1) Punkten und der Median mit 10,0 Punkten nur kaum gegenüber dem APACHE-II-Score bei Studieneinschluss. Auch die Verteilung der mittleren 50 % der APACHE-II-Scores sind relativ konstant geblieben. Diese liegen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen 9 und 15,7 und bei Studienbeginn zwischen 8 und 14,7 Punkten. Abbildung 33 und Abbildung 34 stellen die Punkteverteilung des APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss und Interventionsbeginn grafisch dar. In Abbildung 35 wird die Dynamik der Punkteverteilung zwischen Studieneinschluss und Interventionsbeginn gegenüberstellend veranschaulicht.

Tabelle 19: Charakteristika der erfassten APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss bis zum Ende des Hauptbeobachtungszeitraums

APACHE-II-Score	Min.	Max.	Mittelwert	± SD	Median
Studieneinschluss	8	40	13,5	6,1	11,5
Interventionsbeginn	1	32	11,3	6,2	10,0
nach 12 h	1	44	10,9	8,0	8,0
nach 24 h	2	41	10,8	7,8	8
nach 36 h	1	32	9,7	6,5	8
nach 48 h	1	32	10,1	6,5	9
nach 60 h	0	30	9,1	6,6	7,5
nach 72 h	0	32	9,2	6,5	8
nach 84 h	0	32	9,5	6,2	8
nach 96 h	0	33	9,3	6,2	7,5

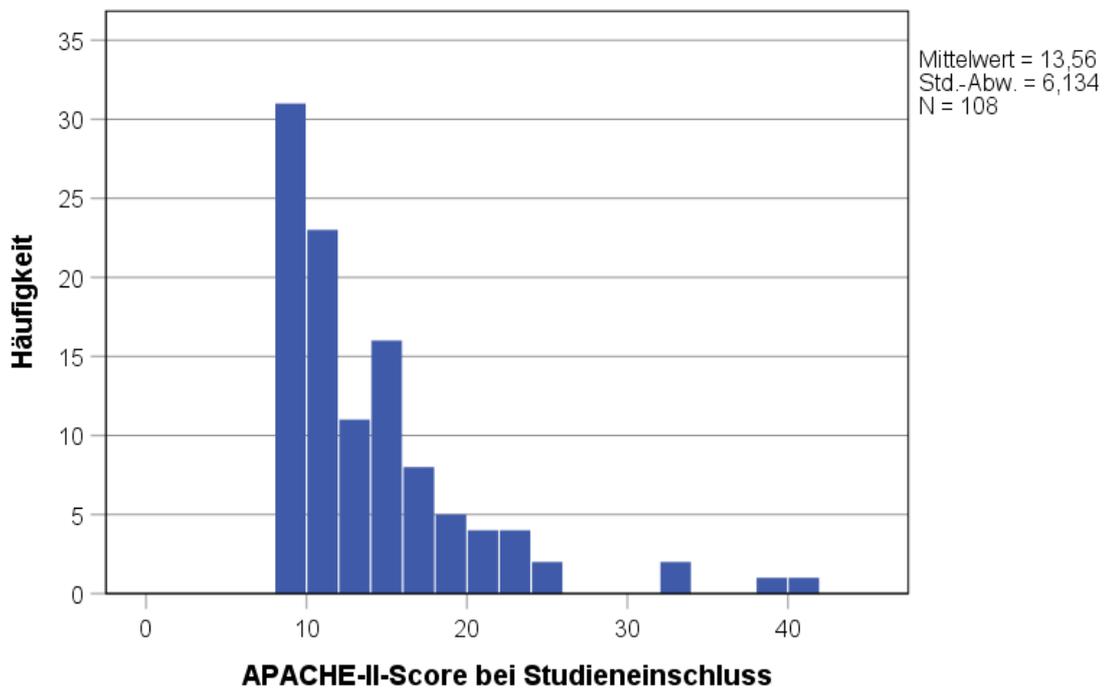


Abbildung 33: Verteilung des APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss

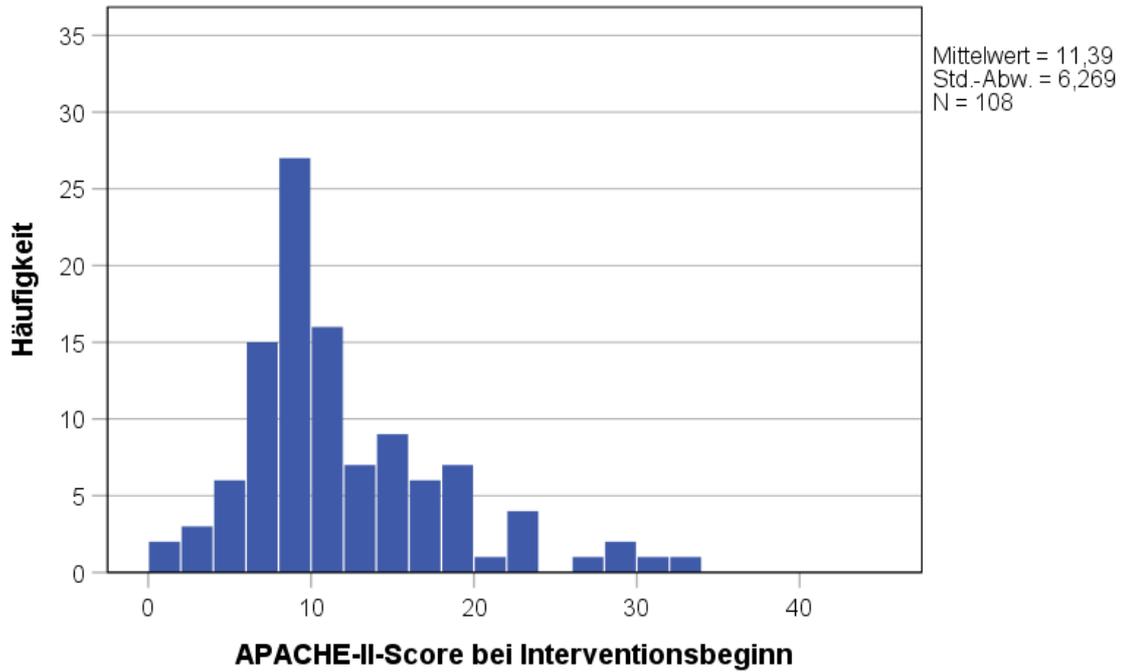


Abbildung 34: Verteilung des APACHE-II-Scores bei Interventionsbeginn

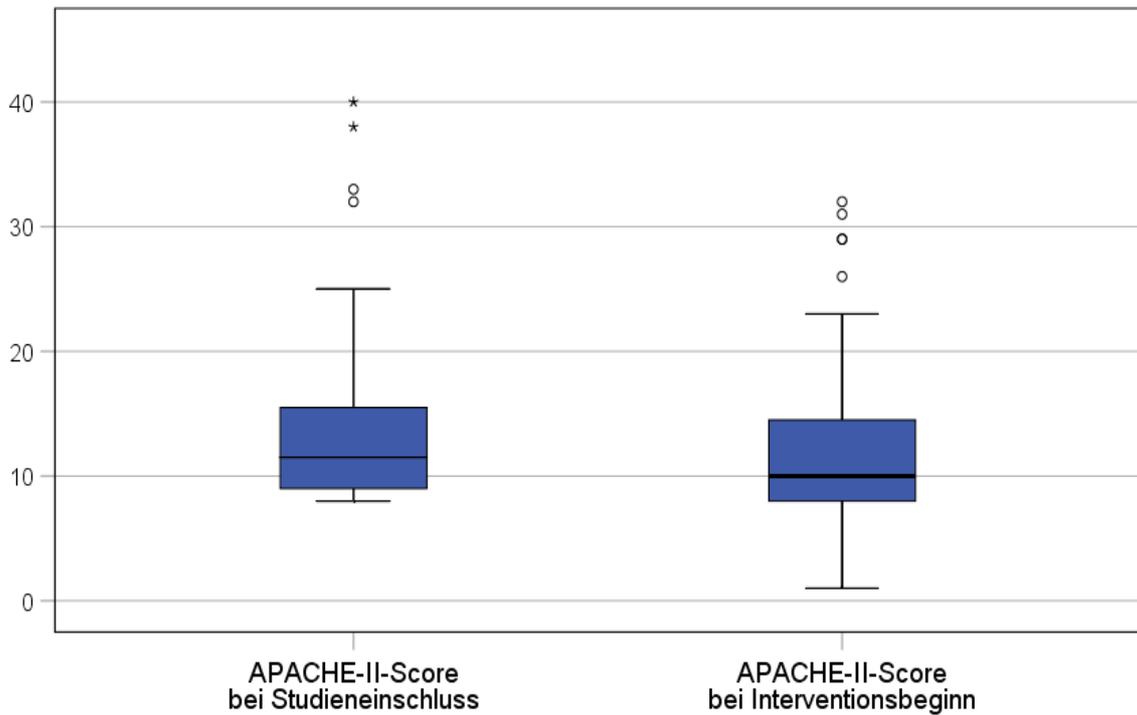


Abbildung 35: Gegenüberstellung des APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss und Interventionsbeginn

4.2.6.2 Ranson-Score

Im Rahmen der EAGLE-Studie wurden sowohl der Ranson-Score bei Interventionsbeginn als auch nach 48 Stunden berechnet. Aus deren Addition konnte die Ranson-Score-Summe gebildet werden. Die Charakteristika der erfassten Ranson-Scores sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Mit einem Mittelwert von 4,7 ($\pm 1,8$) Punkten lag die nach 48 Stunden berechnete Ranson-Score-Summe bei minimal 1 bis maximal 9 Punkten. Insgesamt erreichten 92,5 % der Patienten nach 48 Stunden eine Ranson-Score-Summe von mindestens 3 Punkten, was laut der Atlanta-Klassifikation von 1992 (Bradley, 1993) einer schweren AP entspricht (vgl. Tabelle 21). Die Punkteverteilungen der Ranson-Scores wurden in Abbildung 36 bis Abbildung 38 verbildlicht.

Tabelle 20: Charakteristika des Ranson-Scores ab Interventionsbeginn

Ranson-Score	Min.	Max.	Mittelwert	\pm SD	Median
Interventionsbeginn	0	5	2,0	1,1	2
Nach 48 h	0	6	2,8	1,3	3
Summe	1	9	4,7	1,8	4

Tabelle 21: Häufigkeit der schweren AP definiert durch eine Ranson-Score-Summe von mind. 3 Punkten nach der Atlanta-Klassifikation 1992 (Bradley, 1993)

Ranson-Score-Summe nach 48 h	Häufigkeit
≥ 3	92,5 % (86/93)
< 3	7,5 % (7/93)

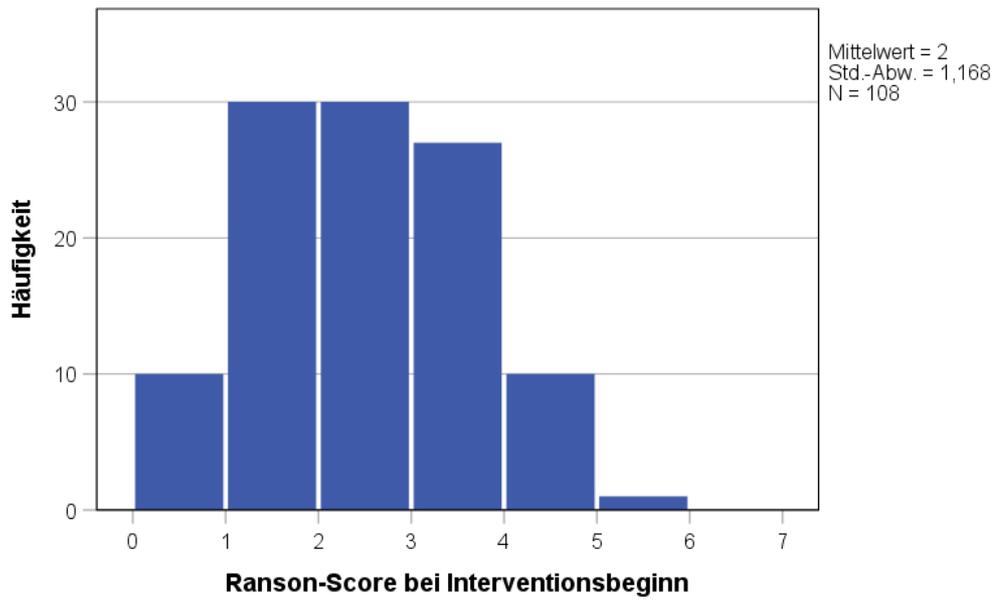


Abbildung 36: Verteilung des Ranson-Scores bei Interventionsbeginn

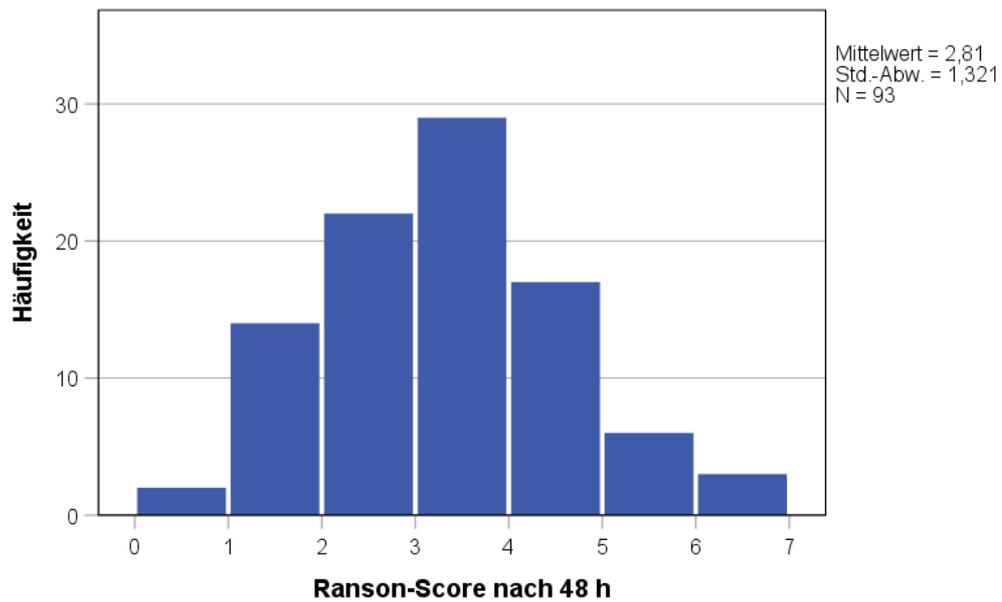


Abbildung 37: Verteilung des Ranson-Scores nach 48 Stunden

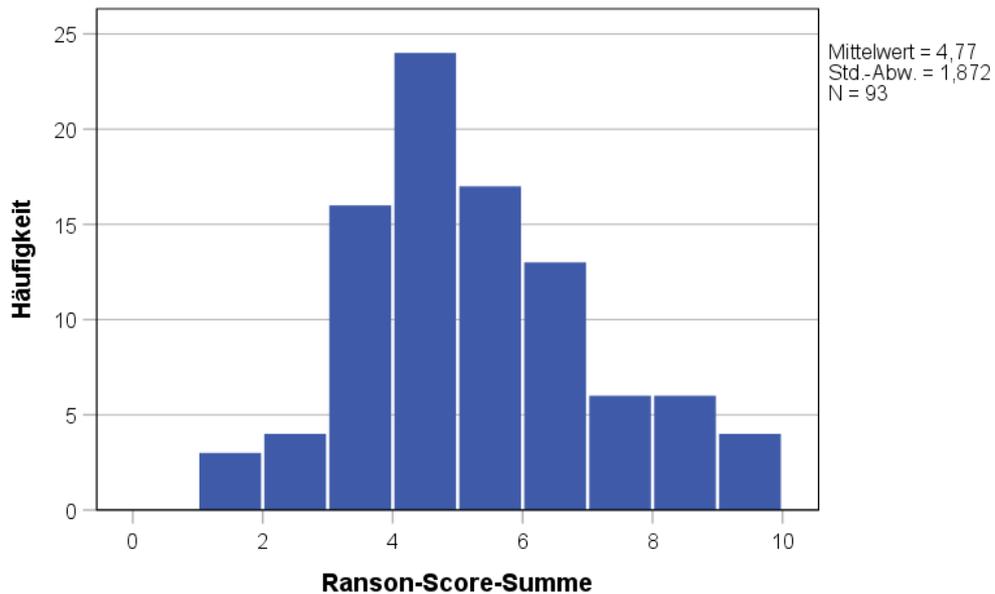


Abbildung 38: Verteilung der Ranson-Score-Summe nach 48 Stunden

4.2.7 Liegezeiten

Die Intensivliegezeit der Überlebenden des Patientenkollektivs lag im Schnitt bei 11,1 ($\pm 15,4$) Tagen (vgl. Tabelle 22). Die Hälfte der Patienten wurde innerhalb von sechs Tagen auf eine Normalstation verlegt, wobei der kürzeste Intensivaufenthalt bei zwei und der längste bei 101 Tagen lag. Bis zur Entlassung verbrachten die Patienten im Durchschnitt 24,2 ($\pm 27,8$) Tage im Krankenhaus. Die Hälfte wurde innerhalb von 17 Tagen entlassen, wobei der kürzeste Krankenhausaufenthalt bei zwei und der längste bei 199 Tagen lag. Abbildung 39 und Abbildung 40 veranschaulichen die Verteilung der Intensiv- und Krankenhausliegezeiten der Überlebenden.

Tabelle 22: Intensiv- und Krankenhausliegezeiten der Überlebenden

Liegezeiten	Min.	Max.	Mittelwert	\pm SD	Median
Intensivstation bis Normalstation	2	101	11,1	15,4	6,0
Krankenhaus bis Entlassung	2	199	24,2	27,8	17,0

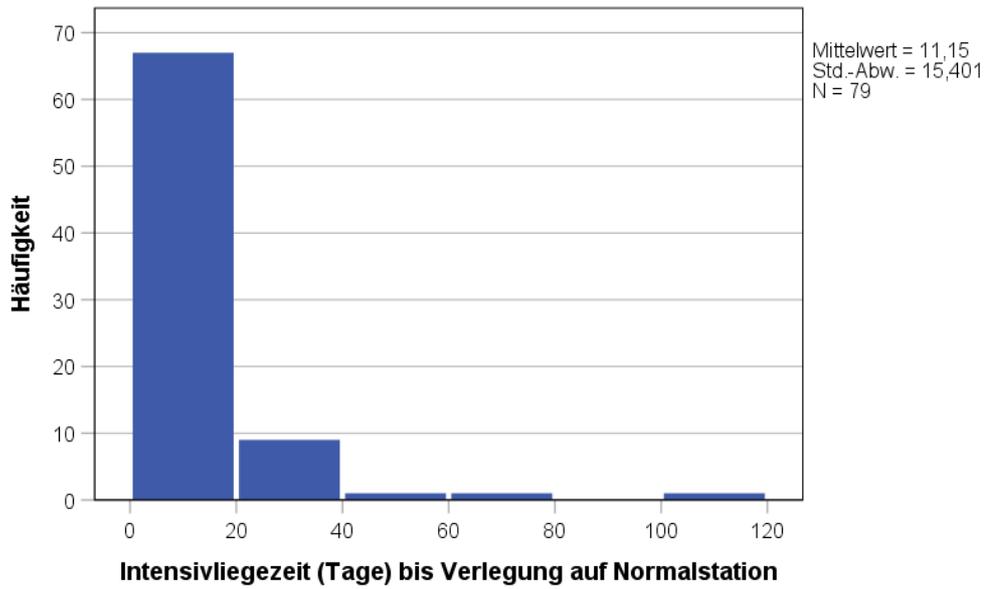


Abbildung 39: Intensivliegezeit in Tagen bis zur Verlegung auf eine Normalstation

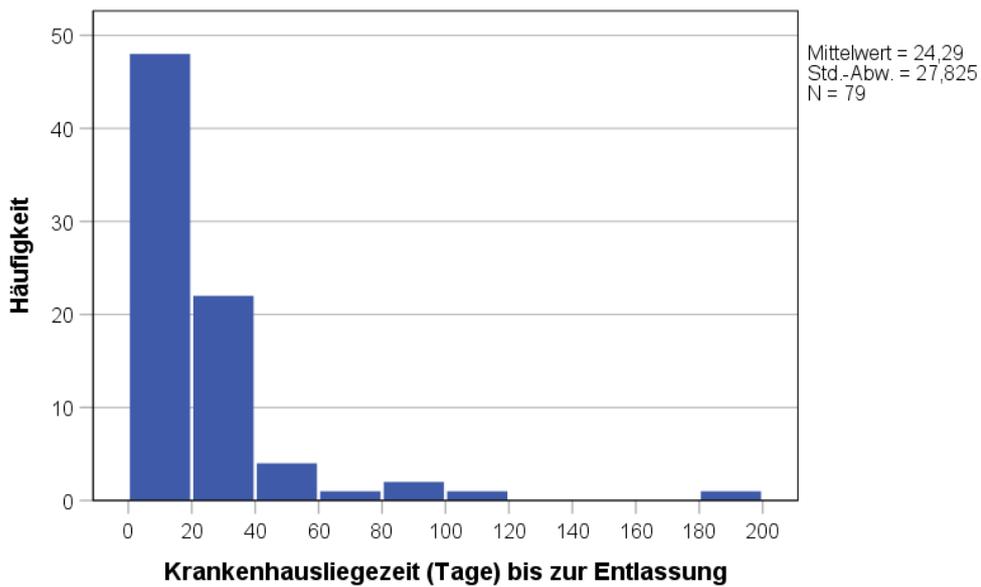


Abbildung 40: Krankenhausliegezeit in Tagen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

4.3 Analysen zum Outcome

4.3.1 Mortalität

Von den insgesamt 108 Patienten des Studienkollektivs sind 20,4 % auf der Intensivstation verstorben. Ein Patient wurde vor seinem Tod auf eine Normalstation verlegt, wodurch sich eine Krankenhausmortalität von 21,3 % ergab. Insgesamt traten 99 % aller Todesfälle auf der Intensivstation ein. Die Analyse der Sterbefälle innerhalb von 28 Tagen ab Studienbeginn ergab eine Mortalität von 15,9 % (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23: Häufigkeiten der Intensiv-, Krankenhaus-, und 28-Tage-Mortalität

Intensivmortalität	20,4 % (22/108)
Krankenhausmortalität	21,3 % (23/108)
28-Tage-Mortalität	15,9 % (17/107)

4.3.1.1 Alter

Vergleicht man das mittlere Alter der überlebenden mit den verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensiv-, Krankenhaus- und 28-Tage-Mortalität lag das durchschnittliche Alter der Verstorbenen über dem der Überlebenden. Dies erwies sich jedoch nicht als signifikant (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Mittelwertvergleich des Alters in Jahren zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (t-Test)

Mortalität	Mittelwert (± SD) Alter		p-Wert
	Überlebt	Verstorben	
Intensivmortalität	60,4 (± 18,9)	66,5 (± 14,5)	0,166
Krankenhausmortalität	60,6 (± 19,2)	67,3 (± 14,8)	0,123
28-Tage-Mortalität	61,0 (± 18,6)	66,6 (± 15,9)	0,251

4.3.1.2 Ätiologie

In den nachfolgenden Tabellen und Grafiken wurden die Sterbefälle innerhalb der unterschiedlichen Ätiologien bezogen auf die Intensivmortalität (vgl. Tabelle 25 und Abbildung 41) und die 28-Tage-Mortalität (vgl. Tabelle 26, Abbildung 42) veranschaulicht. Des Weiteren wurde überprüft ob innerhalb der verschiedenen Ätiologien signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer Mortalität verzeichnet werden konnten. Insgesamt konnten Sterbefälle in der Gruppe der biliären, der alkoholinduzierten, der idiopathischen sowie der medikamenteninduzierten und Post-ERCP Pankreatitis verzeichnet werden. Im Gegenzug dazu endete die hypertriglyceridämiebedingte AP sowie der AP-Schub bei einer chronischen Pankreatitis (CP) nicht letal für die Betroffenen. Richtet man sein Augenmerk auf die drei häufigsten Ätiologien dieses Studienkollektivs, so verstarben bezogen auf die Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität innerhalb der biliären AP 17,9 % bzw. 15,4 %, der alkoholinduzierten AP 17,6 % bzw. 18,2 % und der idiopathischen AP 26,3 % bzw. 10,5 % der Patienten. Vergleicht man die Anzahl der Verstorbenen mit einer Post-ERCP Pankreatitis mit allen anderen Verstorbenen der restlichen Ätiologien, so war diese sowohl bezogen auf die Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität signifikant erniedrigt mit 9,5 % (n= 2) gegenüber 90,5 % (n=19) bzw. 12,5 % (n=2) gegenüber 87,5% (n=14) ($p < 0,05$). Zwischen den restlichen Ätiologien konnten hinsichtlich der Mortalität keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Tabelle 25: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Ätiologien

Ätiologie:	Anteil der Verstorbenen
Biliär (n=39)	17,9 % (n=7)
Alkohol (n=34)	17,6 % (n=6)
Idiopathisch (n=19)	26,3 % (n=5)
Medikamente (n=3)	33,3 % (n=1)
Post-ERCP (n=3)	66,7 % (n=2)
Hypertriglyceridämie (n=3)	0 %
AP-Schub bei CP (n=5)	0 %
Andere Genese (n=1)	0 %

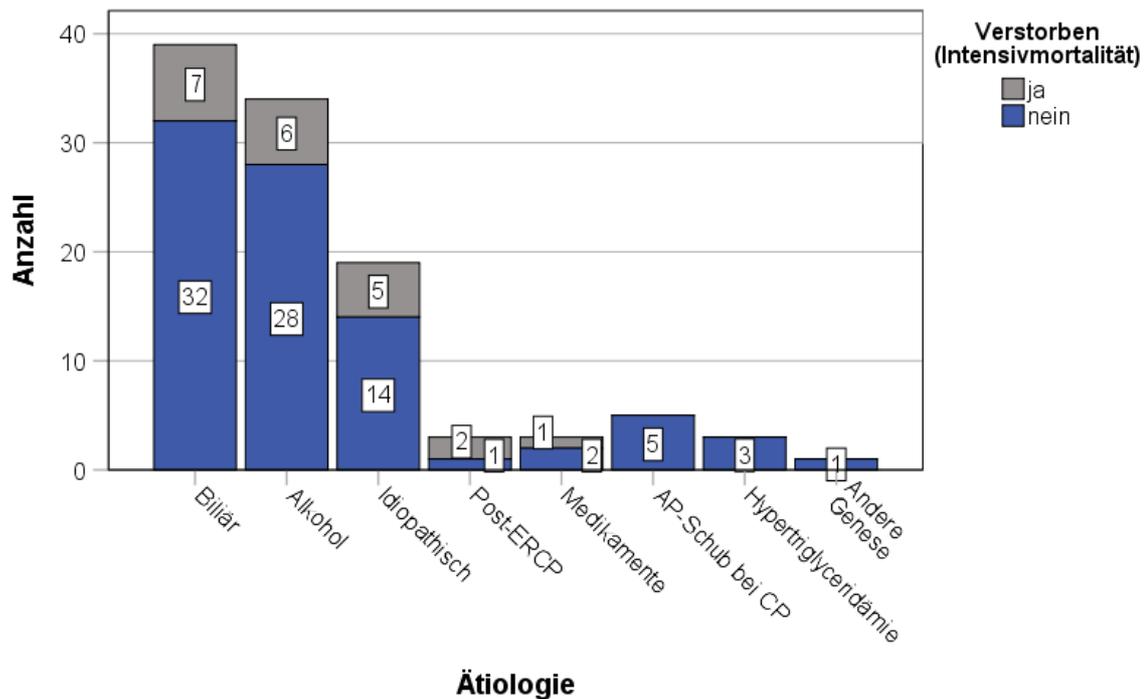


Abbildung 41: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der verschiedenen Ätiologien

Tabelle 26: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Ätiologien

Ätiologie:	Anteil der Verstorbenen
Biliär (n=39)	15,4 % (n=6)
Alkohol (n=33)	18,2 % (n=6)
Idiopathisch (n=19)	10,5 % (n=2)
Medikamente (n=3)	0 %
Post-ERCP (n=3)	66,7 % (n=2)
Hypertriglyceridämie (n=3)	0 %
AP-Schub bei CP (n=5)	0 %
Andere Genese (n=1)	0 %

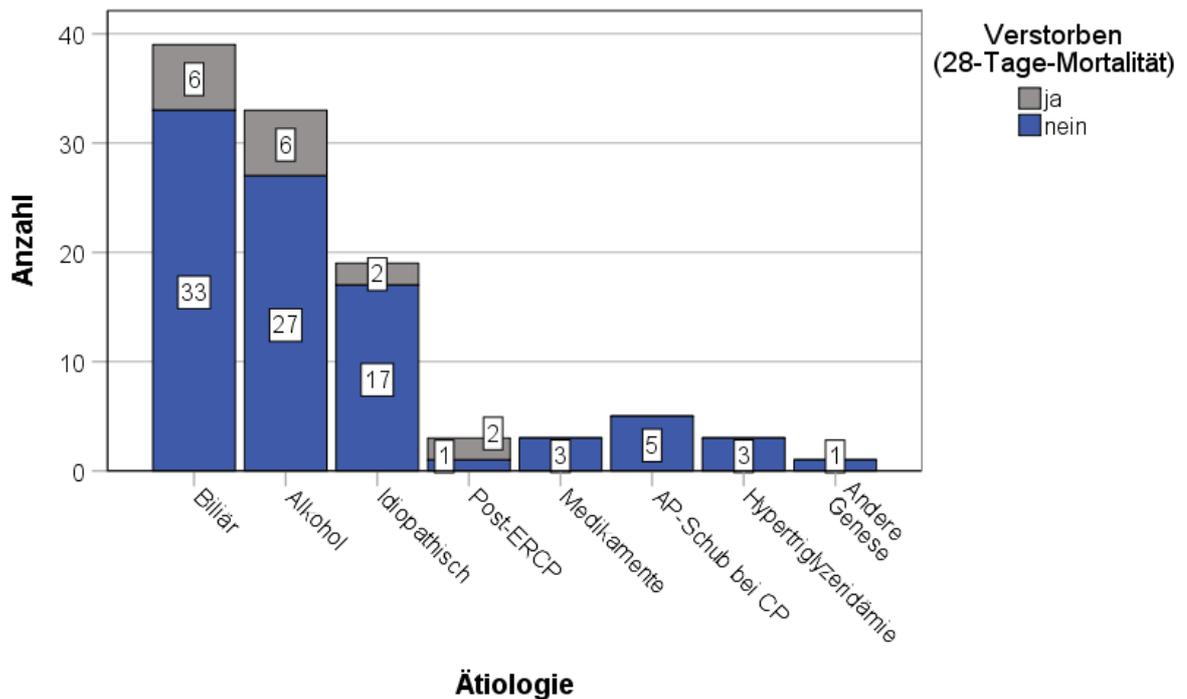


Abbildung 42: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der verschiedenen Ätiologien

4.3.1.3 Schmerzdauer

Bezogen auf die Intensiv- und 28-Tage-Mortalität konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Schmerzdauer bis zum Studieneinschluss zwischen den Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs erfasst werden (vgl. Tabelle 27).

Tabelle 27: Mittelwertvergleich der Schmerzdauer in Stunden bis zum Studieneinschluss zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (Mann-Whitney-U-Test)

Mortalität	Mittelwert (± SD) Schmerzdauer in Stunden		p-Wert
	Überlebt	Verstorben	
Intensivmortalität	21,9 (± 14,8)	26,9 (± 15,5)	0,158
28-Tage-Mortalität	22,5 (± 15,1)	24,6 (± 15,7)	0,571

4.3.1.4 Laborparameter

Bezogen auf die Intensivmortalität konnten im Mittelwertvergleich der Laborparameter zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten signifikante Unterschiede des mittleren Gesamt-Kalzium-, GOT-, LDH-, und Kreatininwertes ausgemacht werden (vgl. Tabelle 28). Bis auf das mittlere Gesamt-Kalzium, welches innerhalb der Verstorbenen signifikant erniedrigt war, zeigten sich die restlichen Parameter signifikant erhöht ($p < 0,05$). Als hoch signifikant stach dabei der Unterschied der mittleren LDH hervor, welche mit 1655,5 ($\pm 2293,1$) U/l innerhalb der Verstorbenen über den Überlebenden mit 400,8 ($\pm 443,7$) U/l lag ($p < 0,001$). Keine signifikanten Unterschiede wiesen die mittleren Leukozyten-, CRP-, Hämatokrit- und Glukosewerte auf. An der Grenze zum Signifikanzniveau konnten in der Gruppe der Verstorbenen erhöhte mittlere BUN- bzw. Harnstoff- sowie Bilirubinwerte beobachtet werden ($p = 0,051$). Bis auf das mittlere Bilirubin, welches das Signifikanzniveau unterschritt ($p < 0,05$), konnten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität ähnliche Ergebnisse gegenüber der Intensivmortalität verzeichnet werden (vgl. Tabelle 30).

Da sowohl zu niedrige als auch zu hohe Hämatokrit- und Leukozytenwerte pathologisch sein können, wurden diese Parameter nochmals in innerhalb und außerhalb der Norm liegende Werte eingeteilt. Betrachtet man den Anteil der Sterbefälle der innerhalb und außerhalb der Norm liegenden Leukozyten- und Hämatokritwerte, konnten keine signifikanten Unterschiede, jedoch ein zentraler Trend ausgemacht werden (vgl. Tabelle 29 und Tabelle 31). Es sind insgesamt mehr Patienten mit einem zu hohen oder zu niedrigen Leukozytenwert (21,8 % bzw. 16,9 %) gegenüber Patienten mit normwertigen Leukozyten (16,7 % bzw. 13,3 %) verstorben. Ähnliches konnte bezogen auf den Hämatokrit bei Frauen beobachtet werden.

Tabelle 28: Mittelwertvergleich der Laborparameter zu Interventionsbeginn zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test)

Ausgangs-Laborparameter	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	Intensivmortalität		
	Überlebt	Verstorben	
Leukozyten [G/l]	14,1 (\pm 6,0)	13,7 (\pm 6,6)	0,942
CRP [mg/dl]	14,1 (\pm 12,1)	14,2 (\pm 10,6)	0,478
Hkt gesamt [%]	38,8 (\pm 6,5)	38,0 (\pm 8,1)	0,740
Hkt weibl. [%]	36,0 (\pm 5,3)	33,4 (\pm 9,4)	0,567
Hkt männl. [%]	40,0 (\pm 6,6)	40,1 (\pm 6,7)	0,863
Gesamt-Ca ²⁺ [mmol/l]	2,0 (\pm 0,4)	1,7 (\pm 0,4)	0,015
GOT [U/l]	219,8 (\pm 626,7)	1540,2 (\pm 2711,3)	0,002
LDH [U/l]	400,8 (\pm 443,7)	1655,5 (\pm 2293,1)	<0,001
Bilirubin [mg/dl]	1,7 (\pm 1,3)	2,6 (\pm 2,4)	0,051
Glukose [mg/dl]	151,0 (\pm 86,1)	120,2 (\pm 42,6)	0,138
Harnstoff [mg/dl]	48,3 (\pm 42,4)	60,9 (\pm 39,3)	0,051
BUN [mg/dl]	22,5 (\pm 19,8)	28,4 (\pm 18,3)	0,051
Kreatinin [mg/dl]	1,3 (\pm 1,0)	2,3 (\pm 1,7)	0,003

Tabelle 29: Vergleich der Sterbefälle auf der Intensivstation zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden Laborparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests

Ausgangs-Laborparameter	Anteil der Verstorbenen Intensivmortalität		p-Wert
	Innerhalb Norm	Außerhalb Norm	
Leukozyten [G/l]	16,7 %	21,8 %	0,553
Hkt weibl. [%]	9,1 %	27,3 %	0,228
Hkt männl. [%]	22,7 %	18,9 %	0,704

Tabelle 30: Mittelwertvergleich der Laborparameter zu Interventionsbeginn zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test)

Ausgangs-Laborparameter	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	28-Tage-Mortalität		
	Überlebt	Verstorben	
Leukozyten [G/l]	14,2 (\pm 6,1)	12,6 (\pm 6,2)	0,528
CRP [mg/dl]	14,4 (\pm 12,2)	13,2 (\pm 9,1)	0,908
Hkt gesamt [%]	38,7 (\pm 6,5)	37,4 (\pm 8,2)	0,577
Hkt weibl. [%]	36,2 (\pm 5,3)	33,1 (\pm 8,8)	0,355
Hkt männl. [%]	39,7 (\pm 6,7)	41,3 (\pm 5,6)	0,728
Gesamt-Ca ²⁺ [mmol/l]	2,0 (\pm 0,4)	1,7 (\pm 0,4)	0,096
GOT [U/l]	216,9 (\pm 616,1)	1867,5 (\pm 2930,9)	0,002
LDH [U/l]	415,2 (\pm 447,5)	1973,9 (\pm 2550,0)	0,001
Bilirubin [mg/dl]	1,8 (\pm 1,6)	2,5 (\pm 2,0)	0,041
Glukose [mg/dl]	148,5 (\pm 85,0)	127,3 (\pm 46,0)	0,740
Harnstoff [mg/dl]	49,0 (\pm 43,6)	61,0 (\pm 32,7)	0,051
BUN [mg/dl]	22,8 (\pm 20,3)	28,5 (\pm 15,3)	0,051
Kreatinin [mg/dl]	1,4 (\pm 1,1)	2,2 (\pm 1,3)	0,002

Tabelle 31: Vergleich der Sterbefälle innerhalb von 28 Tagen zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden Laborparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests

Ausgangs-Laborparameter	Anteil der Verstorbenen 28-Tage-Mortalität		p-Wert
	Innerhalb Norm	Außerhalb Norm	
	Leukozyten [G/l]	13,3 %	
Hkt weibl. [%]	9,1 %	31,8 %	0,151
Hkt männl. [%]	13,6 %	11,5 %	0,801

4.3.1.5 Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck

Hinsichtlich der Intensiv- und 28-Tage-Mortalität zeigten sich im Vergleich der mittleren hämodynamischen Ausgangsparameter zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und nicht Verstorbenen des Studienkollektivs (vgl. Tabelle 32 und Tabelle 34). Als signifikant ist der Unterschied des mittleren ZVDs hervorzuheben ($p=0,001$). Die Patienten, die während des Intensivaufenthalts bzw. innerhalb von 28 Tagen verstorben sind, wiesen bei Interventionsbeginn einen erhöhten mittleren ZVD-Wert mit $13,4 (\pm 7,4)$ bzw. $14,8 (\pm 7,6)$ mmHg gegenüber den Überlebenden mit $7,7 (\pm 6,0)$ bzw. $7,9 (\pm 6,0)$ mmHg auf. Neben einem erhöhten mittleren ZVD konnte auch ein signifikant erhöhter mittlerer intraabdomineller Druck (IAP) beobachtet werden ($p<0,05$). Diese Parameter zeigten in einer weiteren Analyse eine signifikant positive Korrelation zueinander: $r = 0,307$ ($p<0,023$; vgl. Tabelle 36). Betrachtet man den mittleren Herzindex (HI), den mittlere MAP sowie den mittleren CPI war dieser innerhalb der auf der Intensivstation Verstorbenen signifikant erniedrigt ($p<0,05$). Bezogen auf die SVV und PPV konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden. Wobei zu beachten ist, dass im vorliegenden Studienkollektiv bei lediglich 12 der insgesamt 108 Patienten gleichzeitig ein Sinusrhythmus und eine kontrollierte Beatmung vorlagen. Die SVV konnte nur bei 8 und die PPV nur bei 4 Patienten erfasst werden. An der Grenze zum Signifikanzniveau konnte bezogen auf die Intensivmortalität ein erniedrigter GEDVI und ein erhöhter EVLWI innerhalb der Verstorbenen gegenüber den Überlebenden ausgemacht werden. Legt man sein Augenmerk auf die 28-Tage-Mortalität zeigte sich der mittlere EVLWI innerhalb der Verstorbenen mit $10,6 (\pm 5,2)$ ml/kg gegenüber den Überlebenden mit $7,8 (\pm 2,5)$ ml/kg allerdings signifikant erhöht ($p=0,023$). Bis auf den mittleren Herzindex (HI), dessen Unterschied zwischen beiden Gruppen an Signifikanz verlor, konnten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität ähnliche Ergebnisse gegenüber der Intensivmortalität ausgemacht werden.

Bezogen auf die Anzahl der Sterbefälle innerhalb und außerhalb eines normwertigen GEDVI und HI konnten zum Teil signifikante Unterschiede beobachtet werden (vgl. Tabelle 33 und Tabelle 35). Der Anteil der Verstorbenen mit nicht normwertigen GEDVI und HI (gegenüber der Norm erhöht oder erniedrigt) war gegenüber jenen Patienten mit normwertigem GEDVI und HI erhöht. Bezogen auf die 28-Tage-Mortalität konnten hinsichtlich des GEDVI signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ausgemacht werden ($p=0,039$). Gegenüber 26,2 % der Patienten, die mit einem außerhalb der Norm liegenden GEDVI verstorben sind, wurde in der Gruppe der Patienten mit normwertigem GEDVI kein einziger Sterbefall verzeichnet.

Tabelle 32: Mittelwertvergleich der hämodynamischen Ausgangsparameter und des intraabdominellen Drucks (IAP) zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test); 1: n=8, 2: n=4

Hämodynamik-Parameter	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	Intensivmortalität		
	Überlebt	Verstorben	
ZVD [mmHg]	7,7 (\pm 6,0)	13,4 (\pm 7,4)	0,001
GEDVI [ml/m ²]	750,1 (\pm 205,8)	643,4 (\pm 166,2)	0,089
EVLWI [ml/kg]	7,7 (\pm 2,3)	10,0 (\pm 4,9)	0,065
SVV ₁ [%]	8,0	16,5 (\pm 6,2)	0,272
PPV ₂ [%]	-	17,2 (\pm 14,4)	-
MAP [mmHg]	93,8 (\pm 17,2)	83,6 (\pm 20,1)	0,021
HI [l/(min*m ²)]	3,9 (\pm 1,3)	3,1 (\pm 1,0)	0,028
IAP [mmHg]	12,2 (\pm 6,8)	18,0 (\pm 7,9)	0,003
CPI [W/m ²]	0,9 (\pm 0,4)	0,6 (\pm 0,3)	0,028

Tabelle 33: Vergleich der Sterbefälle auf der Intensivstation zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden hämodynamischen Ausgangsparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests

Hämodynamik-Parameter	Anteil der Verstorbenen Intensivmortalität		p-Wert
	Innerhalb Norm	Außerhalb Norm	
GEDVI [ml/m ²]	15,4 %	31,0 %	0,271
HI [l/(min*m ²)]	25,6 %	41,7 %	0,278

Tabelle 34: Mittelwertvergleich der hämodynamischen Ausgangsparameter und des intraabdominellen Drucks (IAP) zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test); 1: n=8, 2: n=4

Hämodynamik-Parameter	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	28-Tage-Mortalität		
	Überlebt	Verstorben	
ZVD [mmHg]	7,9 (\pm 6,0)	14,8 (\pm 7,6)	0,001
GEDVI [ml/m ²]	745,1 (\pm 202,4)	624,7 (\pm 165,8)	0,082
EVLWI [ml/kg]	7,8 (\pm 2,5)	10,6 (\pm 5,2)	0,023
SVV ₁ [%]	11,5 (\pm 4,9)	16,8 (\pm 6,7)	0,314
PPV ₂ [%]	9,0	20,0 (\pm 16,3)	0,655
MAP [mmHg]	93,4 (\pm 17,0)	81,8 (\pm 22,1)	0,034
HI [l/(min*m ²)]	3,8 (\pm 1,3)	3,1 (\pm 1,0)	0,081
IAP [mmHg]	12,6 (\pm 6,8)	17,9 (\pm 8,7)	0,023
CPI [W/m ²]	0,8 (\pm 0,4)	0,6 (\pm 0,3)	0,028

Tabelle 35: Vergleich der Sterbefälle innerhalb von 28 Tagen zwischen innerhalb und außerhalb der Norm liegenden hämodynamischen Ausgangsparametern und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests

Hämodynamik-Parameter	Anteil der Verstorbenen		p-Wert
	28-Tage-Mortalität		
	Innerhalb Norm	Außerhalb Norm	
GEDVI [ml/m ²]	0,0 %	26,2 %	0,039
HI [l/(min*m ²)]	18,6 %	33,3 %	0,257

Tabelle 36: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem ZVD und dem intraabdominellen Druck (IAP) bei Interventionsbeginn

Korrelations-Parameter	r	p-Wert
ZVD und IAP	0,307	0,023

4.3.1.6 APACHE-II- und Ranson-Score

Sowohl bezogen auf die Intensiv-, als auch auf die 28-Tage-Mortalität zeigten sich sämtliche mittlere APACHE-II- und Ranson-Scores innerhalb der Verstorbenen gegenüber den Überlebenden signifikant erhöht (vgl. Tabelle 37 und Tabelle 38). Der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss und Interventionsbeginn, der maximal erreichte APACHE-II-Score ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn sowie der maximale Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn waren innerhalb der Verstorbenen hoch signifikant erhöht ($p < 0,001$). So wurde unter anderem deutlich, dass der Ausgangs-APACHE-II-Score der Patienten, die im Verlauf auf der Intensivstation verstorben sind, bereits bei Studieneinschluss und bei Interventionsbeginn mit 19,9 ($\pm 9,0$) bzw. 17,9 ($\pm 7,9$) Punkten (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) gegenüber den nicht Verstorbenen mit 11,9 ($\pm 3,7$) bzw. 9,7 ($\pm 4,4$) Punkten erhöht war. Als besonders signifikant stach die Ranson-Score-Summe nach 48 Stunden sowohl bezogen auf die Intensiv-, als auch auf die 28-Tage-Mortalität hervor ($p = 0,002$; $p < 0,001$). Diese lag mit durchschnittlich 6,2 ($\pm 1,9$) bzw. 6,8 ($\pm 1,3$) Punkten innerhalb der Verstorbenen über den Überlebenden mit jeweils 4,5 ($\pm 1,7$) Punkten.

Tabelle 37: Mittelwertvergleich der APACHE-II- und Ranson-Scores zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensivmortalität (Mann-Whitney-U-Test)

Scores	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	Intensivmortalität		
	Überlebt	Verstorben	
APACHE-II Studieneinschluss	11,9 ($\pm 3,7$)	19,9 ($\pm 9,0$)	<0,001
APACHE-II Interventionsbeginn	9,7 ($\pm 4,4$)	17,9 ($\pm 7,9$)	<0,001
Max. APACHE-II ab Studieneinschluss	13,2 ($\pm 4,7$)	26,4 ($\pm 7,6$)	<0,001
Max. APACHE-II ab Interventionsbeginn	11,6 ($\pm 5,3$)	26,3 ($\pm 7,6$)	<0,001
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Studieneinschluss	1,3 ($\pm 3,0$)	6,4 ($\pm 4,4$)	<0,001
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Interventionsbeginn	1,9 ($\pm 3,4$)	8,4 ($\pm 5,2$)	<0,001
Ranson Interventionsbeginn	1,8 ($\pm 1,1$)	2,5 ($\pm 1,2$)	0,005
Ranson nach 48h	2,6 ($\pm 1,2$)	3,7 ($\pm 1,2$)	0,008
Ranson-Summe nach 48	4,5 ($\pm 1,7$)	6,2 ($\pm 1,9$)	0,002

Tabelle 38: Mittelwertvergleich der APACHE-II- und Ranson-Scores zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die 28-Tage-Mortalität (Mann-Whitney-U-Test)

Scores	Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
	28-Tage-Mortalität		
	Überlebt	Verstorben	
APACHE-II Studieneinschluss	12,2 (\pm 4,1)	20,7 (\pm 9,4)	<0,001
APACHE-II Interventionsbeginn	10,0 (\pm 4,9)	18,4 (\pm 8,0)	<0,001
Max. APACHE-II ab Studieneinschluss	13,9 (\pm 5,4)	27,1 (\pm 7,6)	<0,001
Max. APACHE-II ab Interventionsbeginn	12,3 (\pm 6,1)	27,1 (\pm 7,6)	<0,001
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Studieneinschluss	1,6 (\pm 3,3)	6,4 (\pm 4,7)	<0,001
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Interventionsbeginn	2,3 (\pm 3,7)	8,6 (\pm 5,5)	<0,001
Ranson Interventionsbeginn	1,8 (\pm 1,1)	2,6 (\pm 1,1)	0,011
Ranson nach 48h	2,6 (\pm 1,2)	4,2 (\pm 1,0)	0,001
Ranson-Summe nach 48	4,5 (\pm 1,7)	6,8 (\pm 1,3)	<0,001

4.3.2 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der EAGLE-Studie wurde von 34,3 % (37/108) des Studienkollektivs erreicht (Abbildung 43). Bei 65,7 % (71/108) konnte ein Anstieg von ≥ 4 APACHE-II-Punkten innerhalb von 96 Stunden nicht beobachtet werden. Sowohl bezogen auf die Intensiv- als auch auf die 28-Tage-Mortalität zeigte sich das Erreichen des primären Endpunkts als signifikant mit der Mortalität assoziiert (je $p < 0,001$; vgl. Tabelle 39 und Tabelle 40 und Abbildung 44 und Abbildung 45). So verstarben 51,4 % bzw. 37,8 % der Patienten mit erreichtem, gegenüber 4,2 % bzw. 4,3 % der Patienten mit nicht erreichten primären Endpunkt (je $p < 0,001$).

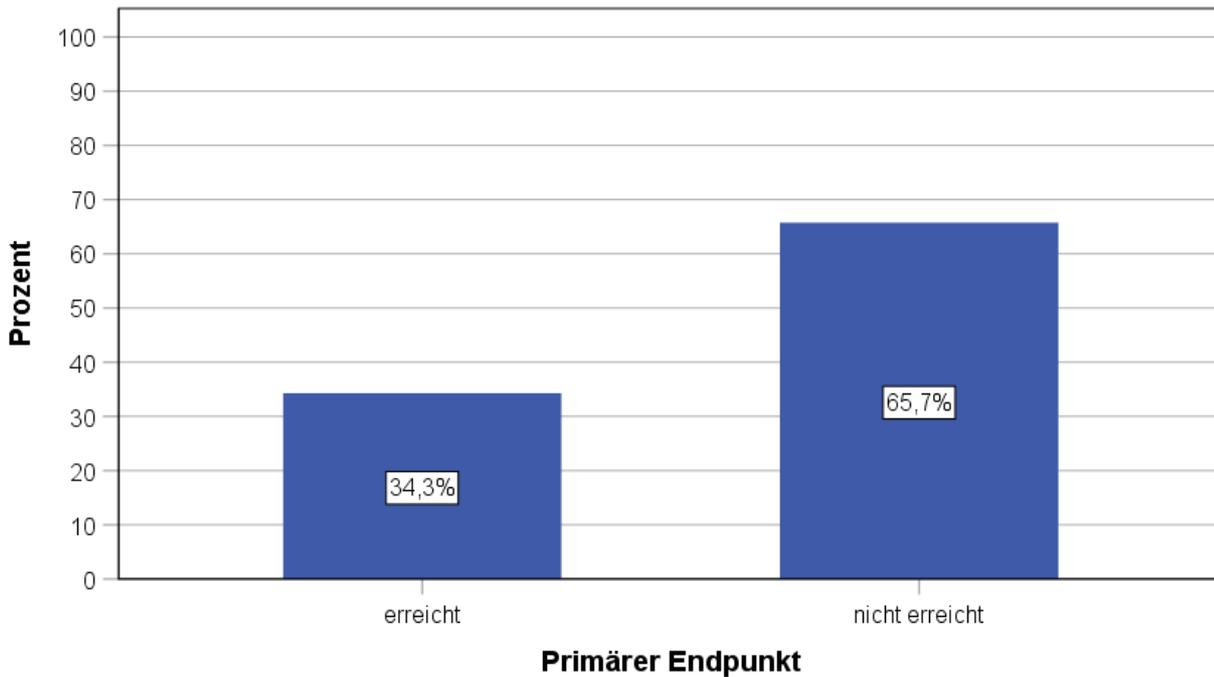


Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung des erreichten und nicht erreichten primären Endpunkts innerhalb des Studienkollektivs

Tabelle 39: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Patienten mit und ohne erreichten primären Endpunkt bezogen auf die Intensivmortalität und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests

Primärer Endpunkt:	Anteil der Verstorbenen Intensivmortalität	p-Wert
Erreicht (n=37)	51,4 %	<0,001
Nicht erreicht (n=71)	4,2 %	

Tabelle 40: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Patienten mit und ohne erreichten primären Endpunkt bezogen auf die 28-Tage-Mortalität und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests

Primärer Endpunkt:	Anteil der Verstorbenen 28-Tage-Mortalität	p-Wert
Erreicht (n=37)	37,8 %	<0,001
Nicht erreicht (n=70)	4,3 %	

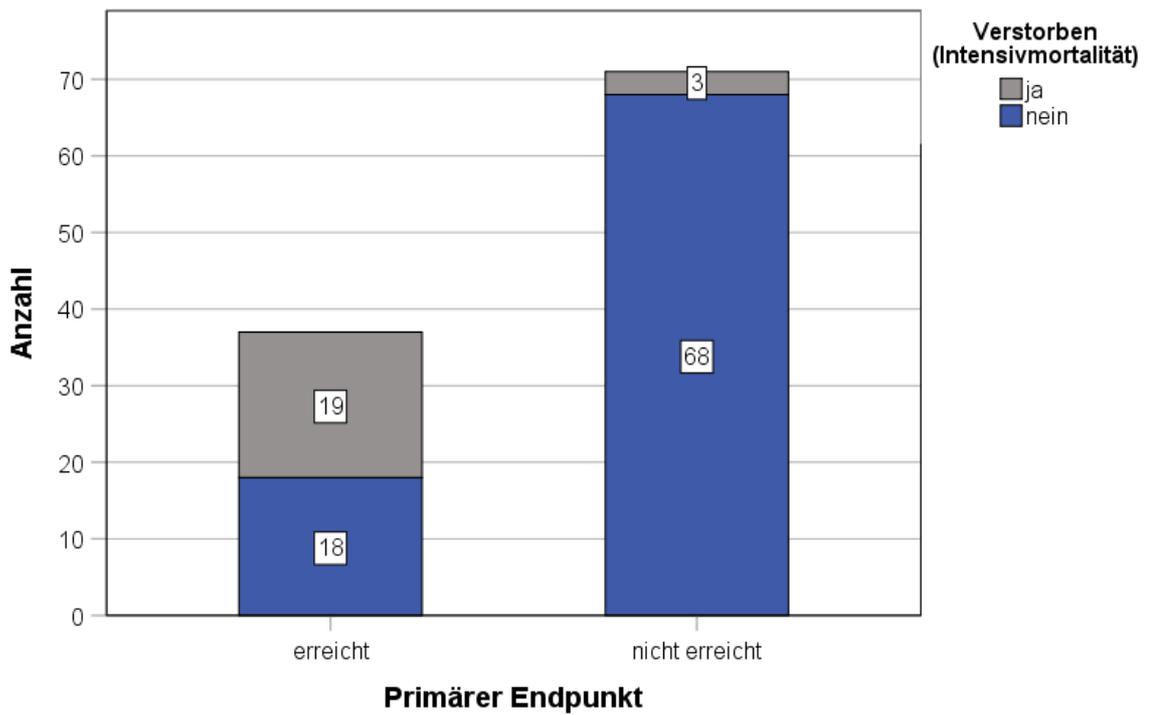


Abbildung 44: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Gruppen mit erreichtem und nicht erreichtem primären Endpunkt

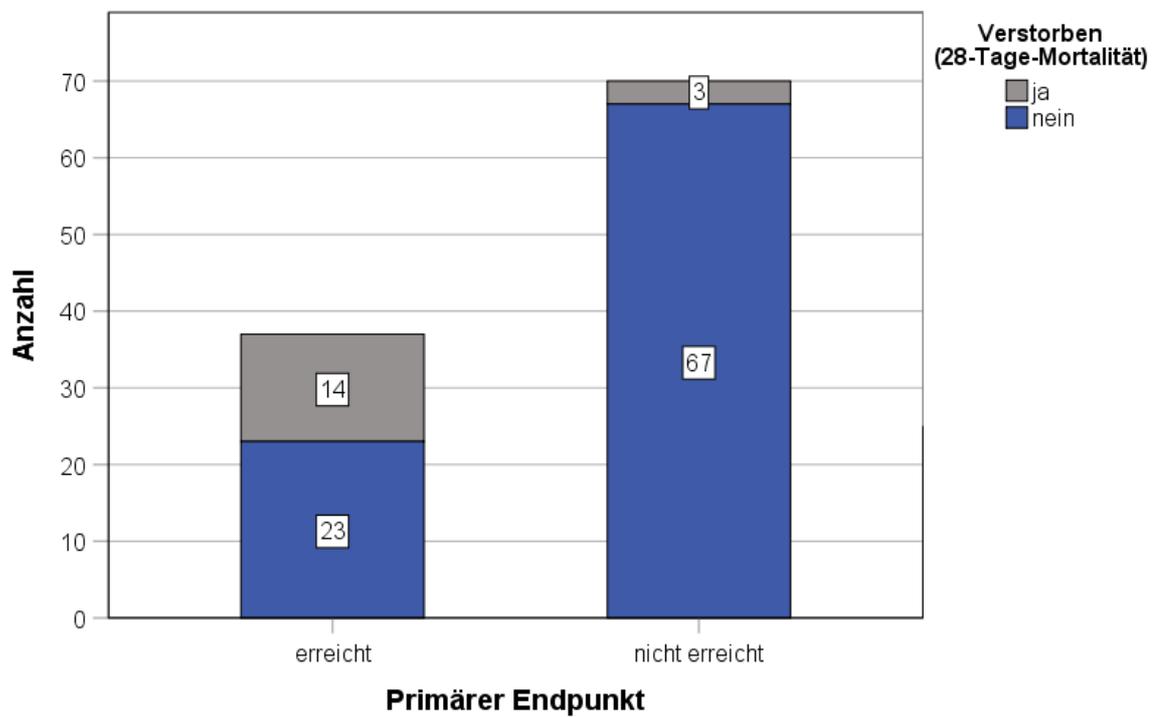


Abbildung 45: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Gruppen mit erreichtem und nicht erreichtem primären Endpunkt

4.3.3 Organversagen

Bei insgesamt 50 % des Patientenkollektivs (54/108) konnte innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn mindestens ein organersatzpflichtiges Organversagen beobachtet werden. Davon waren 13,9 % von einem singulären und 36,1 % von mindestens zwei Organversagen (multiples Organversagen) betroffen (vgl. Abbildung 46). Am häufigsten benötigte das Herzkreislaufsystem mit 44,4 % gefolgt von der Lunge mit 38,9 % und der Niere mit 20,4 % eine Organersatztherapie (vgl. Tabelle 41). Abbildung 47 stellt die Verteilung der beobachteten Organversagen innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn grafisch dar, wobei am häufigsten die Kombination aus Nieren-, Lungen- und Herzkreislaufversagen zu beobachten war. Insgesamt war das Versterben der Patienten auf der Intensivstation sowie innerhalb von 28 Tagen signifikant mit der Entwicklung eines multiplen Organversagens assoziiert ($p < 0,001$; vgl. Tabelle 42). Während in der Gruppe der Patienten, die kein Organversagen aufwiesen, kein einziger Sterbefall zu verzeichnen war und innerhalb der Patienten mit einem singulären Organversagen kein bzw. ein Todesfall (7,1 %) eintrat, verstarben 56,4 % bzw. 41,0 % der Patienten mit einem multiplen Organversagen. Abbildung 48 und Abbildung 49 stellen den Anteil der Sterbefälle bezogen auf die Intensiv- und 28-Tage-Mortalität grafisch dar.

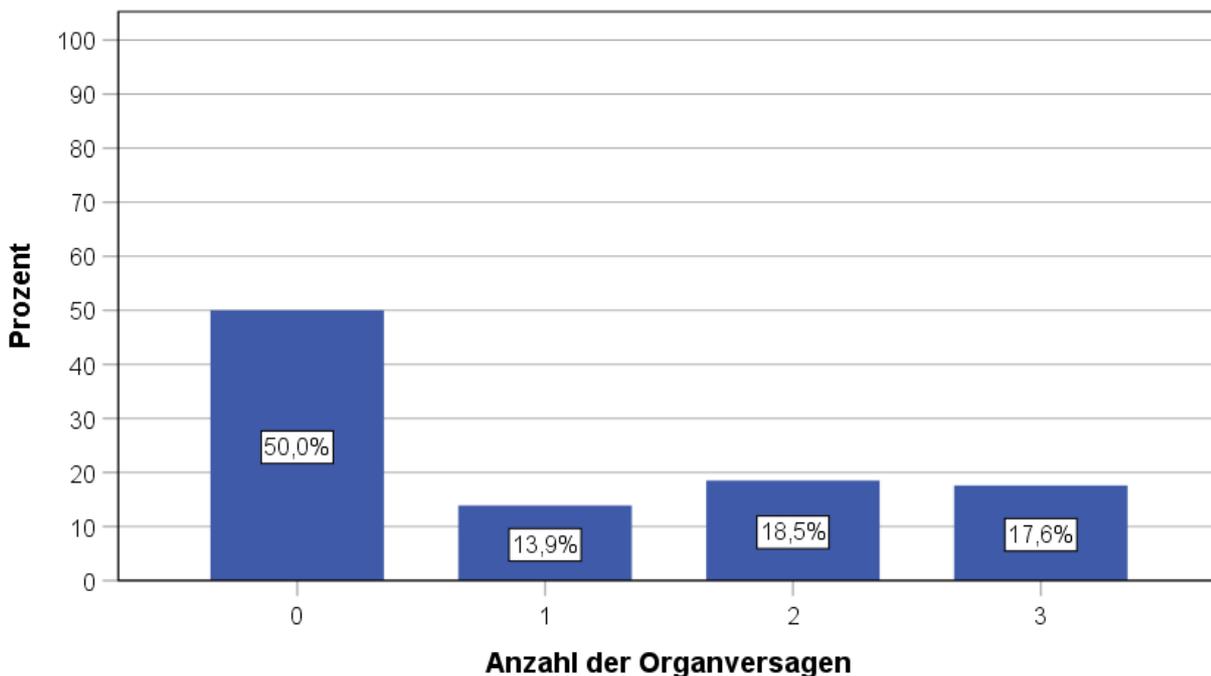


Abbildung 46: Verteilung der auftretenden Organversagen innerhalb von 96 Stunden

Tabelle 41: Häufigkeiten der organersatzpflichtigen Organversagen (OV) innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn

Organersatzpflichtiges OV	Häufigkeit
HerzKreislauf	44,4 %
Lunge	38,9 %
Niere	20,4 %

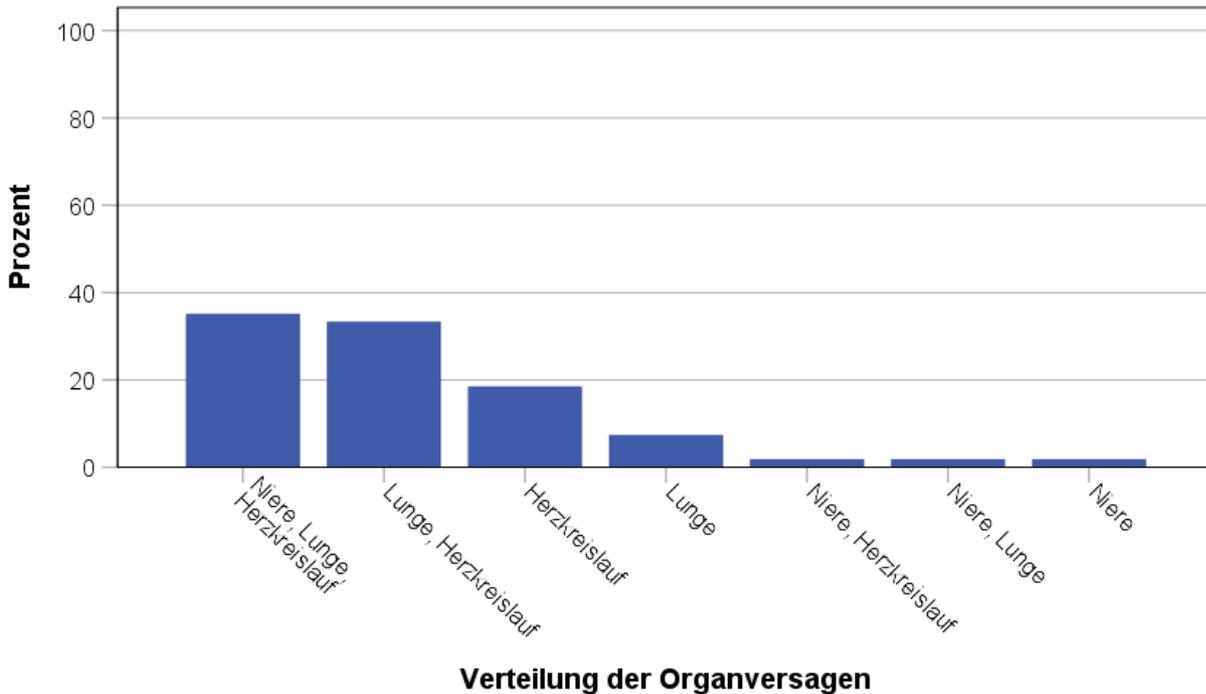


Abbildung 47: Verteilung der einzelnen Organversagen innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn

Tabelle 42: Anteil der Verstorbenen innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen (OV)

Organversagen	Anteil der Verstorbenen Intensivmortalität	Anteil der Verstorbenen 28-Tage-Mortalität
Kein OV	0,0 %	0,0 %
Singuläres OV	0,0 %	7,1 %
MOV	56,4 %	41,0 %

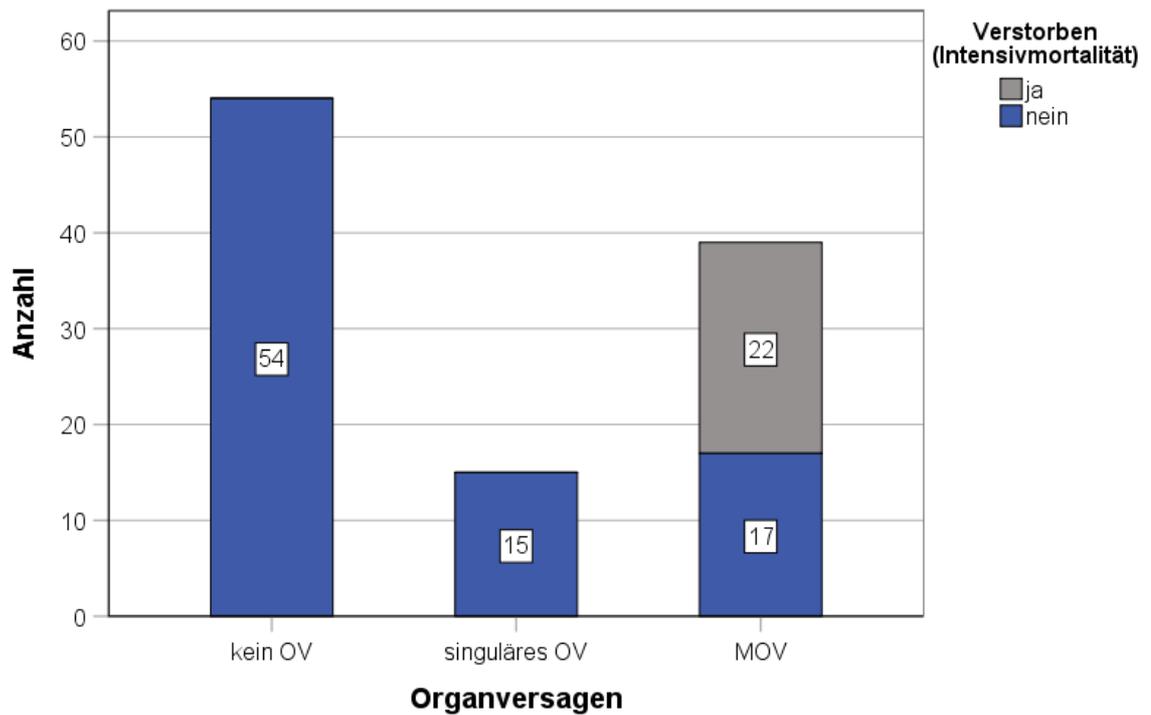


Abbildung 48: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die Intensivmortalität innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen

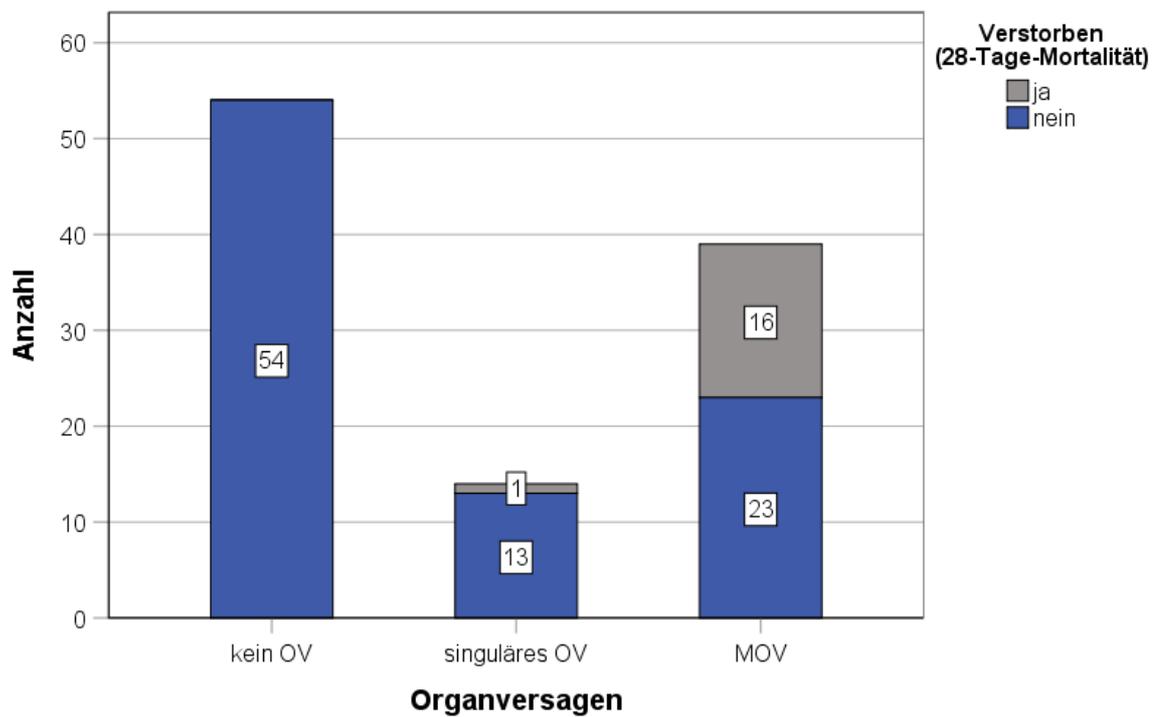


Abbildung 49: Anteil der Verstorbenen bezogen auf die 28-Tage-Mortalität innerhalb der Gruppen kein, singuläres und multiples Organversagen

4.3.4 Prädiktion der Mortalität

4.3.4.1 Alter und Laborparameter

Als signifikant in der Vorhersage der Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität zeigten sich erhöhte LDH-, GOT-, Kreatinin- und Bilirubin- sowie erniedrigte Gesamt-Kalziumwerte bei Interventionsbeginn (vgl. Tabelle 43 und Tabelle 44). Die Leukozyten, das CRP, der Hämatokrit, die Glukose sowie das Alter der Patienten waren keine geeigneten Prädiktoren eines letalen Ausgangs. An der Grenze zum Signifikanzniveau konnten ein erhöhter Harnstoff bzw. BUN als aussichtsvolle Prädiktoren ausgemacht werden. In Abbildung 50 bis Abbildung 55 sind die ROC-Kurven bezogen auf die Intensivmortalität und in Abbildung 56 bis Abbildung 61 bezogen auf die 28-Tage-Mortalität dargestellt. Als insgesamt stärkster signifikanter Prädiktor eines letalen Ausgangs der schweren AP auf der Intensivstation bzw. innerhalb von 28-Tagen zeigte sich eine erhöhte LDH mit einer AUC von 0,801 bzw. 0,775 ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$). Hierbei erwies sich ein Cut-off von ≥ 363 bzw. ≥ 324 U/l als hoch sensitiv und ausreichend spezifisch für das Versterben. Als zweitstärkste Prädiktoren konnten die Transaminase GOT und das Kreatinin beobachtet werden. Die GOT erreichte eine AUC von 0,710 bzw. 0,731, wobei sich ein Cut-off von je ≥ 68 U/l als hoch sensitiv für einen letalen Ausgang erwies. Mit einer AUC von 0,703 bzw. 0,735 und einem Cut-off von je $\geq 0,9$ mg/dl war ein erhöhtes Kreatinin hoch prädiktiv für das Versterben. Eine kleinere AUC erreichten ein erniedrigtes Gesamt-Kalzium mit 0,669 und ein erhöhtes Bilirubin mit 0,652 bzw. 0,658, wobei ein Cut-off des Gesamt-Kalziums von $\leq 2,1$ mmol/l und des Bilirubins von $\geq 1,0$ bzw. $\geq 1,4$ mg/dl als besonders sensitiv galt.

Tabelle 43: Laborparameter und Alter der Patienten bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der Intensivmortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
LDH [U/l]	0,801	<0,001	363	0,800	0,667	0,467
GOT [U/l]	0,710	0,004	68	0,850	0,481	0,331
Kreatinin [mg/dl]	0,703	0,003	0,9	0,818	0,405	0,223
Bilirubin [mg/dl]	0,652	0,036	1,0	0,850	0,420	0,270
Gesamt-Kalzium [mmol/l]	0,669 (1-0,331)	0,015	2,1	0,818	0,329	0,148
Harnstoff [mg/dl]	0,635	0,051	36,2	0,864	0,500	0,364
BUN [mg/dl]	0,635	0,051	16,9	0,864	0,500	0,364
Leukozyten [G/l]	0,505	0,942	-			
CRP [mg/dl]	0,529	0,678	-			
Hkt [%]	0,477	0,740	-			
Glukose [mg/dl]	0,400	0,148	-			
Alter [Jahre]	0,593	0,178	-			

Tabelle 44: Laborparameter und Alter der Patienten bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
LDH [U/l]	0,775	0,001	324	0,813	0,560	0,372
GOT [U/l]	0,731	0,004	68	0,813	0,464	0,277
Kreatinin [mg/dl]	0,735	0,002	0,9	0,818	0,405	0,223
Bilirubin [mg/dl]	0,658	0,046	1,4	0,813	0,512	0,324
Gesamt-Kalzium [mmol/l]	0,628 (1-0,372)	0,096	-			
Harnstoff [mg/dl]	0,649	0,052	36,2	0,824	0,477	0,301
BUN [mg/dl]	0,649	0,052	16,9	0,824	0,477	0,301
Leukozyten [G/l]	0,452	0,528	-			
CRP [mg/dl]	0,509	0,908	-			
Hkt [%]	0,457	0,577	-			
Glukose [mg/dl]	0,476	0,754	-			
Alter [Jahre]	0,592	0,231	-			

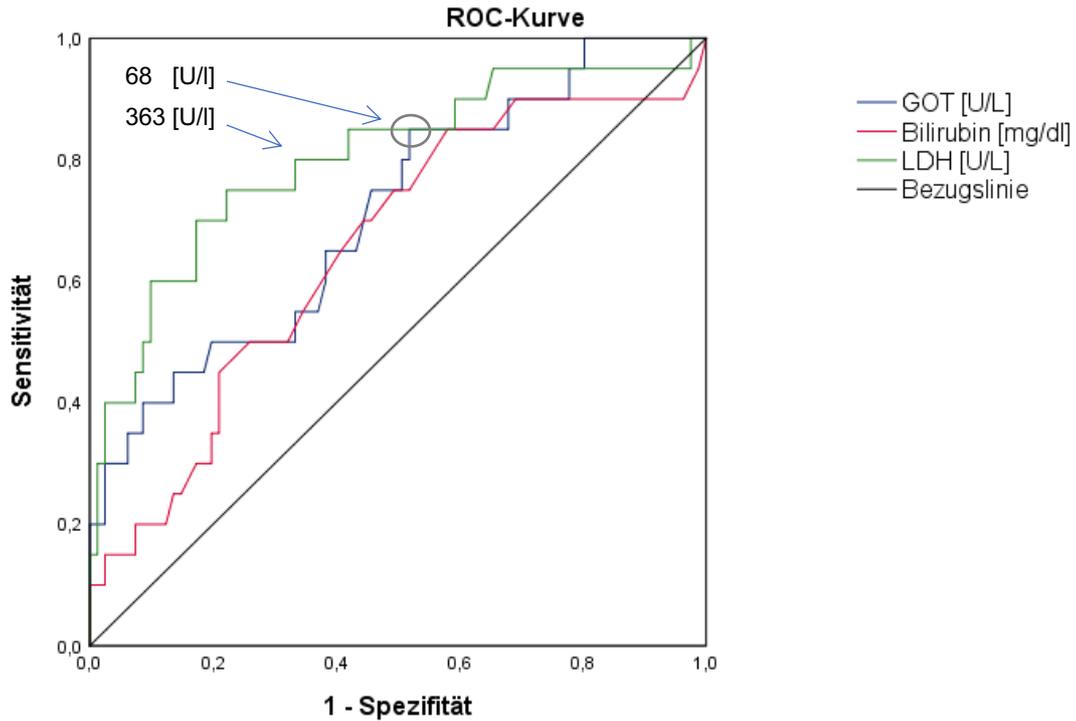


Abbildung 50: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch GOT (AUC: 0,710; $p=0,004$), Bilirubin (AUC: 0,652; $p=0,036$) und LDH (AUC: 0,801; $p<0,001$)

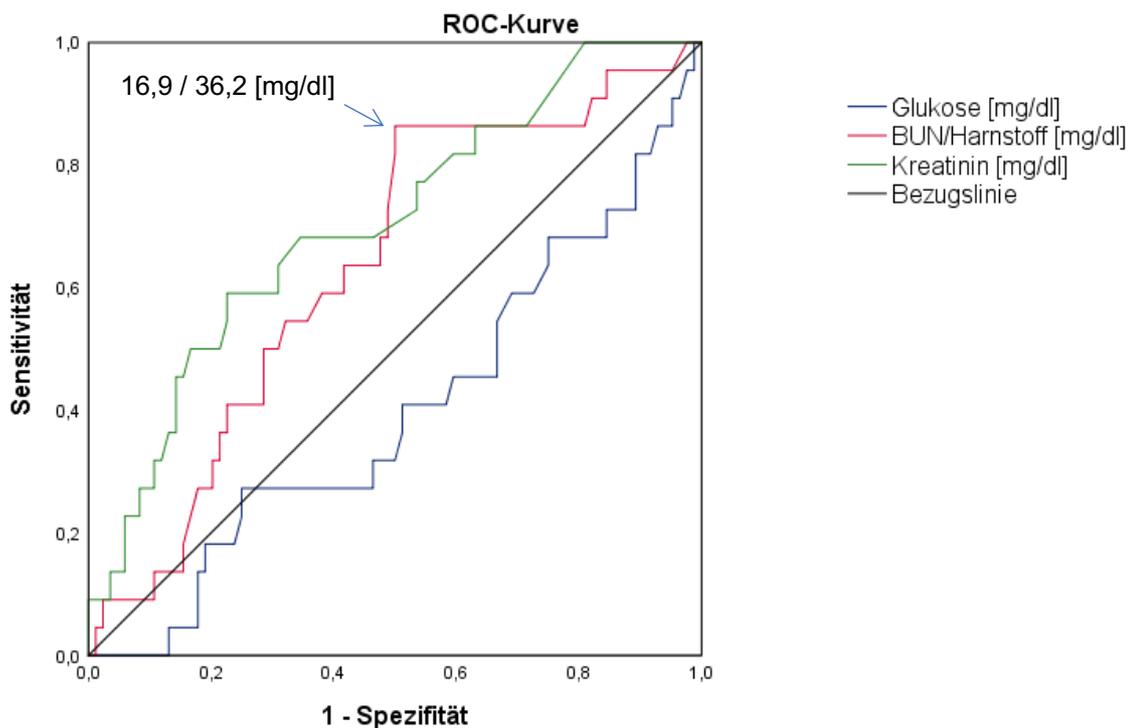


Abbildung 51: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch Glukose (AUC: 0,400; $p=0,148$), BUN bzw. Harnstoff (AUC: 0,635; $p=0,051$) und Kreatinin (AUC: 0,703; $p=0,003$)

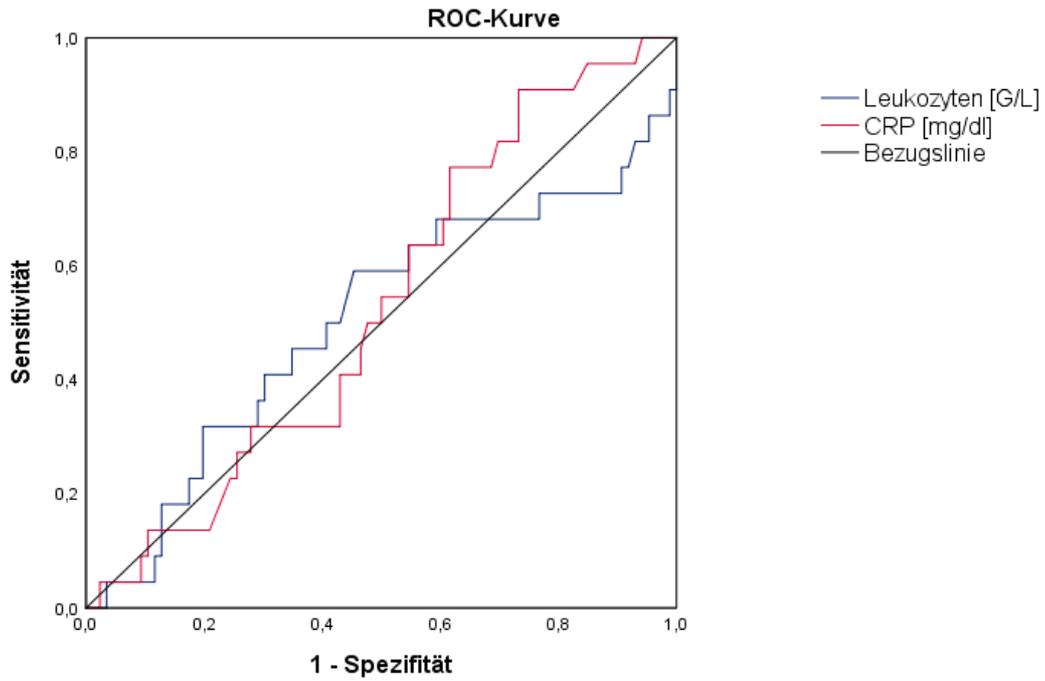


Abbildung 52: ROC-Kurven zur Prädiktion der Intensivmortalität durch Leukozyten (AUC: 0,505; $p=0,942$) und CRP (AUC: 0,529; $p=0,678$)

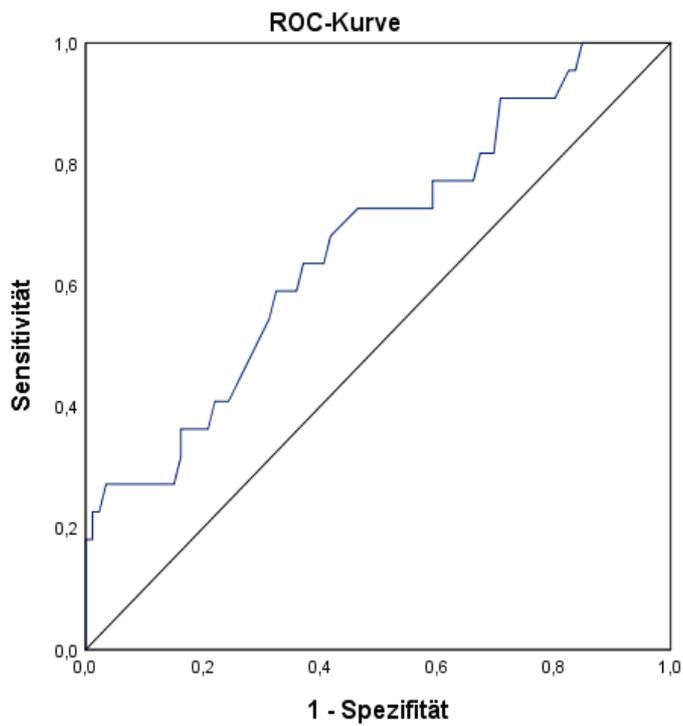


Abbildung 53: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch ein erniedrigtes Gesamt-Kalzium (AUC: $1-0,331=0,669$; $p=0,015$)

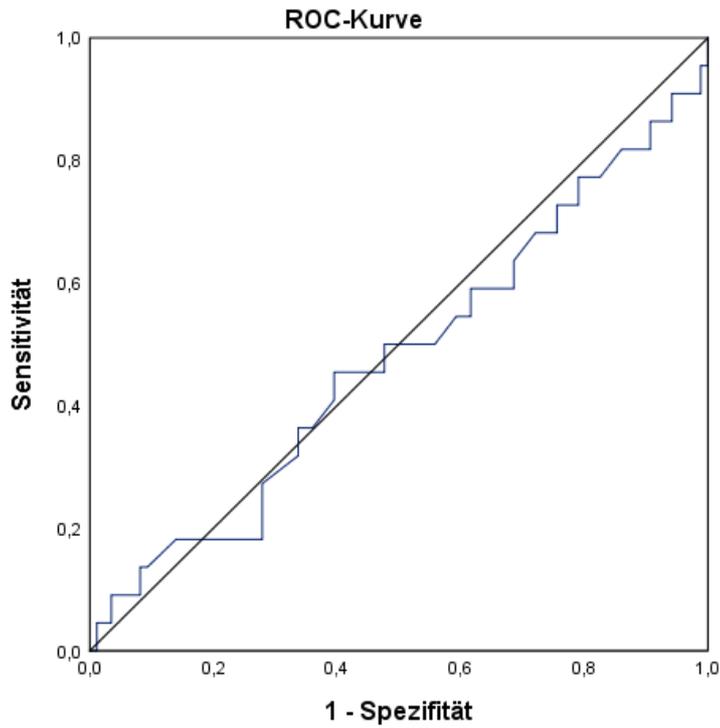


Abbildung 54: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den Hämatokrit (AUC: 0,477; $p=0,740$)

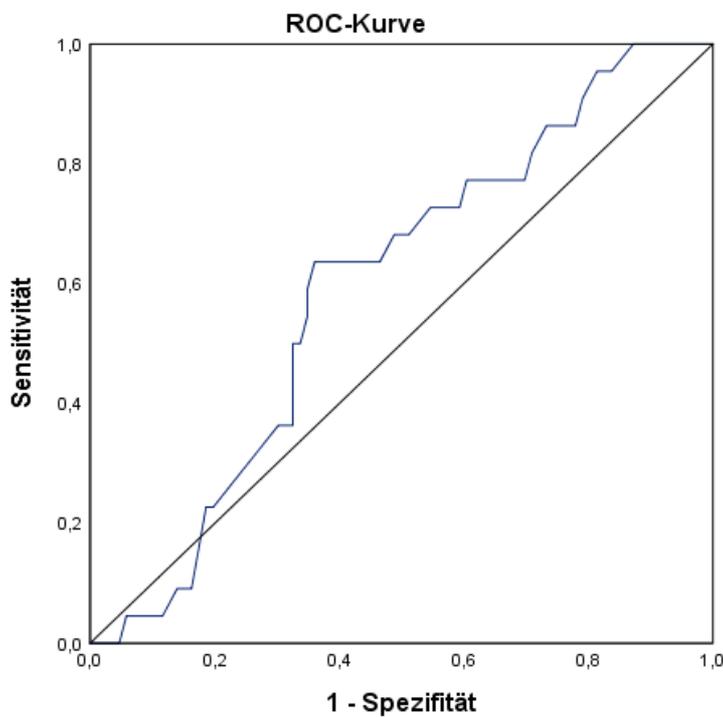


Abbildung 55: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch das Alter (AUC: 0,593; $p=0,178$)

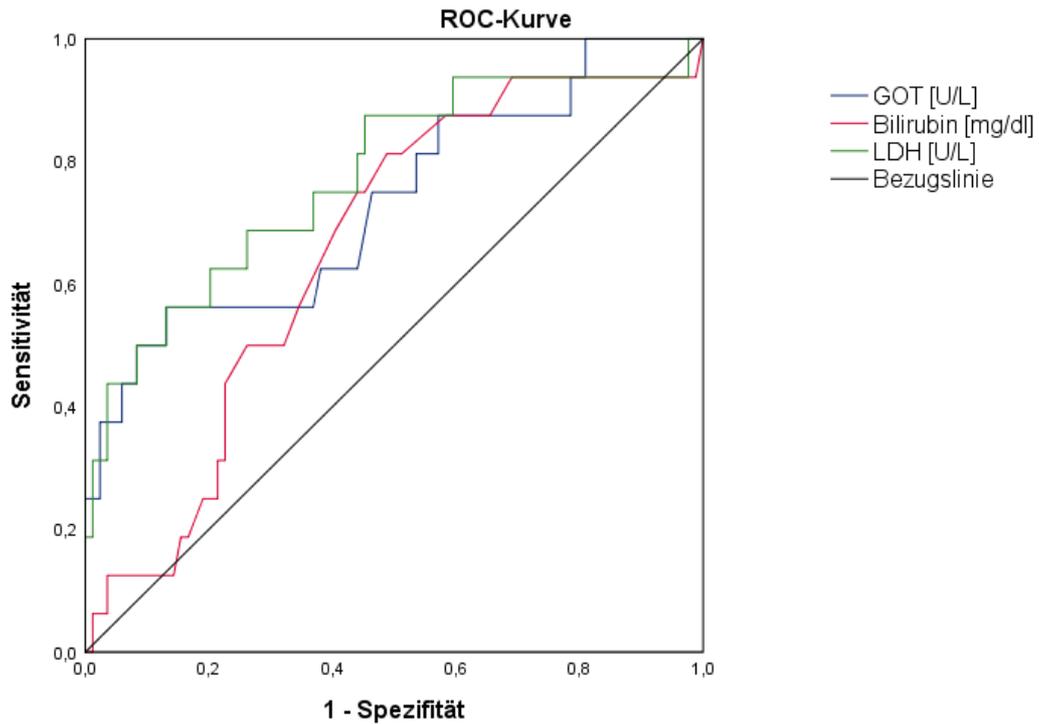


Abbildung 56: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch GOT (AUC: 0,731; $p=0,004$), Bilirubin (AUC: 0,658; $p=0,046$) und LDH (AUC: 0,775; $p=0,001$)

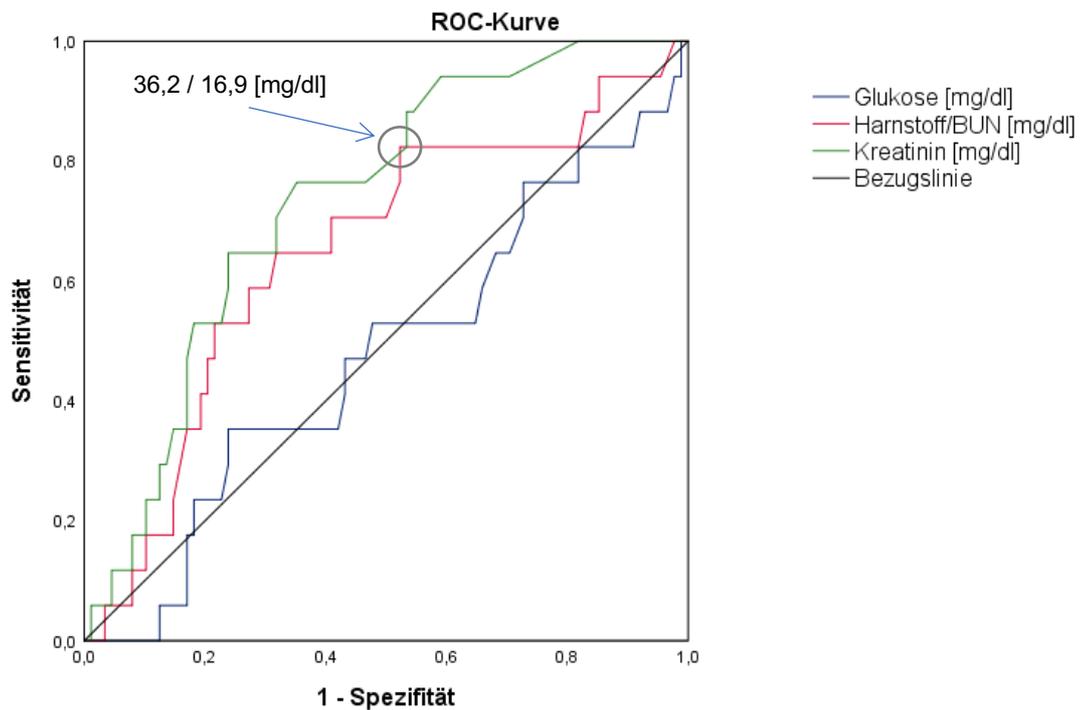


Abbildung 57: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch Glukose (AUC: 0,476; $p=0,754$), BUN bzw. Harnstoff (AUC: 0,649; $p=0,052$) und Kreatinin (AUC: 0,735; $p=0,002$)

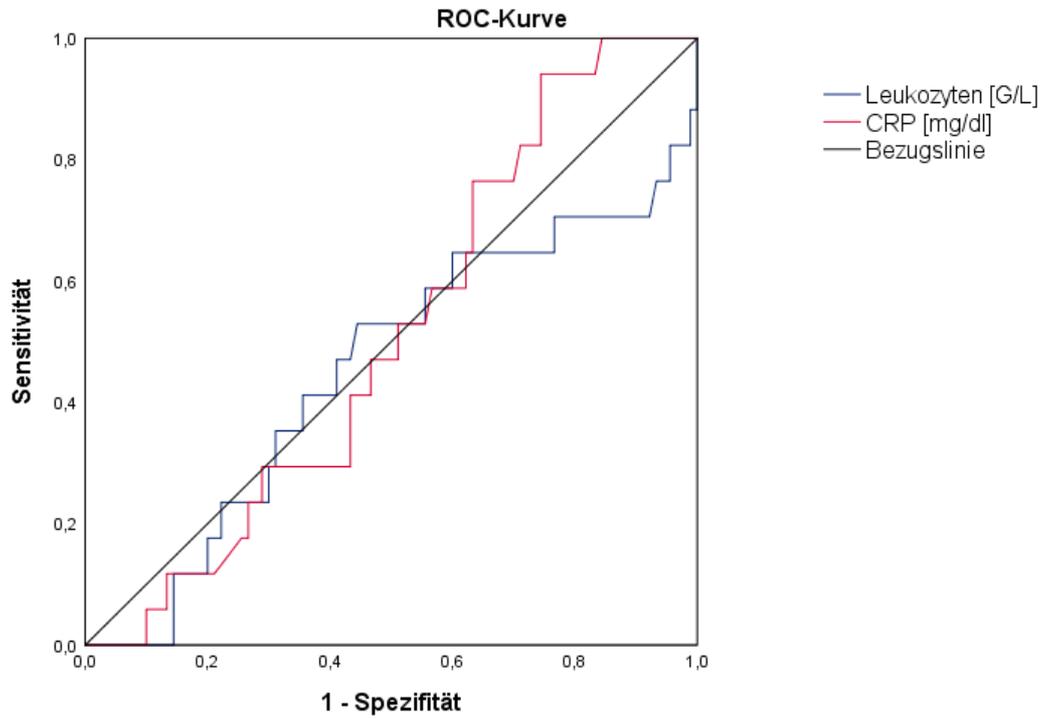


Abbildung 58: ROC-Kurven zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch Leukozyten (AUC: 0,452; $p=0,528$) und CRP (AUC: 0,509; $p=0,908$)

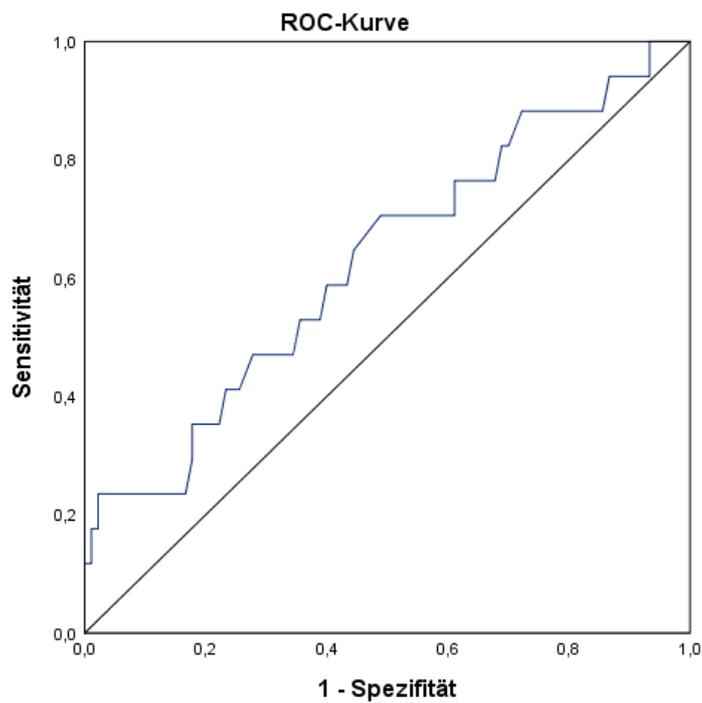


Abbildung 59: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch ein erniedrigtes Gesamtkalzium (AUC: $1-0,372=0,628$; $p=0,096$)

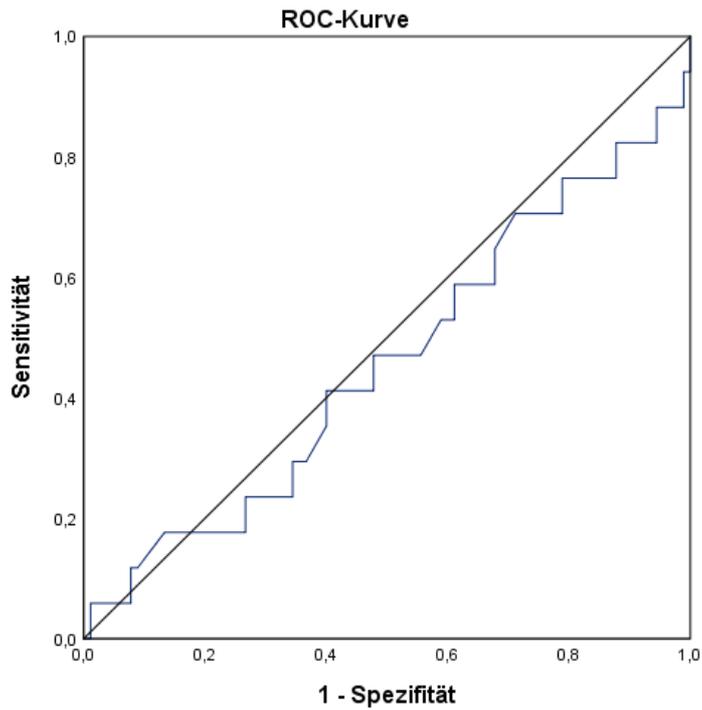


Abbildung 60: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den Hämatokrit (AUC: 0,457; $p=0,577$)

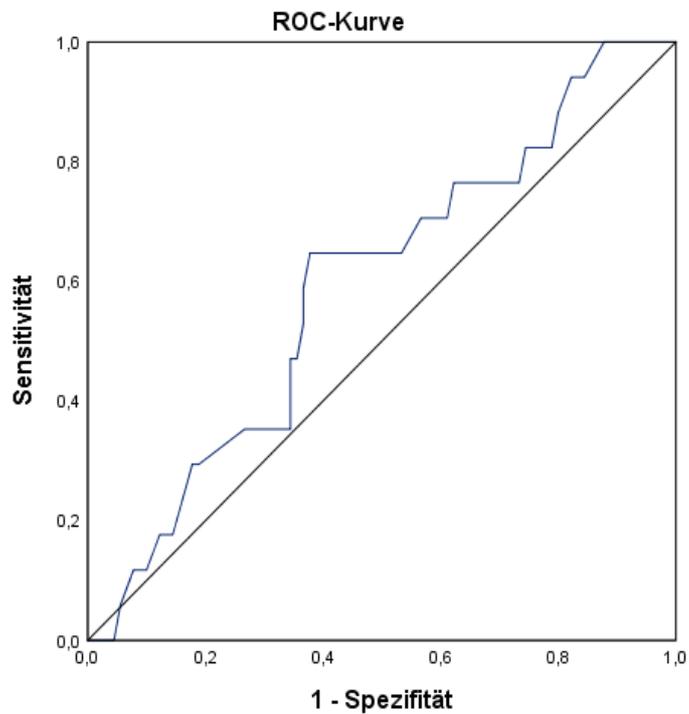


Abbildung 61: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch das Alter (AUC: 0,592; $p=0,231$)

4.3.4.2 Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck

Unter den hämodynamischen Ausgangsparametern erwies sich die Kombination aus einem erhöhtem ZVD geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit einer AUC von 0,813 bzw. 0,812 ($p \leq 0,001$ bzw. $p = 0,001$) als am stärksten mit der Mortalität assoziiert (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität), gefolgt von einem erhöhtem EVLWI geteilt durch einen erniedrigten HI mit einer AUC von 0,739 bzw. 0,753 und einem erhöhtem EVLWI geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit einer AUC von 0,733 bzw. 0,773 (vgl. Tabelle 45 und Tabelle 46). Unter den Einzelparametern konnten ein erhöhter ZVD, ein erhöhter EVLWI, ein erniedrigter HI, ein erniedrigter MAP sowie ein erniedrigter CPI als signifikant mit der Mortalität assoziiert beobachtet werden. Hierunter erreichte ein erhöhter ZVD die höchste Prädiktionskraft mit einer AUC von 0,728 bzw. 0,765, wobei ein Cut-off von ≥ 7 bzw. ≥ 10 mmHg als hoch sensitiv und ausreichend spezifisch für das Eintreten der Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität galt. Die SVV und die PPV zeigten sich hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit als nicht signifikant. Neben einzelnen hämodynamischen Ausgangsparametern erwies sich ebenso ein erhöhter intraabdomineller Druck mit einer AUC von 0,742 bzw. 0,699 als signifikant mit der Mortalität assoziiert. In Abbildung 62 bis Abbildung 72 sind die ROC Kurven bezogen auf die Intensivmortalität und in Abbildung 73 bis Abbildung 84 bezogen auf die 28-Tage-Mortalität dargestellt.

Tabelle 45: Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck (IAP) bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der Intensivmortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
ZVD [mmHg]	0,728	0,001	7	0,857	0,494	0,351
			13	0,524	0,848	0,372
EVLWI [ml/kg]	0,662	0,067	6,95	0,800	0,359	0,159
			8,35	0,600	0,718	0,318
HI [l/(min*m ²)]	0,690 (1-0,310)	0,028	4,3	0,813	0,256	0,069
			3,3	0,625	0,769	0,394
MAP [mmHg]	0,665 (1-0,335)	0,021	101	0,810	0,364	0,173
			81	0,571	0,805	0,377
ZVD/GEDVI	0,813	<0,001	-			
EVLWI/HI	0,739	0,007	-			
EVLWI/GEDVI	0,733	0,009	$10,9 \cdot 10^{-3}$	0,800	0,583	0,383
GEDVI [ml/m ²]	0,650 (1-0,350)	0,089	810	0,800	0,300	0,100
			649	0,667	0,700	0,367
SVV [%]	0,857	0,275	-			
IAP [mmHg]	0,742	0,004	14	0,833	0,641	0,474
CPI [W/m ²]	0,695 (1-0,305)	0,028	0,8	0,800	0,421	0,221
			0,6	0,600	0,816	0,416

Tabelle 46: Hämodynamische Ausgangsparameter und intraabdomineller Druck (IAP) bei Interventionsbeginn als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
ZVD [mmHg]	0,765	0,001	10	0,813	0,687	0,499
EVLWI [ml/kg]	0,722	0,024	6,95	0,909	0,372	0,281
			8,35	0,727	0,721	0,448
HI [l/(min*m ²)]	0,666 (1-0,334)	0,081	-			
MAP [mmHg]	0,677 (1-0,323)	0,026	101	0,813	0,358	0,171
			81	0,625	0,790	0,415
ZVD/GEDVI	0,812	0,001	-			
EVLWI/HI	0,753	0,010	-			
EVLWI/GEDVI	0,773	0,006	11,8*10 ⁻³	0,818	0,600	0,418
GEDVI [ml/m ²]	0,676 (1-0,324)	0,074	835	0,818	0,250	0,068
			632	0,727	0,705	0,432
SVV [%]	0,750	0,317	-			
PPV [%]	0,667	0,655	-			
IAP [mmHg]	0,699	0,023	14	0,800	0,595	0,395
CPI [W/m ²]	0,716 (1-0,284)	0,028	0,8	0,818	0,405	0,223
			0,5	0,636	0,857	0,494

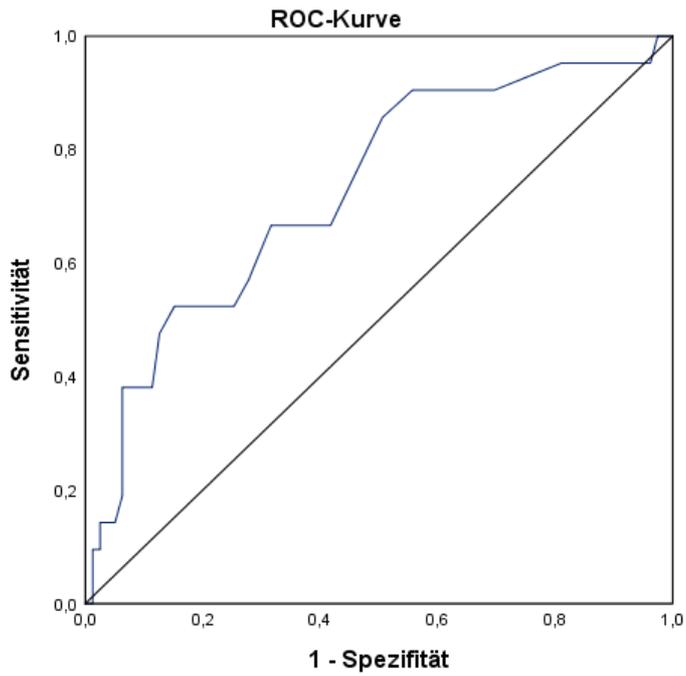


Abbildung 62: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den ZVD (AUC: 0,728; $p=0,001$)

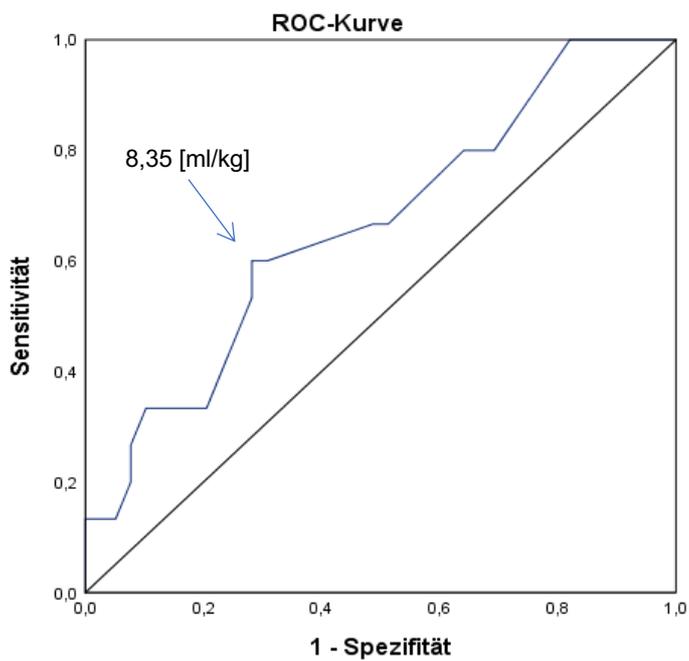


Abbildung 63: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI (AUC: 0,662; $p=0,067$)

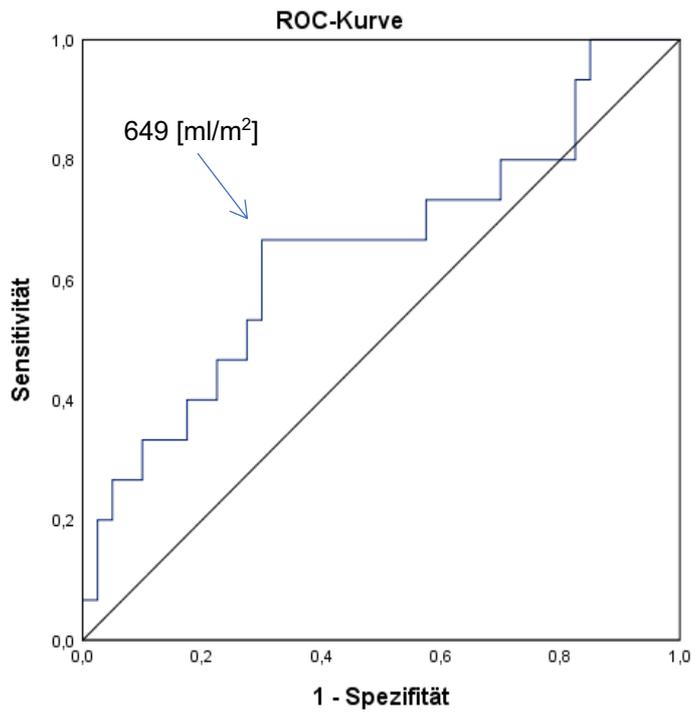


Abbildung 64: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den GEDVI (AUC: $1-0,350=0,650$; $p=0,089$)

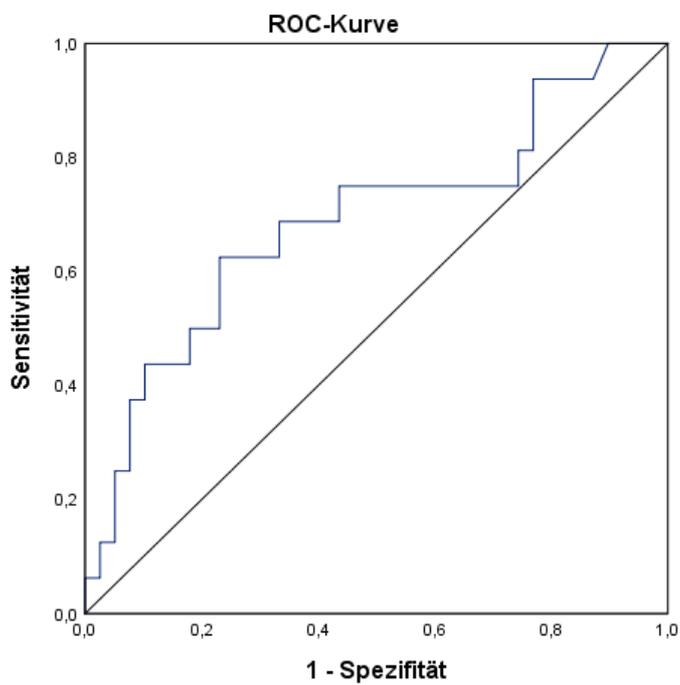


Abbildung 65: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den HI (AUC: $1-0,310=0,690$; $p=0,028$)

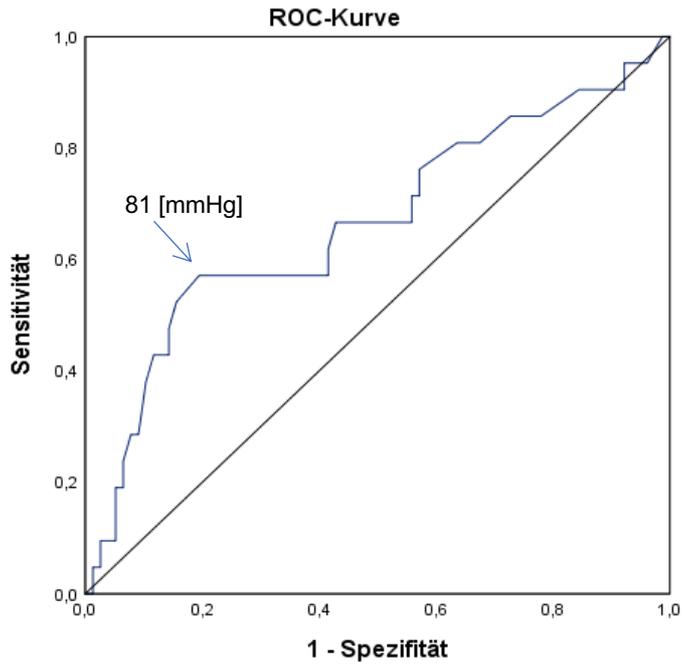


Abbildung 66: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den MAP (AUC: $1 - 0,335 = 0,665$; $p = 0,021$)

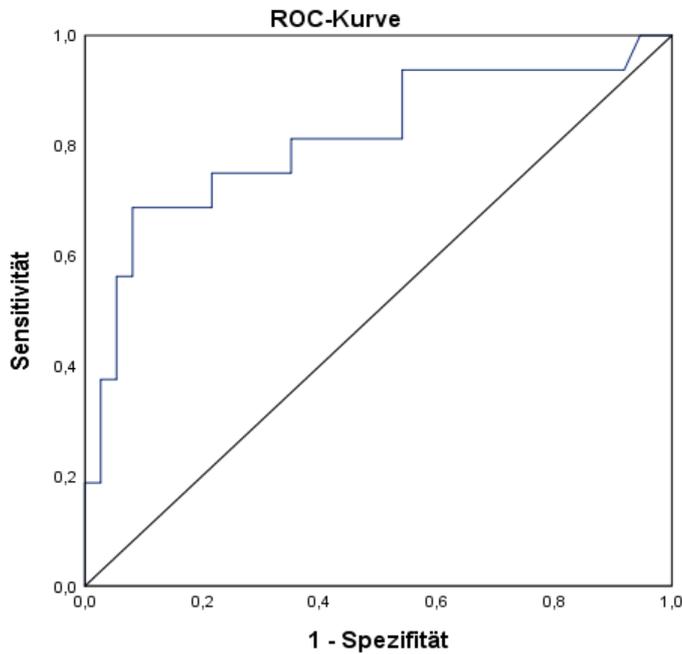


Abbildung 67: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den ZVD geteilt durch den GEDVI (AUC: $0,813$; $p < 0,001$)

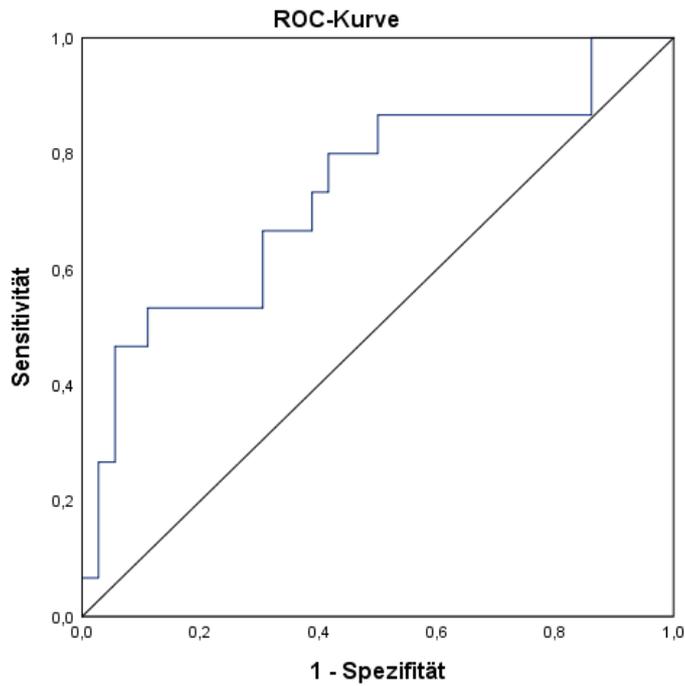


Abbildung 68: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,733; p=0,009)

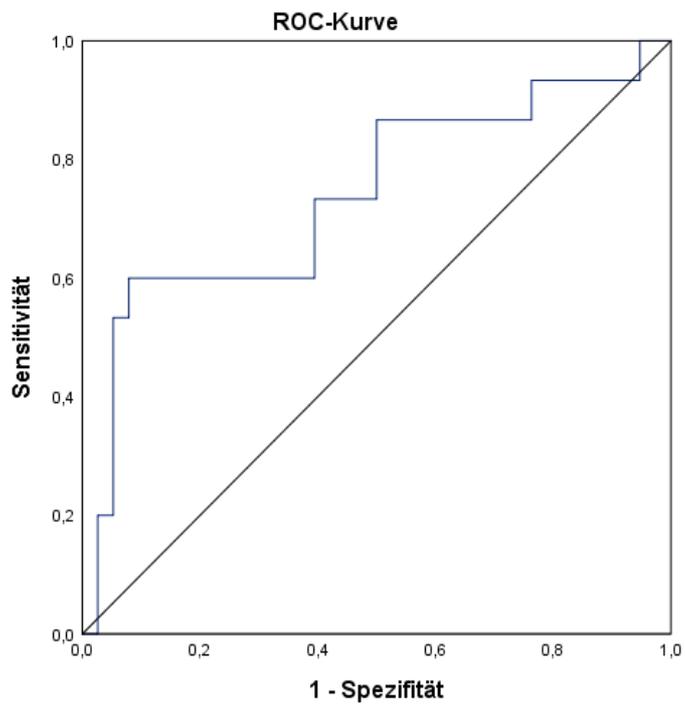


Abbildung 69: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den EVLWI geteilt durch den HI (AUC: 0,739; p=0,007)

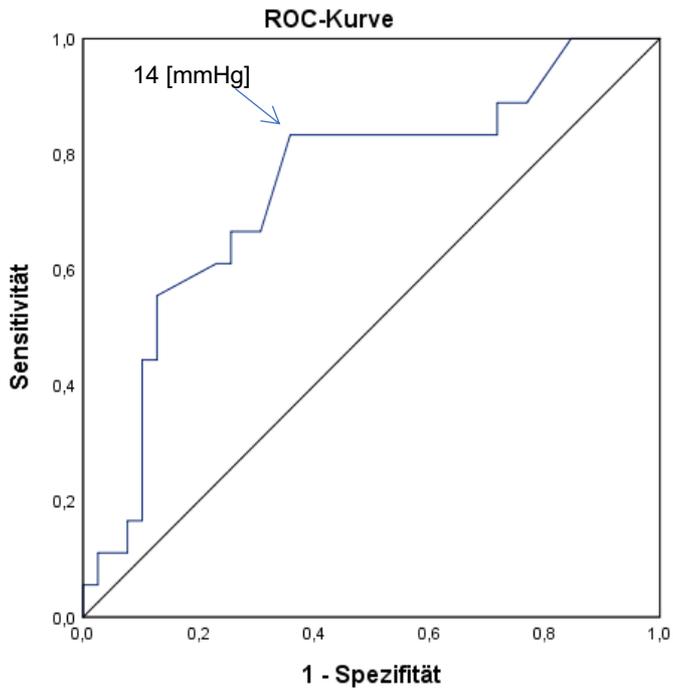


Abbildung 70: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den intraabdominellen Druck (AUC: 0,742; $p=0,004$)

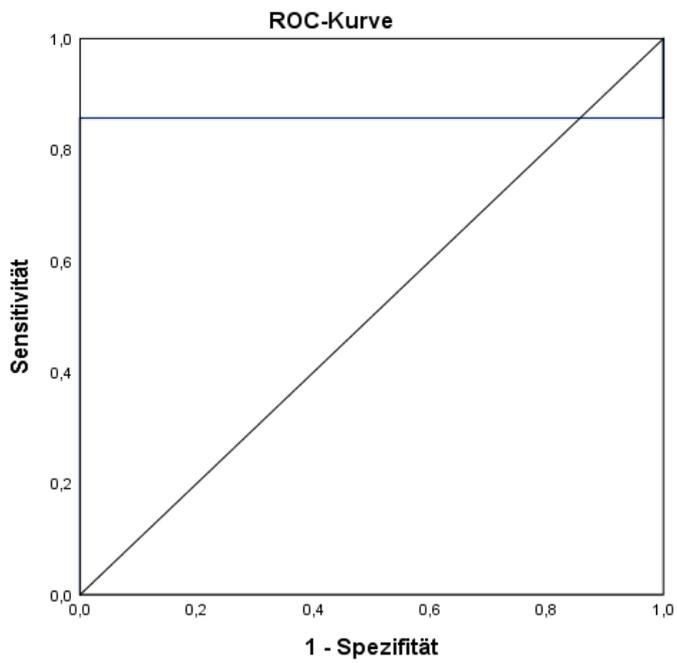


Abbildung 71: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch die SVV (AUC: 0,857; $p=0,275$)

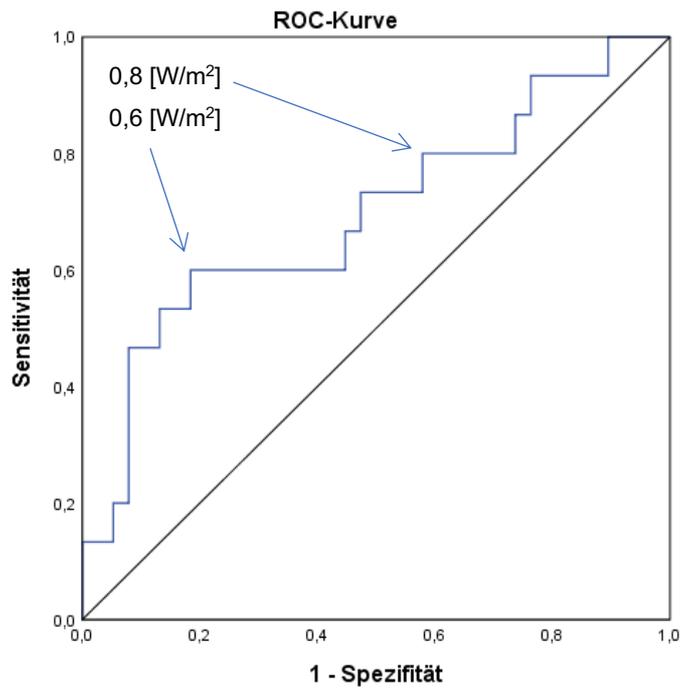


Abbildung 72: ROC-Kurve zur Prädiktion der Intensivmortalität durch den CPI (AUC: $1 - 0,305 = 0,695$; $p = 0,028$)

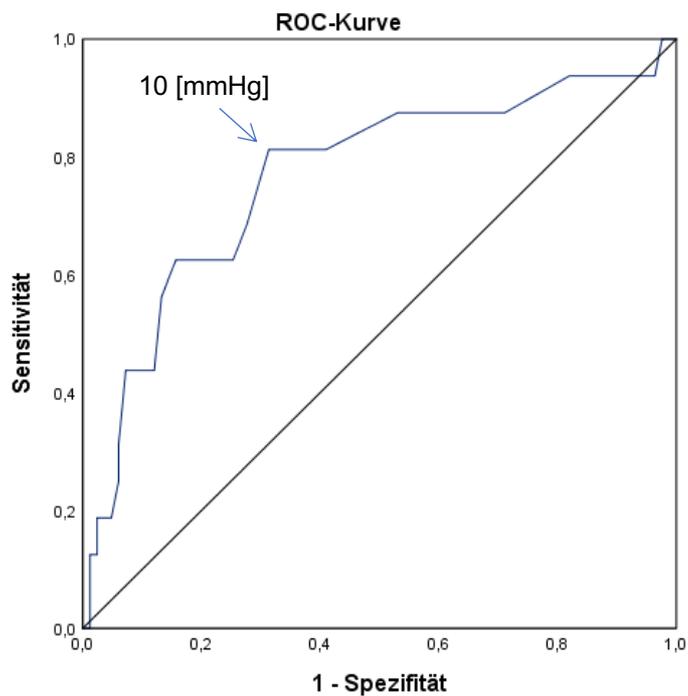


Abbildung 73: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den ZVD (AUC: $0,765$; $p = 0,001$)

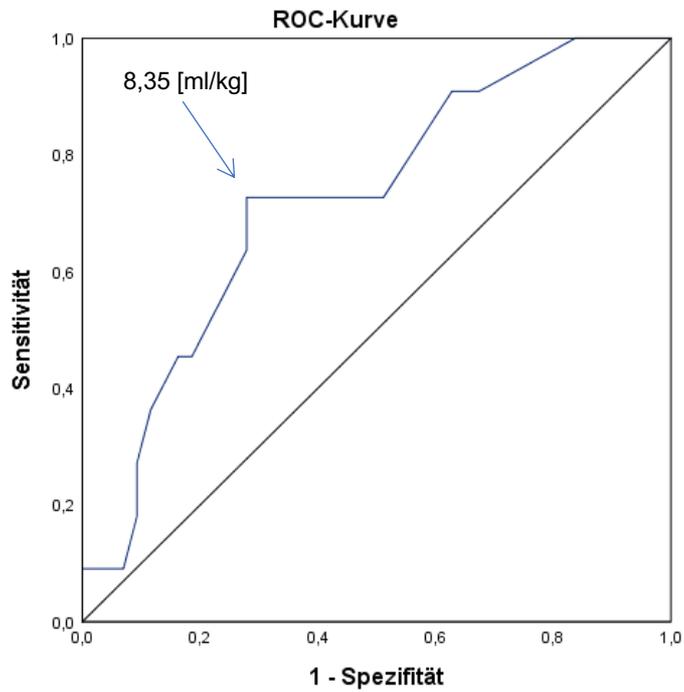


Abbildung 74: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI (AUC: 0,722; $p=0,024$)

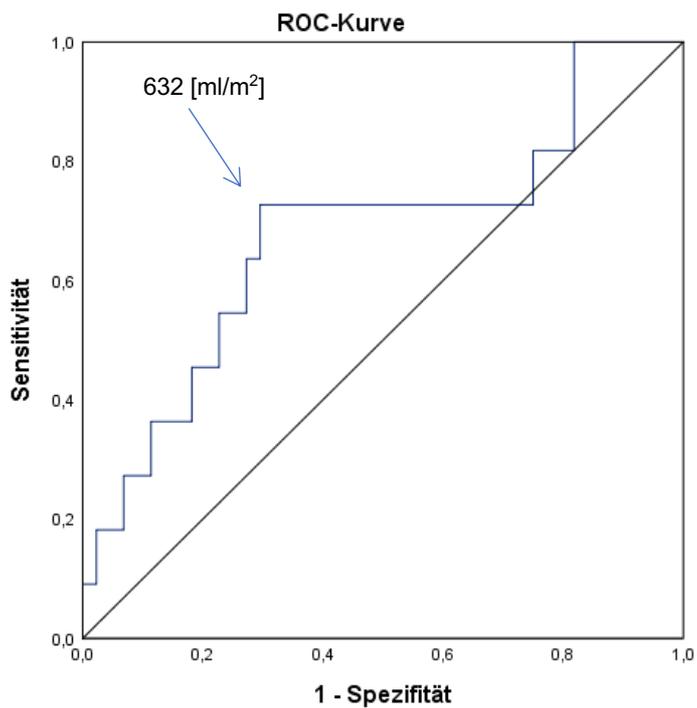


Abbildung 75: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den GEDVI (AUC: $1-0,324=0,676$; $p=0,074$)

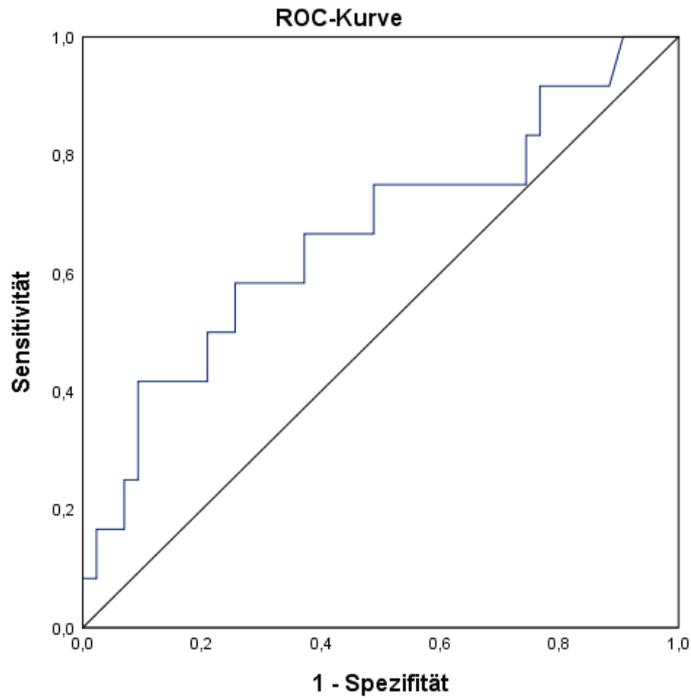


Abbildung 76: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den HI (AUC: $1-0,334=0,666$; $p=0,081$)

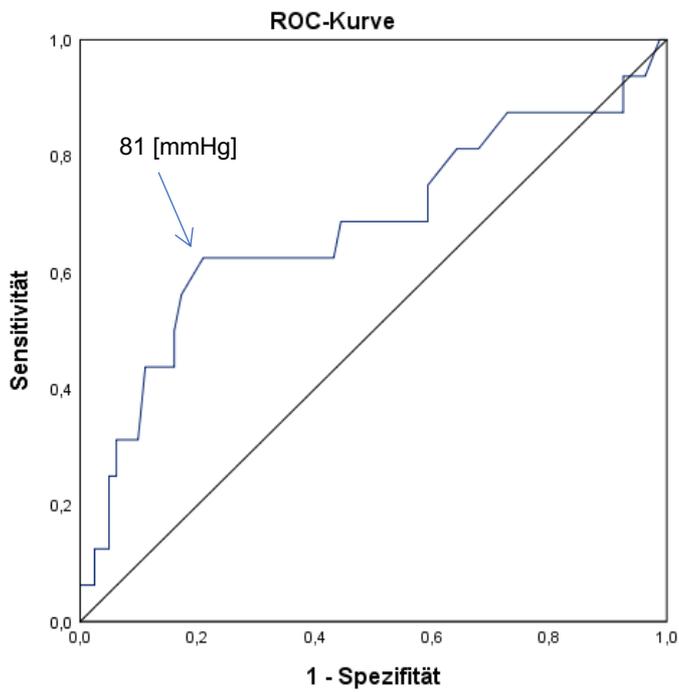


Abbildung 77: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den MAP (AUC: $1-0,323=0,677$; $p=0,026$)

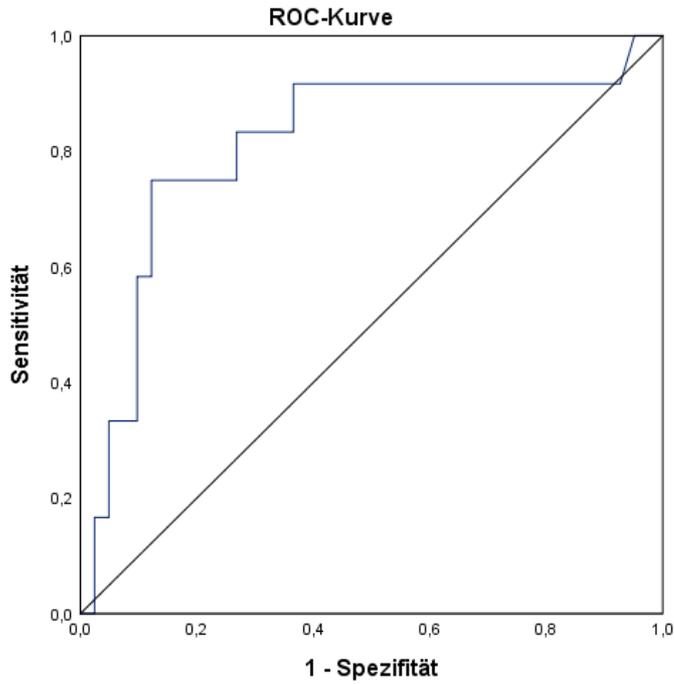


Abbildung 78: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den ZVD geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,812; $p=0,001$)

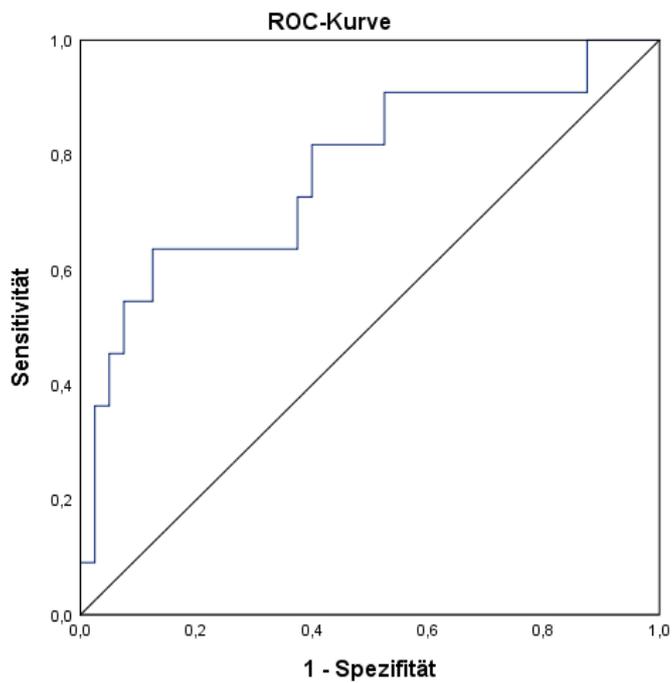


Abbildung 79: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI geteilt durch den GEDVI (AUC: 0,773; $p=0,006$)

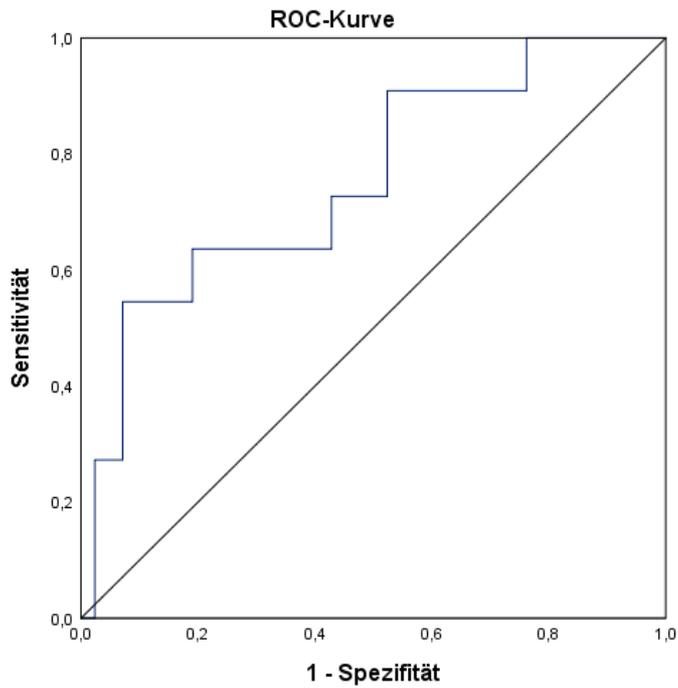


Abbildung 80: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den EVLWI geteilt durch den HI (AUC:0,753; p=0,010)

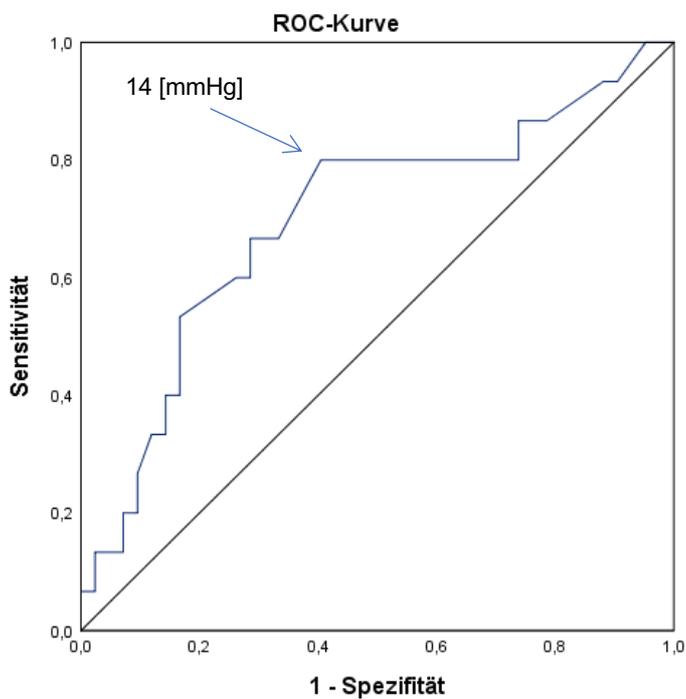


Abbildung 81: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den intraabdominellen Druck (AUC: 0,699; p=0,023)

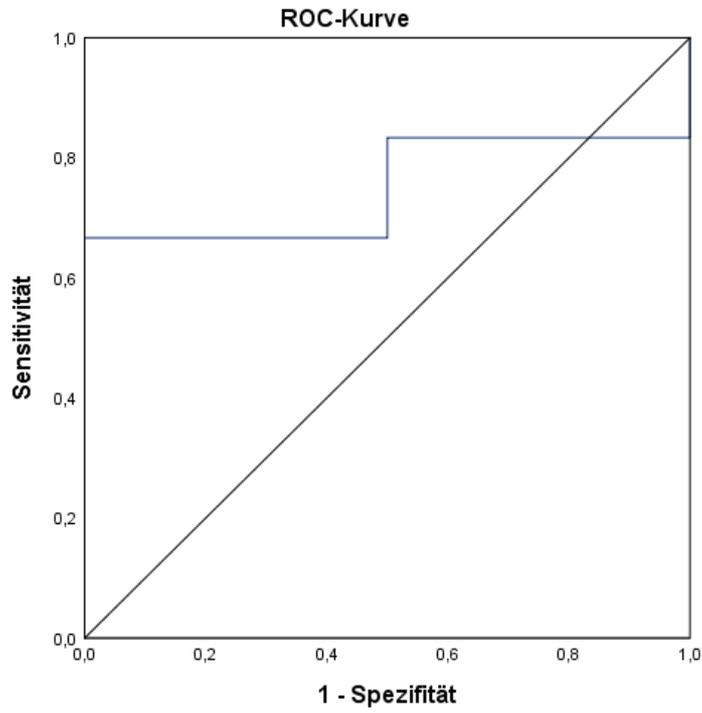


Abbildung 82: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch die SV (AUC: 0,750; p=0,317)

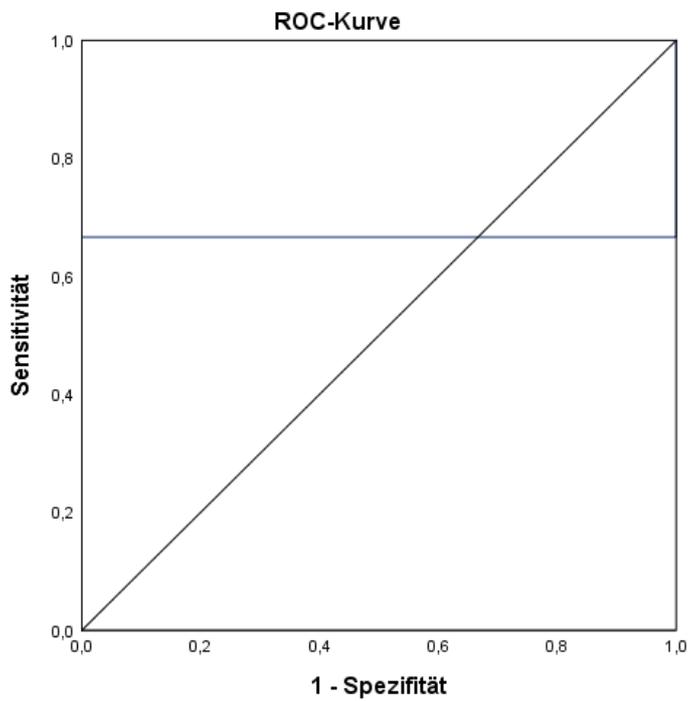


Abbildung 83: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch die PPV (AUC: 0,667; p=0,655)

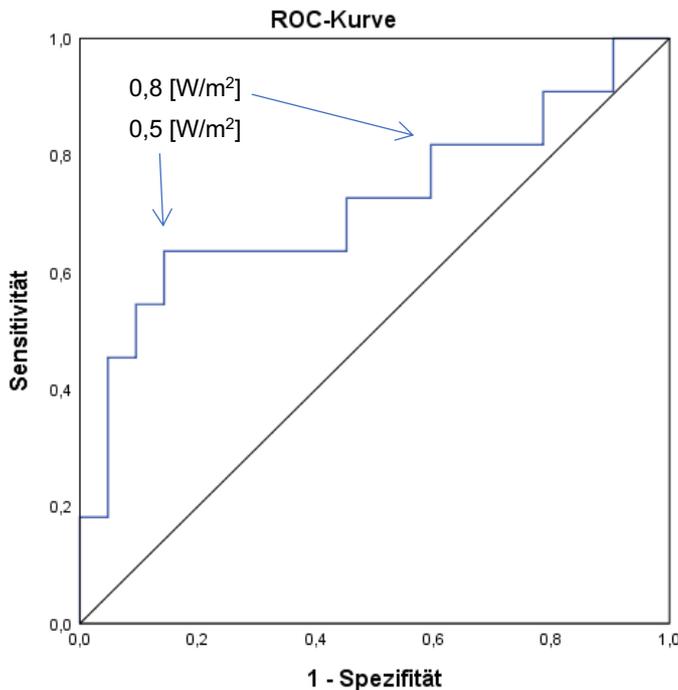


Abbildung 84: ROC-Kurve zur Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den CPI (AUC: $1-0,284=0,716$; $p=0,028$)

4.3.4.3 APACHE-II- und Ranson-Score

Im Rahmen der Exploration valider Prädiktoren für das Versterben der Patienten auf der Intensivstation und innerhalb von 28 Tagen wurden ROC-Analysen durchgeführt. Die ROC-Kurven hinsichtlich der Intensivmortalität sind in Abbildung 85 bis Abbildung 88 und hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität in Abbildung 89 bis Abbildung 92 dargestellt. Die sich daraus errechneten AUC- und p-Werte sowie die Sensitivitäten, die Spezifitäten und die Youden-Indices wurden in Tabelle 47 und Tabelle 48 erfasst. Dabei erwiesen sich sowohl der APACHE-II-Score als auch der Ranson-Score als signifikante Prädiktoren der Intensiv- und 28-Tage-Mortalität. Als hoch signifikant in der Vorhersage sind jedoch der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss und bei Interventionsbeginn, der ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn maximal erreichte APACHE-II-Score sowie der maximale Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn hervorzuheben (je $p<0,001$). Die höchste AUC erreichte der maximale APACHE-II-Score ab Interventionsbeginn mit 0,948 bzw. 0,942 (Intensiv-bzw. 28-Tage-Mortalität) und ab Studieneinschluss mit 0,938 bzw. 0,937 bis zum Ablauf von 96 Stunden. Dabei erwies sich vor allem ein Cut-off von ≥ 17 Punkten mit 95,5 - 100,0 % als hoch sensitiv und mit 75,6 - 83,7 % als hoch spezifisch in der Vorhersage der Mortalität. Als

zweitstärkster Prädiktor konnte der maximale Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn ausgemacht werden. Hierbei galt vor allem ein Anstieg von ≥ 4 Punkten als hoch sensitiv und hoch spezifisch in der Prädiktion. Als drittstärkster Prädiktor präsentierte sich der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss und bei Interventionsbeginn, wobei ein hoch sensitiver Cut-off von ≥ 12 und ≥ 11 Punkten mit ausreichender Spezifität beobachtet werden konnte. Als stärkster Prädiktor innerhalb der Ranson-Scores erwies sich die Ranson-Score-Summe nach 48 h mit einer AUC von 0,762 bzw. 0,850. Bei einem Cut-off von ≥ 3 Punkten trat ein Versterben mit einer hohen Sensitivität von bis zu 100 %, allerdings mit einer minimalen Spezifität ein. Eine höhere Spezifität zeigte jedoch ein Cut-off von ≥ 5 Punkten.

Tabelle 47: APACHE-II- und Ranson-Score als Prädiktoren der Intensivmortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
APACHE-II Studieneinschluss	0,811	<0,001	12	0,818	0,581	0,400
			17	0,591	0,872	0,463
APACHE-II Interventionsbeginn	0,813	<0,001	11	0,818	0,686	0,504
Max. APACHE-II ab Studieneinschluss	0,938	<0,001	17	0,955	0,791	0,745
Max. APACHE-II ab Interventionsbeginn	0,948	<0,001	17	0,955	0,837	0,792
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Studieneinschluss	0,842	<0,001	4	0,727	0,872	0,599
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Interventionsbeginn	0,874	<0,001	4	0,864	0,791	0,654
Ranson-Score Interventionsbeginn	0,689	0,025	2	0,857	0,405	0,262
Ranson-Score nach 48h	0,719	0,009	3	0,786	0,443	0,229
Ranson-Score-Summe nach 48 h	0,762	0,002	5	0,786	0,557	0,343
			6	0,714	0,759	0,474
			3	0,929	0,076	0,005

Tabelle 48: APACHE-II- und Ranson-Score als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität

Prädiktor	AUC-Wert	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
APACHE-II Studieneinschluss	0,804	<0,001	12	0,824	0,556	0,379
			17	0,647	0,856	0,503
APACHE-II Interventionsbeginn	0,813	<0,001	11	0,882	0,667	0,549
Max. APACHE-II ab Studieneinschluss	0,937	<0,001	17	1,000	0,756	0,756
Max. APACHE-II ab Interventionsbeginn	0,942	<0,001	17	1,000	0,800	0,800
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Studieneinschluss	0,803	<0,001	4	0,706	0,833	0,539
Max. Punkteanstieg des APACHE-II ab Interventionsbeginn	0,849	<0,001	4	0,824	0,744	0,568
			5	0,706	0,867	0,573
Ranson-Score Interventionsbeginn	0,700	0,049	2	0,889	0,386	0,274
Ranson-Score nach 48 h	0,821	0,002	3	1,000	0,458	0,458
Ranson-Score-Summe nach 48 h	0,850	0,001	5	1,000	0,554	0,554
			3	1,000	0,084	0,084

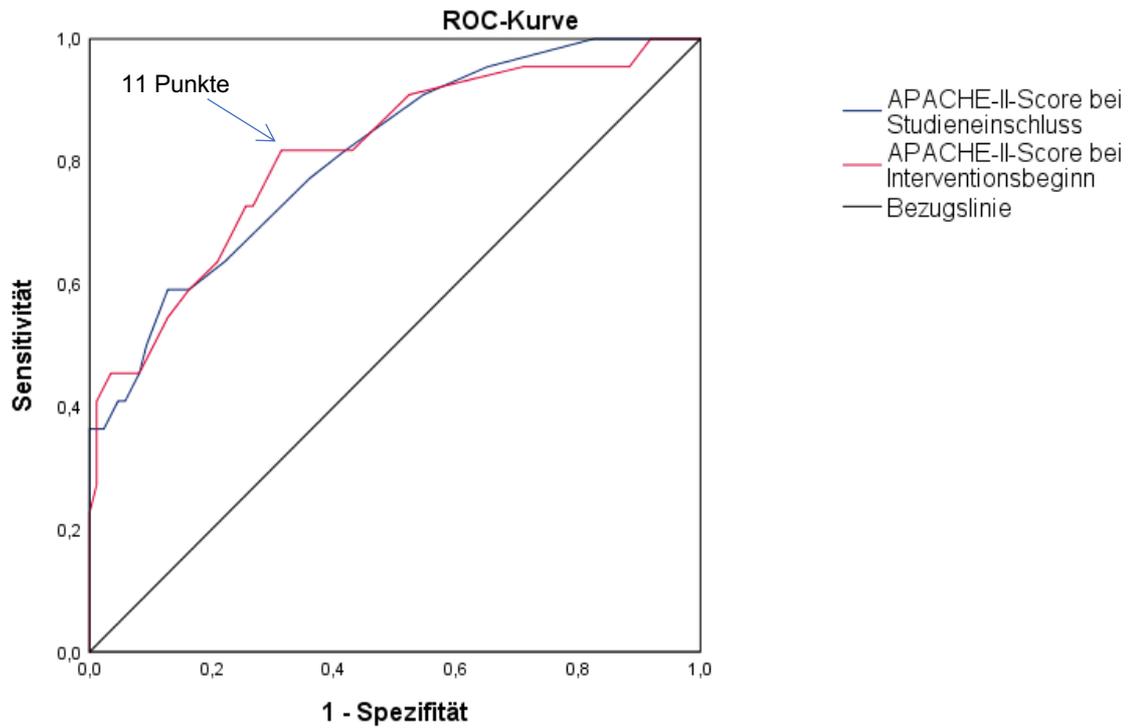


Abbildung 85: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den APACHE-II-Score bei Studieneinschluss (AUC: 0,811; $p < 0,001$) und Interventionsbeginn (AUC: 0,813; $p < 0,001$)

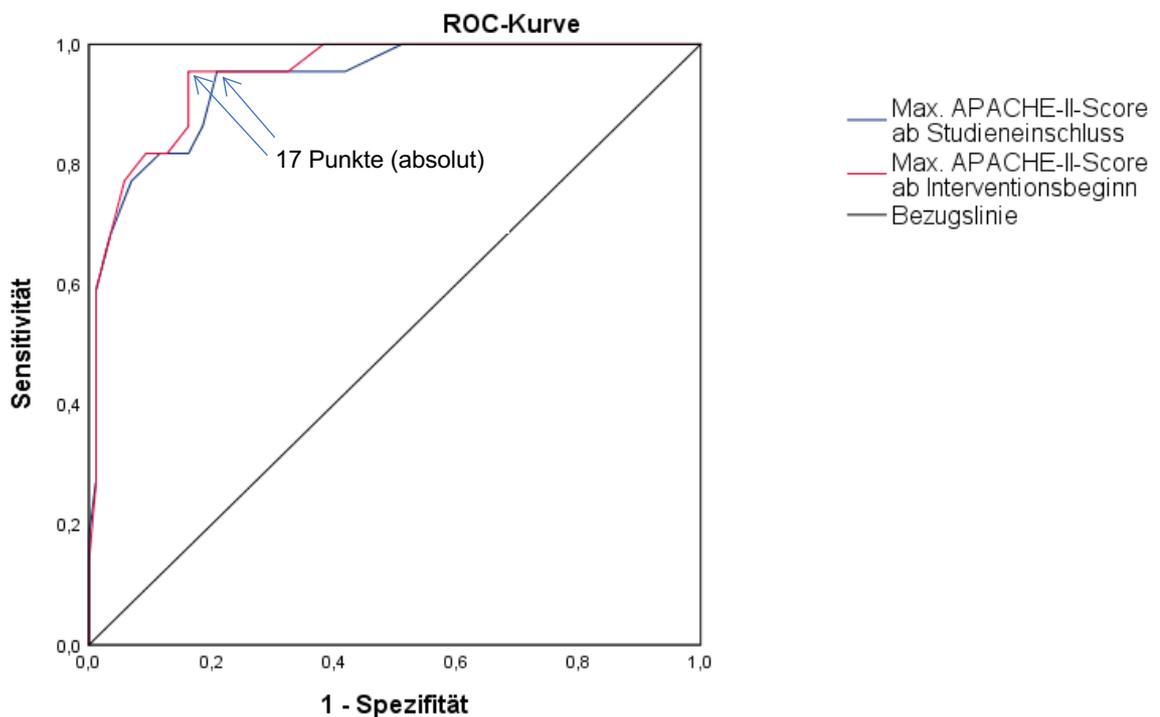


Abbildung 86: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den maximal erreichten APACHE-II-Score ab Studieneinschluss (AUC: 0,938; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,948; $p < 0,001$)

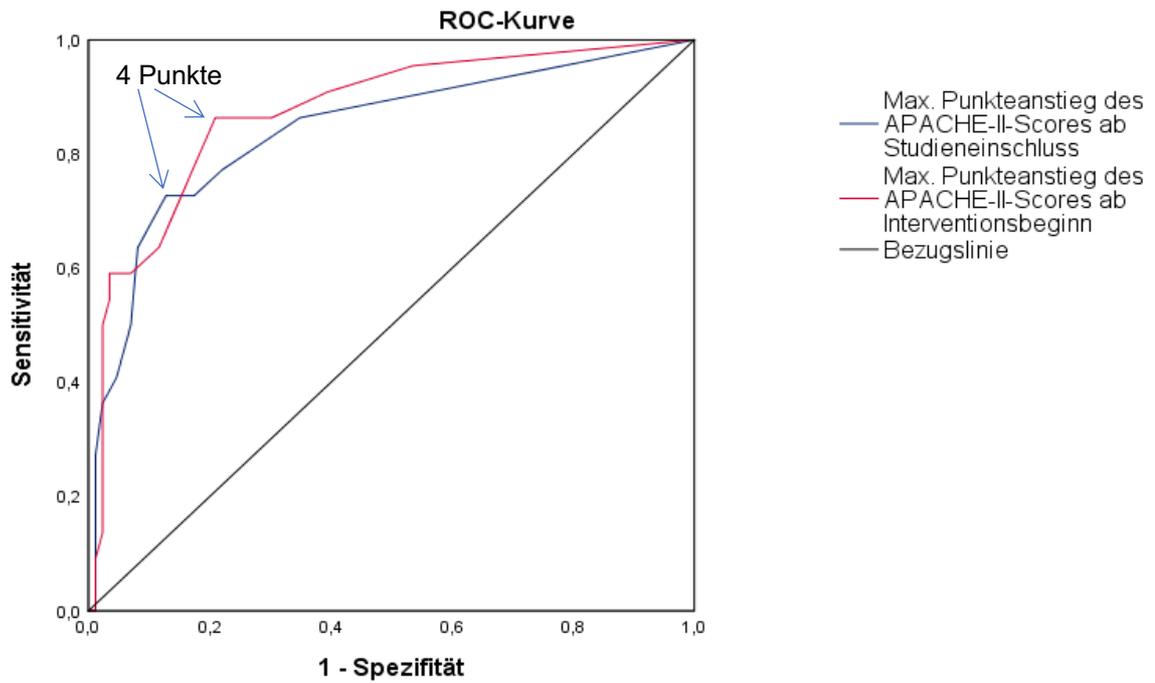


Abbildung 87: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den maximalen Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss (AUC: 0,842; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,874; $p < 0,001$)

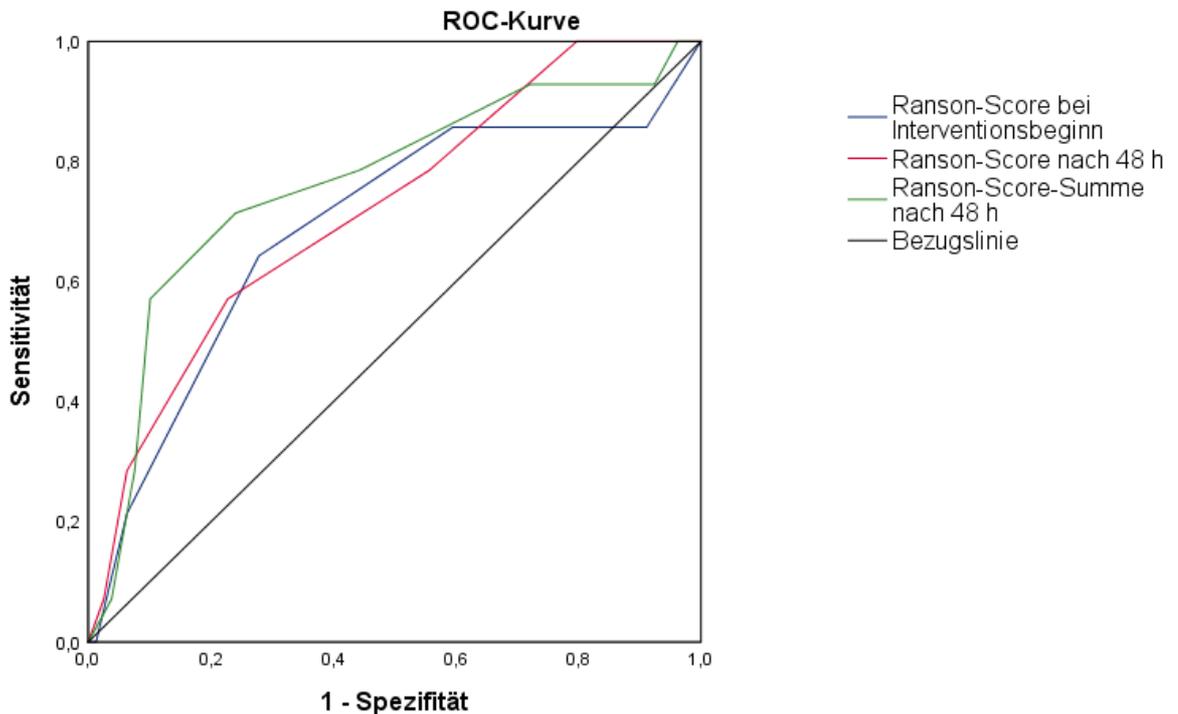


Abbildung 88: ROC-Kurven für die Prädiktion der Intensivmortalität durch den Ranson-Score bei Interventionsbeginn (AUC: 0,689; $p = 0,025$), nach 48 h (AUC: 0,719; $p = 0,009$) und durch die Ranson-Score-Summe nach 48 h (AUC: 0,762; $p = 0,002$)

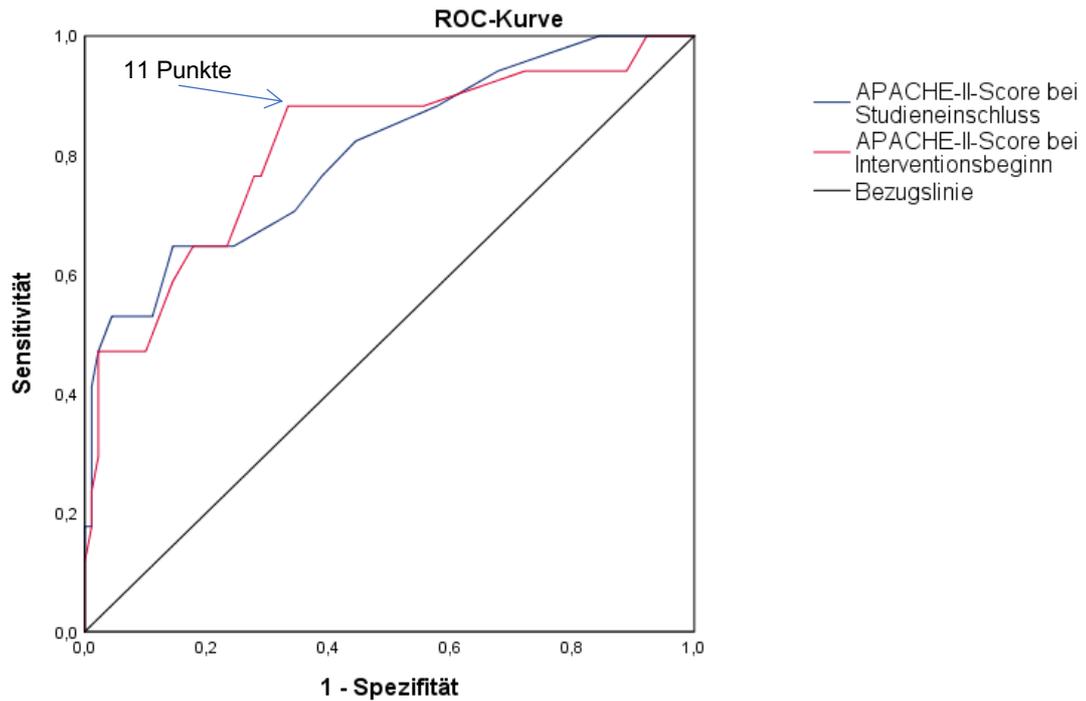


Abbildung 89: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den APACHE-II-Score bei Studieneinschluss (AUC: 0,804; $p < 0,001$) und Interventionsbeginn (AUC: 0,813; $p < 0,001$)

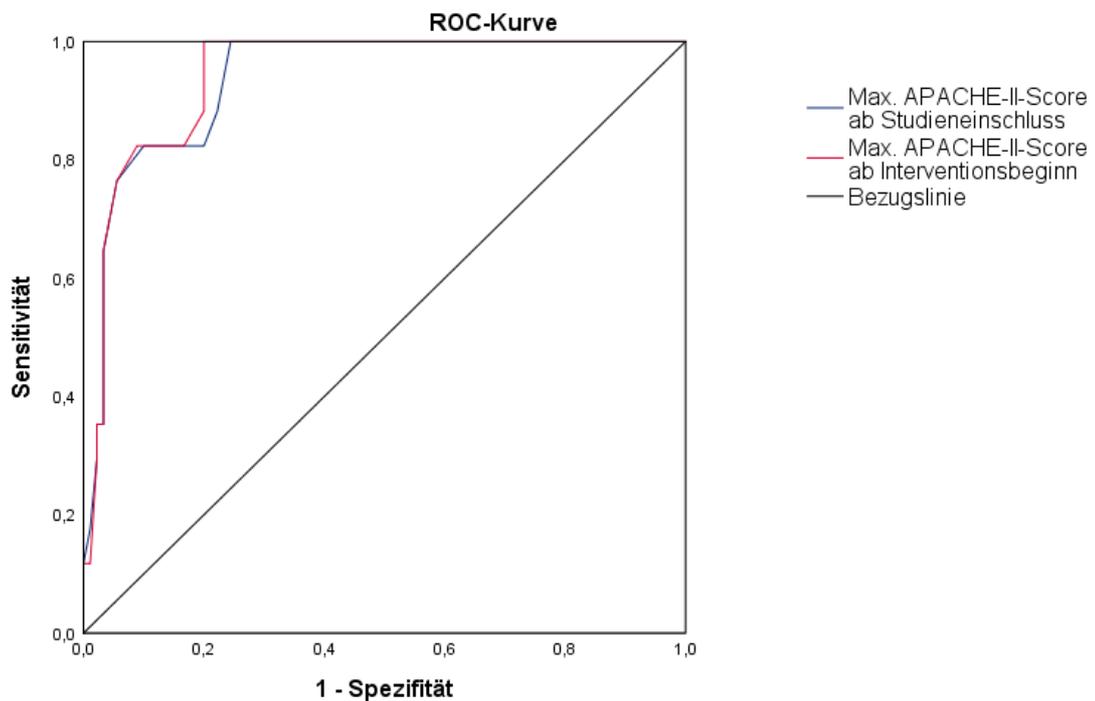


Abbildung 90: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den maximal erreichten APACHE-II-Score ab Studieneinschluss (AUC: 0,937; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,942; $p < 0,001$)

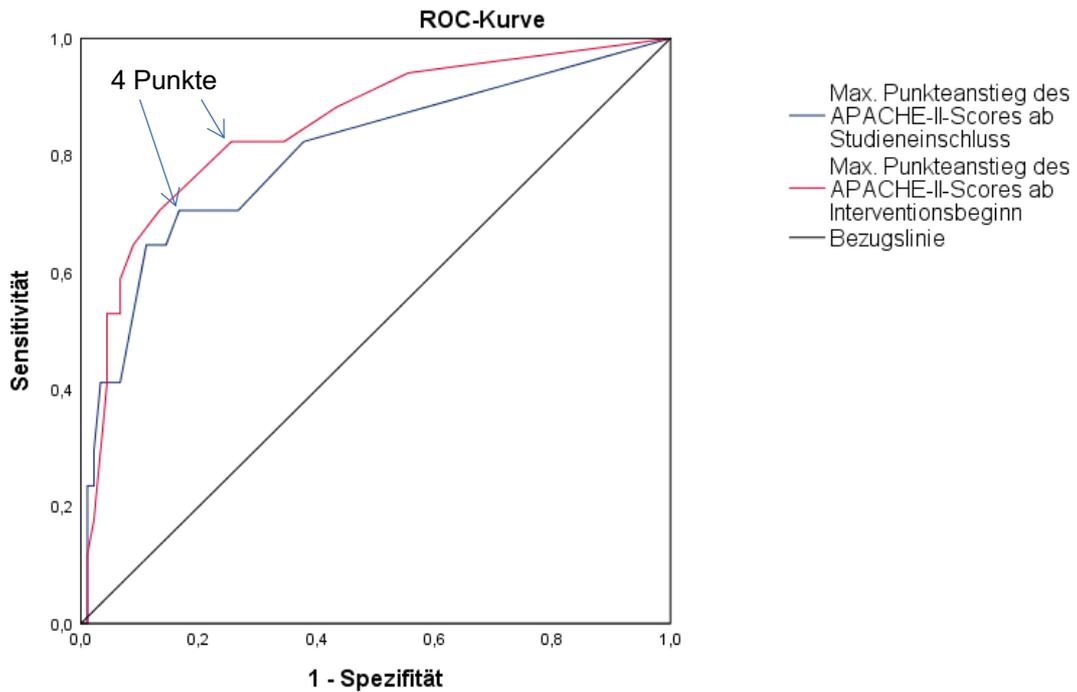


Abbildung 91: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den maximalen Punkteanstieg des APACHE-II-Scores ab Studieneinschluss (AUC: 0,803; $p < 0,001$) und ab Interventionsbeginn (AUC: 0,849; $p < 0,001$)

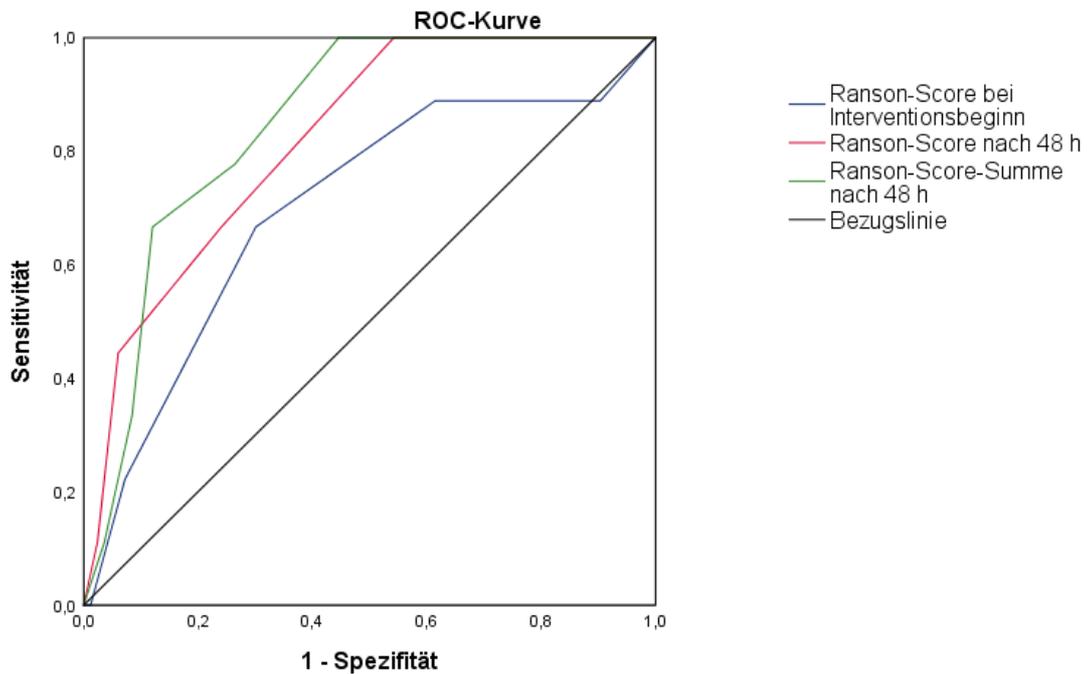


Abbildung 92: ROC-Kurven für die Prädiktion der 28-Tage-Mortalität durch den Ranson-Score bei Interventionsbeginn (AUC: 0,700; $p = 0,049$), nach 48 h (AUC: 0,821; $p = 0,002$) und durch die Ranson-Score-Summe nach 48 h (AUC: 0,850; $p = 0,001$)

5 Diskussion

Die frühe Prognosestellung einer akuten Pankreatitis ist aufgrund ihres potentiell lebensbedrohlichen Verlaufs von großer Bedeutung. Mit dem Ziel das Outcome der schweren AP-Fälle zu verbessern, werden neben einzelnen Labor- und klinischen Parametern, spezifische (z.B. Ranson-Score) und unspezifische Scores (z.B. APACHE-II-Score) hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit nach wie vor kontrovers diskutiert. Unter den Einzelparametern gilt ein erhöhter Hämatokrit als prognostisch ungünstig und es herrscht Konsens, dass Patienten in der Frühphase der AP eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr benötigen. Um den Stellenwert eines erweiterten hämodynamischen Monitorings hinsichtlich einer transpulmonalen Thermodilution (PiCCO®-Monitoring) im Rahmen der frühen zielgerichteten Volumentherapie zu evaluieren, wurde die EAGLE-Studie durchgeführt. Ziel dieser Dissertation ist im Rahmen einer Zwischenauswertung von 108 der geplanten 182 Patienten der EAGLE-Studie, die Einhaltung und Relevanz der Einschlusskriterien zu überprüfen sowie den APACHE-II-Score in seiner Eignung als Einschlusskriterium und primären Endpunkt der Studie zu validieren. Bei der EAGLE-Studie handelt es sich um eine der größten, randomisierten kontrollierten Studie zum Flüssigkeitsmanagement der schweren AP. Mit dem Bestreben, geeignete Steuergrößen im Rahmen der Volumentherapie zu identifizieren, wurden die hämodynamischen Ausgangsparameter ZVD, GEDVI, EVLWI, SVV, PPV, HI, MAP und CPI analysiert. Im Vergleich zu vielen anderen Studien im Setting der Primärversorgung ist die Datenlage zur Prognose des weiteren Verlaufs der AP nach eingetretener Intensivpflichtigkeit der AP dünn. So wurden aufgrund des nach wie vor bestehenden Bedarfs valider Prädiktoren eines schweren Verlaufs der AP einzelne Labor- und klinische Parameter, bekannte Scores wie der APACHE-II- und der Ranson-Score sowie deren Veränderung im Verlauf hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit untersucht.

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Bezogen auf die Haupteinschlusskriterien der EAGLE-Studie fanden hinsichtlich der max. gültigen Schmerzdauer von 48 Stunden bis zum Studieneinschluss und einem minimal zulässigen APACHE-II-Score von 8 Punkten keine Protokollverletzungen statt.

Ein erhöhter Ausgangs-APACHE-II-Score sowohl bei Studieneinschluss als auch bei Interventionsbeginn erwies sich als hoch signifikant mit der Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität assoziiert. Dieser war bei Studieneinschluss mit 19,9 (\pm 9,0) bzw. 20,7 (\pm 9,4) Punkten innerhalb der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) gegenüber den Überlebenden mit 11,9 (\pm 3,7) bzw. 12,2 (\pm 4,1) Punkten erhöht (je $p < 0,001$). Ebenso war der APACHE-II-Score bei Interventionsbeginn innerhalb der Verstorbenen mit 17,9 (\pm 7,9) bzw. 18,4 (\pm 8,0) Punkten gegenüber den Überlebenden mit 9,7 (\pm 4,4) bzw. 10,0 (\pm 4,9) Punkten erhöht (je $p < 0,001$). Hinsichtlich der Prognose eines letalen Verlaufs (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) erreichte der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss eine AUC von 0,811 bzw. 0,804 und bei Interventionsbeginn eine AUC von jeweils 0,813 (je $p < 0,001$). Vor allem ein Cut-off von ≥ 12 Punkten bei Studieneinschluss und ≥ 11 Punkten bei Interventionsbeginn galt dabei als hoch sensitiv und spezifisch für ein Versterben auf der Intensivstation und innerhalb von 28-Tagen.

Der innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn maximal absolut erreichte APACHE-II-Score der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) lag mit 26,3 (\pm 7,6) bzw. 27,1 (\pm 7,6) Punkten signifikant über den Überlebenden mit 11,6 (\pm 5,3) bzw. 12,3 (\pm 6,1) Punkten (je $p < 0,001$). Ähnliches konnte bezogen auf den maximal absolut erreichten APACHE-II-Score ab Studieneinschluss beobachtet werden, welcher innerhalb der Verstorbenen mit 26,4 (\pm 7,6) bzw. 27,1 (\pm 7,6) Punkten gegenüber den Überlebenden mit 13,2 (\pm 4,7) bzw. 13,9 (\pm 5,4) Punkten ebenso signifikant erhöht war (je $p < 0,001$). Auch mit einer AUC von 0,948 bzw. 0,942 ab Interventionsbeginn und 0,938 bzw. 0,937 ab Studieneinschluss, zeigte der maximal absolut erreichte APACHE-II-Score eine starke Assoziation zur Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität (je $p < 0,001$). Bei einem Cut-off von absolut je ≥ 17 Punkten galt dieser als hoch sensitiv und hoch spezifisch für das Versterben auf der Intensivstation oder innerhalb von 28 Tagen. Auch der maximale Punkteanstieg des APACHE-II-Scores innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn lag in der Gruppe der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) mit 8,4 (\pm 5,2) bzw. 8,6 (\pm 5,5) Punkten über den Überlebenden mit 1,9 (\pm 3,4) bzw. 2,3 (\pm 3,7) Punkten (je $p < 0,001$). Ähnliches konnte

ab Studieneinschluss mit 6,4 (\pm 4,4) bzw. 6,4 (\pm 4,7) Punkten gegenüber 1,3 (\pm 3,0) bzw. 1,6 (\pm 3,3) Punkten beobachtet werden. Bezogen auf die Prädiktion eines letalen Verlaufs (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) erreichte der Punkteanstieg des APACHE-II-Score ab Interventionsbeginn eine AUC von 0,874 bzw. 0,849 und ab Studieneinschluss eine AUC von 0,842 bzw. 0,803 (je $p < 0,001$). Als Cut-off mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für das Versterben auf der Intensivstation und innerhalb von 28-Tagen zeigte sich ein Punkteanstieg von ≥ 4 Punkten innerhalb von 96 Stunden sowohl ab Studieneinschluss als auch ab Interventionsbeginn. Dass sich ein Punkteanstieg des APACHE-II-Scores von ≥ 4 Punkten innerhalb von 96 Stunden als Surrogatparameter der Mortalität und damit als geeigneter primäre Endpunkt der Studie erwies, konnte durch seine signifikante Assoziation zur Mortalität gezeigt werden. Dies wird bekräftigt dadurch, dass hoch signifikant mehr Patienten unseres Studienkollektivs mit erreichtem gegenüber nicht erreichtem primären Endpunkt verstorben sind (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität): 51,4 % bzw. 37,8 % gegenüber 4,2 % bzw. 4,3 % (je $p < 0,001$).

Der Ranson-Score war sowohl bei Interventionsbeginn, nach 48 Stunden und in seiner Summe nach 48 Stunden innerhalb der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) gegenüber den Überlebenden signifikant erhöht (je $p < 0,05$). Seine stärkste Assoziation hinsichtlich eines letalen Verlaufs zeigte er in seiner Summe nach 48 Stunden mit einer AUC von 0,762 bzw. 0,850 (je $p < 0,05$).

Führend unter den Laborparametern erwies sich eine erhöhte LDH ($p < 0,001$) gefolgt von einem erhöhten Kreatinin ($p < 0,05$) und einer erhöhten GOT ($p < 0,05$) als prädiktiv für die Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität (AUC: 0,801 bzw. 0,775; 0,703 bzw. 0,735; 0,710 bzw. 0,731). Eine mittlere Prädiktionskraft konnte bei erniedrigten Gesamtkalzium- (AUC: $1 - 0,331 = 0,669$; $p < 0,05$) und erhöhten Bilirubinwerten ausgemacht werden (AUC: 0,652 bzw. 0,658; $p < 0,05$). Diese Parameter zeigten sich auch innerhalb der Verstorbenen signifikant erhöht (LDH, GOT, Bilirubin, Kreatinin) bzw. erniedrigt (Gesamtkalzium). Aufgrund der fehlenden Signifikanz erwiesen sich der Hämatokrit, die Leukozyten, das CRP, die Glukose sowie das Alter der Patienten als keine validen Prädiktoren eines letalen Verlaufs in der Frühphase der schweren AP. An der Grenze zur Signifikanz zeigten sich ein erhöhter BUN bzw. Harnstoff als aussichtsreich in der Vorhersage.

Als Steuerungsparameter der Volumenzufuhr im Rahmen des EAGLE-Behandlungsalgorithmus zeigten sich der GEDVI und der EVLWI als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Betrachtet man den Anteil der Verstorbenen (28-Tage-

Mortalität) mit einem außerhalb der Norm liegenden GEDVI bei Interventionsbeginn, war dieser mit 26,2 % gegenüber jenen Patienten mit normwertigem GEDVI, welche keinen einzigen Todesfall zu verzeichnen hatten, signifikant erhöht ($p < 0,05$). Auch der mittlere EVLWI der Verstorbenen (28-Tage-Mortalität) war mit $10,6 (\pm 5,2)$ ml/kg gegenüber den Überlebenden mit $7,8 (\pm 2,5)$ ml/kg gesteigert ($p < 0,05$). Hinsichtlich der Prädiktion eines letalen Ausgangs (28-Tage-Mortalität) erreichte ein erhöhter EVLWI eine AUC von 0,722 ($p < 0,05$) und die Kombination aus erhöhtem EVLWI und erniedrigtem GEDVI eine AUC von 0,733 bzw. 0,773 (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) (je $p < 0,05$). Ein erniedrigter HI sowie ein erniedrigter MAP erwiesen sich als prognostisch ungünstig. Der mittlere HI zeigte sich innerhalb der Verstorbenen (Intensivmortalität) mit $3,1 (\pm 1,0)$ l/(min*m²) gegenüber den Überlebenden mit $3,9 (\pm 1,3)$ l/(min*m²) signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Hinsichtlich der Vorhersage eines letalen Ausgangs auf der Intensivstation erreichte ein erniedrigter HI eine AUC von 0,690 ($1 - 0,310 = 0,690$; $p < 0,05$) und die Kombination aus erhöhtem EVLWI und erniedrigtem HI eine AUC von 0,739 bzw. 0,753 (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) (je $p < 0,05$). Auch der mittlere MAP zeigte sich mit $83,6 (\pm 20,1)$ bzw. $81,8 (\pm 22,1)$ mmHg gegenüber $93,8 (\pm 17,2)$ bzw. $93,4 (\pm 17,0)$ mmHg signifikant erniedrigt (je $p < 0,05$). Auch mit einer AUC von 0,665 ($1 - 0,335 = 0,665$) bzw. 0,677 ($1 - 0,323 = 0,677$) war dieser signifikant mit der Mortalität assoziiert (je $p < 0,05$). Als besonders aussichtsreiche Steuergröße im Rahmen des Volumenmanagements erwies sich der CPI. Dieser war innerhalb der Verstorbenen mit je $0,6 (\pm 0,3)$ [W/m²] gegenüber den Überlebenden mit $0,9 (\pm 0,4)$ bzw. $0,8 (\pm 0,4)$ [W/m²] signifikant erniedrigt (je $p < 0,05$). Hinsichtlich der Assoziation mit einem letalen Verlauf erreichte der CPI eine AUC von 0,695 ($1 - 0,305 = 0,695$) bzw. 0,716 ($1 - 0,284 = 0,716$). Hierbei zeigte sich ein Cut-off von $\leq 0,8$ [W/m²] mit 80,0 % bzw. 81,8 % als besonders sensitiv und mit 42,1 % bzw. 40,5 % als spezifisch für ein Versterben.

Der ZVD korrelierte positiv mit einem steigenden intraabdominellen Druck ($r = 0,307$; $p < 0,05$) und war bei Interventionsbeginn in der Gruppe der Verstorbenen mit $13,4 (\pm 7,4)$ bzw. $14,8 (\pm 7,6)$ mmHg im Vergleich zu den Überlebenden mit $7,7 (\pm 6,0)$ bzw. $7,9 (\pm 6,0)$ mmHg signifikant erhöht (je $p < 0,05$). Unter den hämodynamischen Ausgangsparametern erwies sich die Kombination aus erhöhten ZVD geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit einer AUC von 0,813 ($p < 0,001$) bzw. 0,812 ($p = 0,001$) als stark mit der Mortalität assoziiert. Die SVV sowie die PPV, der Patienten mit Sinusrythmus und kontrollierter Beatmung zeigten sich als nicht signifikante, jedoch aussichtsreiche Steuerparameter der Volumenzufuhr im Rahmen der schweren AP. Aufgrund der geringen Fallzahl an kontrolliert beatmeten Patienten mit

Sinusrhythmus in der Frühphase dieses Krankheitsbildes (12/108) sind die Variabilitäten in ihrer Anwendbarkeit jedoch limitiert. Von besonderer prognostischer Bedeutung scheint auch ein erhöhter intraabdomineller Druck mit einer AUC von 0,742 bzw. 0,699 zu sein (je $p < 0,05$).

5.2 Diskussion der Methoden

Ziel dieser Studie war es mittels einer prospektiven Analyse valide Prädiktoren für einen schweren Verlauf der AP zu identifizieren und die Einschlusskriterien sowie den primären Endpunkt der EAGLE-Studie zu validieren. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien, welche ein gemischtes Patientenkollektiv aus milden und schweren AP Fällen eingeschlossen haben, wurden in der EAGLE-Studie ausschließlich schwere intensivpflichtige AP-Fälle untersucht. Da die leichte AP mit ca. 85 % wesentlich häufiger auftritt als die schwere AP mit ca. 15 % (Banks & Freeman, 2006) waren die Fallzahlen der schweren AP in anderen Studien gegenüber unserer Untersuchung zum Teil wesentlich geringer, wodurch wir die prognostische Aussagekraft der Prädiktoren verstärken konnten (Domínguez-Muñoz et al., 1993; Lankisch et al., 2002b; Larvin & McMahon, 1989). Aufgrund der weit verbreiteten Erkenntnis, dass eine frühe Volumengabe einen wichtigen Eckpfeiler in der Therapie der AP darstellt, könnten einige Patienten unseres Studienkollektivs bereits in der Notaufnahme vermehrt intravasales Volumen erhalten haben. Dies könnte dazu geführt haben, dass einzelne Parameter wie der Hämatokrit und der Harnstoff bzw. BUN, welche erst nachträglich auf der Intensivstation erfasst wurden, an prognostischer Aussagekraft für einen schweren Verlauf der AP verloren haben. Da es sich bei der EAGLE-Studie um eine multizentrische Studie handelt, konnten zum Zeitpunkt dieser Dissertation Daten von insgesamt 14 unterschiedlichen Zentren in Deutschland untersucht werden. Hiermit konnte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer unterschiedlichen Expertise der jeweiligen Zentren reduziert werden. Die Datenerfassung erfolgte anhand von handschriftlich geführten Case Report Forms, welche zeitnah ausgefüllt und anschließend vom jeweiligen Prüfarzt kontrolliert wurden. Durch ein strenges Monitoring der Übereinstimmung der Originaldaten mit den Dokumentationsbögen, der Einhaltung der Studienprotokolle sowie der Konsistenz und Exaktheit der Daten, konnten Fehlerquellen der EAGLE-Studie auf ein Minimum reduziert und eine hohe Qualität der Daten gesichert werden.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Einschlusskriterien

5.3.1.1 Schmerzdauer

Intention der EAGLE-Studie war es Patienten, die noch nicht das Vollbild einer schweren AP entwickelt haben, aber ein hohes Risiko mitbringen, einzuschließen. Deshalb zielen die meisten Ein- und Ausschlusskriterien darauf ab Patienten auszuschließen, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der AP befinden oder eine milde Verlaufsform aufweisen, da diese womöglich nicht von einem frühen hämodynamischen Monitoring profitieren. So stellte ein wichtiges Einschlusskriterium der Studie einen Schmerzbeginn der AP von maximal 48 Stunden bis zur Krankenhausvorstellung bzw. Studieneinschluss dar, da Patienten, die sich nach diesem Zeitraum vorstellen, weniger wahrscheinlich an einer schweren AP leiden. Die Auswertung hinsichtlich der maximal erlaubten Schmerzdauer ergab keine Protokollverletzung. Diese befand sich mit einem Maximum von 48 Stunden im Rahmen des zulässigen Zeitraums. Die mittlere Schmerzdauer lag bei 22,9 (\pm 15,0) Stunden, wobei die Hälfte der Patienten bereits innerhalb von 21 Stunden im Krankenhaus vorstellig bzw. eingeschlossen wurden. Brown et al. verdeutlichten, dass sich Patienten mit einer schweren AP signifikant häufiger innerhalb der ersten 24 Stunden vorstellten als Patienten mit einer leichten Verlaufsform (Brown et al., 2002). Eine jüngere Vergleichsstudie aus München konnte zeigen, dass Patienten mit einer schweren AP sogar innerhalb der ersten 10 Stunden signifikant häufiger das Krankenhaus aufsuchten (Phillip et al., 2013). Mit der Einhaltung dieses Einschlusskriteriums kann man folglich davon ausgehen, dass Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer schweren AP frühzeitig eingeschlossen wurden, um den Effekt einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie in der Endauswertung der EAGLE-Studie abschließend erfassen zu können.

5.3.1.2 APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score ist ein unspezifischer intensivmedizinischer Score, der sich aus Punkten für Akutparameter, Alterspunkten und Punkten für chronische Erkrankungen berechnet (Knaus et al., 1985). Wie 1992 in der Atlanta-Klassifikation (Bradley, 1993) definiert gilt ein Cut-off von ≥ 8 Punkten als Prädiktor für einen schweren Verlauf der AP (Huber & Schmid, 2010). Unter dem Grenzwert des APACHE-II-Scores von 8 Punkten liegt die Mortalität der AP bei unter 4 % (Banks &

Freeman, 2006). Bei mehr als 8 Punkten konnte jedoch eine erhöhte Mortalität der AP von bis zu 18 % beobachtet werden (Banks & Freeman, 2006). Um möglichst viele AP-Fälle mit einem schweren Verlauf einschließen zu können, stellte ein APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium der EAGLE-Studie dar. Im Rahmen unserer Zwischenauswertung konnte keine Protokollverletzung hinsichtlich des minimal zulässigen APACHE-II-Scores bei Studieneinschluss erfasst werden. Im Gegensatz zu Lankisch et al., welche beschrieben haben, dass ein APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten bei Krankenhausaufnahme keinen ausreichend hohen prädiktiven Wert für einen schweren nekrotisierenden Verlauf der AP aufwies (Lankisch et al., 2002b), konnten wir zeigen, dass ein innerhalb von 48 Stunden erreichter APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten signifikant mit der Mortalität assoziiert war. Ähnliches beobachteten Blum et al. bei einem APACHE-II-Score von ≥ 6 Punkten, erhoben bei Krankenhausaufnahme (Blum et al., 2001). In unserem Patientenkollektiv war der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss innerhalb der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) mit 19,9 ($\pm 9,0$) bzw. 20,7 ($\pm 9,4$) Punkten gegenüber den Überlebenden mit 11,9 ($\pm 3,7$) bzw. 12,2 ($\pm 4,1$) Punkten hoch signifikant erhöht (je $p < 0,001$). Auch aufgrund seiner hohen AUC von 0,811 bzw. 0,804 konnte der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss als hoch signifikanter Prädiktor der Mortalität überzeugen (je $p < 0,001$). Eine ähnlich hohe AUC von 0,94 hinsichtlich der Prädiktion eines letalen Ausgangs konnten Papachristou et al. bei einem APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme beobachten (Papachristou et al., 2009). Aufgrund seiner signifikanten Assoziation zur Mortalität erwies sich der APACHE-II-Score insgesamt als geeignetes Einschlusskriterium der EAGLE-Studie, um schwere AP-Fälle frühzeitig zu erfassen.

5.3.2 Patientencharakteristika

Die Patienten des untersuchten Studienkollektivs waren im Durchschnitt 61,8 ($\pm 18,2$) Jahre alt. Der Median des Alters lag bei 62,5 Jahren. Dies deckt sich mit einer Untersuchung schwerer AP Fälle von Harrison et. al, bei welcher der Median des Alters bei 63 Jahren lag (Harrison et al., 2007). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen lag mit 68,3 ($\pm 18,8$) Jahren signifikant über dem der Männer mit 58,9 ($\pm 17,3$) Jahren. Diese Altersverteilung bestätigt sich mit den Ergebnissen einer 2014 veröffentlichten japanischen Studie, bei der das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen bei 65,5 und der Männern bei 58,5 Jahren lag (Hamada et al., 2014). Das minimale Erkrankungsalter unseres

Studienkollektivs lag bei 18 Jahren. Insgesamt kommen AP-Fälle unter dem 20. Lebensjahr sehr selten vor (Yadav & Lowenfels, 2013). Eine amerikanische Studie berichtete jedoch von einem steigenden Wachstum der AP-Fälle im Kindesalter (Morinville et al., 2010).

Zum Stand der Zwischenauswertung der EAGLE-Studie wurden mehr als doppelt so viele Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen, was einem Verhältnis der Männer : Frauen von ca. 2,3 : 1 entspricht. Yadav und Lowenfels berichteten von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen im Rahmen der AP, was jedoch anhand unseres Patientenkollektivs nicht bestätigt werden konnte (Yadav & Lowenfels, 2013). In einer epidemiologischen Studie hingegen wurde beobachtet, dass Männer signifikant häufiger an einer AP erkrankten als Frauen (Roberts et al., 2013). Weitere Studien verdeutlichten in einem Kollektiv aus milden und schweren AP-Fällen, dass das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von ca. 1,5 : 1; 1,7 : 1 und 1,6 : 1 häufiger von einer AP betroffen war als das weibliche Geschlecht (Lankisch et al., 2002a; Pavlidis et al., 2013; Phillip et al., 2011). Ob Männer wie in unserem Studienkollektiv häufiger an einer schweren AP erkranken als Frauen bleibt fraglich.

5.3.3 Ätiologie

Die häufigsten Ursachen der AP stellten im vorliegenden Patientenkollektiv die biliär bedingte AP mit 36,4 % und die alkoholinduzierte AP mit 31,8 % dar. Insgesamt stellen das Gallensteinleiden und der Alkoholkonsum mit ca. 60 - 80 % den größten Anteil aller AP Fälle dar (Forsmark et al., 2016; Gullo et al., 2002; Huber & Schmid, 2010; Phillip et al., 2014; Sakorafas & Tsiotou, 2000). Eine groß angelegte europäische Studie machte deutlich, dass je nach Region die alkoholbedingte oder die biliärbedingte AP dominierte (Gullo et al., 2002). Bezogen auf Deutschland ist die Studienlage jedoch uneinheitlich. Während Lankisch et al. die biliäre AP mit 40 % führend gegenüber der alkoholbedingten AP mit 32 % beschrieben, machten andere Studien den Alkoholkonsum mit 36,7 % -37,9 % noch vor dem Gallensteinleiden mit 34,6 % - 34,9 % für die Mehrzahl aller AP-Fälle verantwortlich (Gullo et al., 2002; Lankisch et al., 2002a; Phillip et al., 2011). Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass das männliche Geschlecht häufiger an einer alkoholbedingten AP und das weibliche Geschlecht häufiger an einer biliärbedingten AP erkrankt (Hamada et al., 2014; Lowenfels et al., 2009; Satoh et al., 2011; Yadav & Lowenfels, 2013). Dies bestätigten auch die Ergebnisse unserer Untersuchung. So erkrankten Frauen mit 57,6 % gegenüber Männern mit 27,0 % signifikant häufiger an einer biliären AP und Männer

mit 39,2 % gegenüber Frauen mit 15,2 % signifikant häufiger an einer alkoholinduzierten AP.

Das Auftreten der idiopathischen AP wird in der Literatur mit ca. 10 - 20 % beziffert, was sich mit den beobachteten 17,8 % unseres Patientenkollektivs als dritthäufigste Ätiologie deckt (Lankisch et al., 2002a; Whitcomb 2006; Wullstein & Bechstein, 2004). Da ein chronischer Alkoholkonsum von einigen Patienten vermutlich fälschlicherweise verneint oder die unangenehm behaftete Thematik von Seiten des medizinischen Personals nicht angesprochen wurde, könnten einige wenige alkoholinduzierte AP-Fälle als idiopathisch bedingt erfasst worden sein.

Eine häufige und gefürchtete Komplikation der ERCP stellt die Entwicklung einer Post-ERCP Pankreatitis dar (Badalov et al., 2009). Angaben zur Post-ERCP Pankreatitis variieren mit 3 - 15 % aller AP Fälle (Freeman et al., 2001; Frossard et al., 2008; Phillip et al., 2011). In unserem Studienkollektiv konnte das Auftreten der Post-ERCP Pankreatitis mit 2,8 % ausgemacht werden, dessen Verlauf vor allem als mild beschrieben wurde (Forsmark & Baillie, 2007). Insgesamt ist die eindeutige Diagnose einer Post-ERCP Pankreatitis nicht immer einfach zu stellen und es werden zum Teil Endoskopisten abhängige Faktoren als Ursache für die Entwicklung dieser Komplikation diskutiert (Wall et al., 2011). Deshalb könnte man vermuten, dass einige Patienten mit einer schweren Post-ERCP Pankreatitis zu spät diagnostiziert werden oder sich die Einleitung einer frühen Volumentherapie aufgrund eines abwartenden Verhaltens verzögert (Wall et al., 2011). Dies wären mögliche Erklärungen dafür, dass die Mortalität der Post-ERCP Pankreatitis in unserem Studienkollektiv mit 66 %, jedoch bei einer kleinen Fallzahl (2/3) signifikant erhöht war. Ob eine Volumentherapie bei Patienten mit einer Post-ERCP Pankreatitis später als bei anderen Ätiologien eingeleitet wird und sich dadurch das Outcome der Patienten verschlechtert, konnte in unserer Studie nicht abschließend geklärt werden. Bezogen auf die drei häufigsten Ätiologien biliär-, alkoholbedingte und idiopathische AP konnten wir ähnlich zu den Ergebnissen von Gullo et. al keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und der jeweiligen Ätiologie aufzeigen (Gullo et al., 2002).

5.3.4 Liegedauer

Während die leichte AP häufig einen selbstlimitierenden Verlauf mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt nimmt (Singh et al., 2011), geht die schwere AP aufgrund ihrer zahlreichen Komplikationen häufig mit verlängerten Intensiv- und

Krankenhausaufenthalt sowie einem hohem Ressourcenverbrauch einher (Soran et al., 2000). So verbrachten die überlebenden Patienten unseres Studienkollektivs im Durchschnitt 11,1 (\pm 15,4) Tage auf der Intensivstation und insgesamt 24,2 (\pm 27,8) Tage im Krankenhaus. Die Hälfte der Patienten konnte jedoch innerhalb von 6 Tagen auf eine Normalstation verlegt werden und innerhalb von 17 Tagen entlassen werden. Ähnliche mediane Liegezeiten beobachteten Harrison et al. an einem Patientenkollektiv bestehend aus schweren intensivpflichtigen AP-Fällen (Harrison et al., 2007). Hier lag der Median des Intensivaufenthaltes bei 3,7 (1,6 – 10) Tagen und des darauffolgenden Krankenhausaufenthaltes bei 15 (9 – 30) Tagen. Eine Zwischenauswertung der im Rahmen der EAGLE-Studie eingesetzten Gelder ergab, dass die einzelnen AP-Fälle Kosten von über € 4100/Fall verursachten, welche signifikant mit der Liegedauer und dem Intensivaufenthalt anstiegen (Huber et al., 2012). Der nahezu obligate stationäre Aufenthalt einer schweren AP bedingt somit eine substanzielle Belastung für das Gesundheitswesen (Huber et al., 2012). Ob der Einsatz einer frühen zielgerichteten Volumentherapie bei Patienten mit einer schweren komplikationsreichen AP den Intensiv- und Krankenhausaufenthalt verkürzen kann, ist somit auch von großem wirtschaftlichem Interesse und wird abschließend in der Endauswertung der EAGLE-Studie beleuchtet.

5.3.5 Mortalität

Aufgrund der Unterschiede in den Studienkollektiven und den durchgeführten Interventionen variieren die Angaben zur Mortalität der schweren AP in der Literatur zum Teil sehr stark (Banks & Freeman, 2006; Flint & Windsor, 2004; Forsmark et al., 2016; Gundling et al., 2006; Harrison et al., 2007; Huber et al., 2017; Lankisch & Buchler, 2000). Bedingt durch gravierende lokale und systemische Komplikationen konnte eine Mortalitätsrate von bis zu 42 % erfasst werden. Dies beobachteten Harrison et al. an einem Studienkollektiv bestehend aus intensivpflichtigen schweren AP-Fällen, wobei die Intensivmortalität bei 31,6 % und die Krankenhausmortalität bei 41,9 % lag (Harrison et al., 2007). Eine jüngere jedoch weitaus kleinere Studie erfasste eine Intensivmortalität der schweren AP mit 16 % und eine Krankenhausmortalität mit 20 % (Pavlidis et al., 2013). Flint und Windsor verzeichneten eine Krankenhausmortalität der schweren AP von 35 % (Flint & Windsor, 2004). Ähnlich zu den genannten Studien konnten wir im Rahmen der Zwischenauswertung der EAGLE-Studie eine Intensivmortalität von 20,4 %, eine Krankenhausmortalität von 21,3 % und eine 28-Tage-Mortalität von 15,9 % feststellen. Die wachsende Expertise hinsichtlich des Krankheitsbildes,

Veränderungen im klinischen Management und das Wissen über die Notwendigkeit einer frühzeitigen Volumentherapie haben bereits in den letzten Jahren zu einer sinkenden Mortalitätsrate geführt (Pavlidis et al., 2013; Yadav & Lowenfels, 2013). Ob und inwieweit die Mortalitätsrate im Rahmen einer frühen Hämodynamik-gesteuerten gegenüber einer konventionell gesteuerten Volumentherapie gesenkt werden kann, wird in der Endauswertung der EAGLE-Studie beleuchtet.

5.3.6 Organversagen

Insgesamt zeigt die Klinik der schweren AP einen biphasischen Verlauf. Während es in den ersten zwei Wochen aufgrund eines überschießenden Immunsystems vor allem zu systemischen Komplikationen wie einem Organversagen kommt, sind septische und lokale Komplikationen wie eine Nekrosenbildung und dessen Infektion auf ein herabreguliertes Immunsystem in der Spätphase zurückzuführen (Banks & Freeman, 2006; Phillip et al., 2014). So kommt es sowohl in der frühen als auch in der späten Phase zu erhöhten Mortalitätsraten (Banks et al., 2013). Das Versterben in der frühen Phase wird vor allem auf die Entwicklung eines Multiorganversagens zurückgeführt (McKay & Buter, 2003). Wohingegen singuläre Organversagen meist reversibel sind und mit einer geringen Mortalität einhergehen (McKay & Buter, 2003). Ungefähr die Hälfte aller schweren AP-Fälle entwickelt mit 52 - 54 % ein Organversagen, wobei mit steigender Anzahl der Organversagen eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet werden konnte: So wurde bei fehlendem Organversagen eine Mortalität von 0 - 2 %, bei einem singulären Organversagen eine Mortalität von 3 % und bei einem Multiorganversagen eine Mortalität von 42 - 47 % beschrieben (Banks & Freeman, 2006; Vege et al., 2009). Im Rahmen unserer Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl des Organversagens und einem letalen Ausgang bestätigen. Innerhalb der Patienten, die kein Organversagen aufwiesen, konnte ebenso kein einziger Todesfall (bezogen auf Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) verzeichnet werden. Bei insgesamt 50 % des Studienkollektivs konnte ein organersatzpflichtiges Organversagen innerhalb von 96 Stunden beobachtet werden, wobei 0,0 % bzw. 7,1 % mit einem singulären Organversagen und 56,4 % bzw. 41,0 % mit einem Multiorganversagen verstorben sind. Mit 44,4 % konnte am häufigsten ein vasopressorenpflichtiges Organversagens beobachtet werden. In 38,9 % der Fälle wurde ein sauerstoffpflichtiges respiratorisches Versagen und in 20,4 % der Fälle ein dialysepflichtiges Nierenversagen erfasst. Andere Studien beschrieben hingegen das Auftreten eines respiratorischen Organversagens als führend mit 36 - 85 %, gefolgt vom Nierenversagen mit 21 - 26 % und

HerzKreislaufversagen mit 11 - 28 % (McKay & Buter, 2003; Vege et al., 2009). Limitierend für den Vergleich der Studien ist die Tatsache, dass unterschiedliche Definitionen für das Organversagen genutzt wurden und sich die Beobachtungszeiträume zum Teil stark unterscheiden. Während von manchen Studien für die Definition des Organversagens die Atlanta Klassifikation von 1992 genutzt wurde (Bradley, 1993), orientierten wir uns hingegen am klinischen Einsatz eines Organersatzes (Sauerstoff-, Dialyse-, Vasopressorenpflichtigkeit).

Insgesamt konnten wir bestätigen, dass das Versterben innerhalb der ersten 96 Stunden im Rahmen der schweren AP signifikant mit der Entwicklung eines Organversagens assoziiert war. Ziel einer Therapie der AP sollte bestmöglich die Vermeidung oder die frühzeitige Behandlung eines Organversagens sein, um das Outcome der schweren AP zu verbessern. Ob man Patienten durch eine frühe Hämodynamik-gesteuerte Volumentherapie vor einem Organversagen bewahren und dadurch den Verlauf der AP abzumildern vermag, wird im Rahmen der Endauswertung der EAGLE-Studie behandelt. Wichtig für den Kliniker ist es jedoch ein Organversagen als Haupttodesursache der schweren AP rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

5.3.7 Primärer Endpunkt

Als dynamischer Prozess stellt das Organversagen die Hauptursache für einen letalen Ausgang der schweren AP dar (Flint & Windsor, 2004). Eine Studie mit 121 Patienten konnte zeigen, dass vor allem ein sich verschlechterndes Organversagen mit einer steigenden Mortalität assoziiert war (Buter et al., 2002). So geht man davon aus, dass eine einzige Messung des APACHE-II-Scores (als Zeichen eines Organversagens) nicht ausreicht um den weiteren Verlauf der AP bestimmen zu können (Flint & Windsor, 2004). Flint und Windsor konnten beobachten, dass ein Anstieg des APACHE-II-Scores von 4 Punkten innerhalb von 48 Stunden im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Flint & Windsor, 2004). Als Surrogatparameter der Mortalität wurde auf Basis dieser Studie ein Anstieg des APACHE-II-Scores von ≥ 4 Punkten innerhalb von 96 Stunden ab Interventionsbeginn als primärer Endpunkt der EAGLE-Studie definiert. Im Rahmen unserer Auswertung konnten wir bestätigen, dass die Dynamik des APACHE-II-Scores hoch signifikant mit der Mortalität assoziiert war. So verzeichneten die Verstorbenen sowohl bezogen auf die Intensiv- als auch auf die 28-Tage-Mortalität einen signifikant höheren Punkteanstieg gegenüber den Überlebenden. Des Weiteren stellte sich ein Punkteanstieg ab Studieneinschluss und ab Interventionsbeginn mit

einer AUC von 0,803 bzw. 0,874 als hoch prädiktiv für einen letalen Ausgang dar. Hierbei erwies ein Anstieg von exakt ≥ 4 Punkten als bester Cut-off mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für das Versterben auf der Intensivstation und innerhalb von 28 Tagen. Die Eignung des primären Endpunkts als Surrogatparameter der Mortalität wird bestätigt dadurch, dass im vorliegenden Studienkollektiv signifikant mehr Patienten mit erreichtem gegenüber jenen mit nicht erreichtem primären Endpunkt verstorben sind (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität): 51,4 % bzw. 37,8 % gegenüber 4,2 % bzw. 4,3 % (je $p < 0,001$). Aus diesen Ergebnissen könnte man insgesamt schlussfolgern, dass sich der weitere Verlauf einer schweren intensivpflichtigen AP innerhalb der ersten 96 Stunden bestimmen lässt. Im Umkehrschluss sollte dieser Zeitraum mittels einer frühen intensivmedizinischen Therapie genutzt werden, um das Outcome der betroffenen Patienten verbessern zu können.

5.3.8 Prädiktion eines schweren Verlaufs

Im Gegensatz zu einer Vielzahl von Studien im Rahmen der Primärversorgung ist die Datenlage nach eingetretener Intensivpflichtigkeit zur Prädiktion des Verlaufs der AP sehr dünn (Huber & Schmid, 2010). Die Studie von Harrison et al. ist eine der wenigen, die sich mit der Prognose nach eingetretener Intensivpflichtigkeit befasste. Dabei wurde ein großes Studienkollektiv mit schwerer intensivpflichtiger AP retrospektiv untersucht und sechs unabhängige mit der Mortalität assoziierte Parameter erfasst (Harrison et al., 2007). Insgesamt limitierend für den Vergleich der Prädiktoren innerhalb der aktuellen Studienlage ist die Tatsache, dass zum Teil unterschiedliche Definitionen für eine schwere AP bzw. einen schweren Verlauf herangezogen wurden. Auch aufgrund der zum Teil geringen Fallzahlen der schweren AP ist die prognostische Aussagekraft der Prädiktoren hinsichtlich eines schweren Verlaufs häufig gering (Khan et al., 2002).

5.3.8.1 Scores

5.3.8.1.1 APACHE-II-Score

Sowohl der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss und Interventionsbeginn, der maximal erreichte APACHE-II-Score, als auch dessen Punkteanstieg zeigten sich als hoch signifikant mit der Mortalität assoziiert. Hierbei erwies sich der maximal erreichte absolute APACHE-II-Score ab Studieneinschluss mit 0,938 bzw. 0,937 und ab Interventionsbeginn mit einer AUC 0,948 bzw. 0,942 (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) am stärksten mit der Mortalität assoziiert. Bei einem Anstieg von absolut ≥ 17 Punkten ab Studieneinschluss war er mit einer Sensitivität von 95,5 % bzw. 100 %

(Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) und einer Spezifität von 79,1 % bzw. 75,6 % hoch prädiktiv für das Versterben. Ab Interventionsbeginn erreichte ein Anstieg von absolut ≥ 17 Punkten eine Sensitivität von 95,5 % bzw. 100,0 % und eine Spezifität von 83,7 % bzw. 80,0 %. Eine weitere Studie mit einem Patientengut bestehend aus schweren intensivpflichtigen AP-Fällen konnte bestätigen, dass die Höhe des APACHE-II-Scores signifikant mit der Mortalität assoziiert war, wobei sich ein Cut-off von absolut ≥ 19 Punkten mit einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 79 % als prädiktiv erwies (Huber et al., 2008a). Vergleichend mit den Ergebnissen von Flint und Windsor konnten wir nachweisen, dass auch der Anstieg des APACHE-II-Scores einen signifikanten Prädiktor der Mortalität darstellte (Flint & Windsor, 2004). Mit einer AUC von 0,842 bzw. 0,803 ab Studieneinschluss und 0,874 bzw. 0,849 ab Interventionsbeginn konnte der Punkteanstieg des APACHE-II-Scores als zweitstärkster Prädiktor ausgemacht werden. Bei einem Cut-off von ≥ 4 Punkten erwies er sich mit bis zu 86,4 % als hoch sensitiv und mit bis zu 87,2 % als hoch spezifisch. Auch weitere Studien zeigten bereits auf, dass ein ansteigender APACHE-II-Score signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Banks & Freeman, 2006; Khan et al., 2002; Soran et al., 2000). Die drittstärkste Assoziation zur Mortalität zeigte der APACHE-II-Score bei Studieneinschluss und bei Interventionsbeginn. Mit einer AUC von 0,811 bzw. 0,804 bei Studieneinschluss und je 0,813 bei Interventionsbeginn konnten wir ähnliche Ergebnisse wie die Vergleichsstudie von Harrison et al. mit einer AUC von 0,804 hinsichtlich der Vorhersage eines letalen Ausgangs erfassen (Harrison et al., 2007). In unserem Studienkollektiv erwies sich dabei ein Cut-off von ≥ 12 Punkten ab Studieneinschluss und ≥ 11 Punkten ab Interventionsbeginn als hoch sensitiv und spezifisch für ein Versterben. Einige Studien sprechen dem APACHE-II-Score eine ausreichend hohe Prädiktionskraft erst nach 48 Stunden zu (Khan et al., 2002; Lankisch et al., 2002b). Wu et al. hingegen beobachteten eine AUC des APACHE-II-Scores von 0,83 bereits innerhalb von 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme (Wu et al., 2008).

Insgesamt erwies sich der APACHE-II-Score als signifikant mit der Mortalität assoziiert sowie als valider früher Prädiktor eines schweren Verlaufs der AP. Vorteilhaft ist, dass er eine individuelle Beurteilung des Patientenstatus mit Einbeziehung des Patientenalters und den jeweiligen Komorbiditäten ermöglicht sowie bereits bei Krankenhausaufnahme zur Prädiktion erhoben werden kann. Nachteilig sind jedoch seine Komplexität und die zeitaufwendige Erfassung. Auf der Intensivstation sollte der APACHE-II-Score zur Verlaufsbeurteilung täglich erhoben werden, da besonders seine Dynamik und der maximal erreichte Score eine bedeutende Rolle hinsichtlich

der Prädiktion eines schweren Verlaufs zu spielen scheinen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ließe sich schlussfolgern, dass man bereits innerhalb von ca. 96 Stunden eine Prognose des weiteren Verlaufs der intensivpflichtigen AP stellen könnte.

5.3.8.1.2 *Ranson-Score*

Ranson et al. (Ranson, 1974) zeigten eine starke Assoziation zwischen der Mortalität und der Anzahl von 5 erfüllten Parametern erhoben bei Krankenhausaufnahme und 6 weiteren Parametern nach 48 Stunden. Anhand dieser Kriterien definierte die Atlanta-Klassifikation bereits 1992 eine schwere AP ab einem errechneten Ranson-Score von ≥ 3 Punkten nach 48 Stunden (Bradley, 1993). In einigen Studien konnte der Ranson-Score als valider Prädiktor für einen schweren Verlauf mit AUC-Werten von 0,85 - 0,94 überzeugen. Bei einem Cut-off von ≥ 3 Punkten erreichte er eine Sensitivität von 83,9 - 84,2 % und eine Spezifität von 78,0 - 89,8 % (Khanna et al., 2013; Papachristou et al., 2009). Im Rahmen einer Metaanalyse von 19 Studien überzeugte dieser hinsichtlich seiner prognostischen Stärke jedoch nicht (De Bernardinis et al., 1999). Insgesamt wurden Zweifel hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die allgemeine Krankenhauspopulation laut, da der Ranson-Score an einem singulären, spezialisiertem Zentrum entwickelt wurde (Harrison et al., 2007). Vorteil des Ranson-Scores stellt seine einfache Bestimmbarkeit und die Einbeziehung vieler Einzelparameter dar, deren prognostischer Stellenwert in vielen Studien belegt wurde (Huber & Schmid, 2010). Einige Parameter wie die LDH sowie das Basen- und Volumendefizit werden jedoch nicht routinemäßig erfasst (Papachristou et al., 2009). Nachteilig ist, dass eine endgültige Prognose erst nach 48 Stunden gegeben werden kann, wobei wertvolle Zeit bis zum Einleiten einer frühen Therapie verstreicht. Um den Stellenwert der frühen Prognose des Ranson-Scores zu überprüfen, haben wir den Ranson-Score bei Interventionsbeginn und nach 48 Stunden getrennt und in Summe untersucht. Sowohl der Ranson-Score bei Interventionsbeginn, nach 48 Stunden, als auch dessen Summe nach 48 Stunden, war in der Gruppe der Verstorbenen gegenüber den Überlebenden signifikant erhöht. Auch eine Studie von Blum et al. konnte nachweisen, dass eine erhöhte Ranson-Score Summe nach 48 Stunden signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Blum et al., 2001). Mit einer AUC von 0,762 bzw. 0,850 erwies sich die Ranson-Score-Summe nach 48 Stunden in unserer Studie als stärkster Prädiktor der Mortalität, gefolgt vom Ranson-Score nach 48 Stunden mit einer AUC von 0,719 bzw. 0,821 und dem Ranson-Score bei Interventionsbeginn mit einer AUC von 0,689 bzw. 0,700. Bezogen auf die Atlanta-Klassifikation für einen schweren Verlauf der AP, erreichte die Ranson-Score-Summe

bei einem Cut-off von ≥ 3 Punkten in unserem Studienkollektiv eine hohe Sensitivität von 92,9 % bzw. 100,0 %, jedoch eine sehr niedrige Spezifität von 7,6 % bzw. 8,4 %. Ein Cut-off von ≥ 5 Punkten erwies sich aufgrund seiner höheren Spezifität mit 55,4 % bzw. 55,7 % und einer Sensitivität von 78,6 % bzw. 100,0 % als geeigneter, um einen schweren Verlauf der AP zu prognostizieren.

5.3.8.2 Alter

Mit steigendem Patientenalter steigt auch das Risiko für Komplikationen und einen letalen Ausgang im Krankheitsverlauf der AP (Banks & Freeman, 2006; Forsmark et al., 2016). Im Ranson-Score fand ein Patientenalter von über 55 Jahren und im BISAP-Score ein Alter von über 60 Jahren als prognostisch ungünstiger Parameter Einzug (Ranson, 1974; Wu et al., 2008). Passend zum durchschnittlichen Patientenalter unseres Studienkollektivs, welches 61,8 ($\pm 18,2$) Jahre (Median: 62,5 Jahre) betrug. In der Vergleichsstudie von Harrison et al. mit einem ähnlichen Patientengut, wurde ein erhöhtes Alter als signifikant mit der Mortalität assoziiert ausgemacht. Vermutlich aufgrund der kleineren Patientenanzahl konnten wir diese Beobachtung nicht bestätigen. Ein Trend, dass die Verstorbenen unserer Studie gegenüber den Überlebenden im Durchschnitt jedoch älter waren, ist allerdings erkennbar. Insgesamt erscheint die Einbeziehung des Patientenalters im Rahmen der Risikostratifizierung für einen schweren Verlauf der AP als äußerst plausibel und empfehlenswert. Um eine signifikante Assoziation zur Mortalität jedoch bestätigen zu könnten, ist die Analyse eines größeren Patientenguts, wie im Rahmen der Endauswertung der EAGLE-Studie nötig.

5.3.8.3 Laborparameter

5.3.8.3.1 LDH

Als Zeichen einer Zellschädigung im Rahmen der AP fand die LDH Erhöhung mit einem Cut off von > 350 U/L Einzug in die Ranson-Kriterien bei Krankenhausaufnahme (Ranson, 1974). Im Rahmen des 2006 veröffentlichten Bali-Scores zeigte sich neben einer BUN- und IL6-Erhöhung sowie einem Alter von > 65 Jahren, eine LDH-Erhöhung von > 300 U/l als signifikant mit der Mortalität assoziiert (Spitzer et al., 2006). Sowohl bezogen auf die Intensiv- als auch auf die 28-Tage-Mortalität, zeigten die Verstorbenen in unserem Patientenkollektiv hoch signifikant gesteigerte LDH-Werte mit 1655,5 ($\pm 2293,1$) U/l bzw. 1973,9 ($\pm 2550,0$) U/l gegenüber den Überlebenden mit 400,8 ($\pm 443,7$) U/l bzw. 415,2 ($\pm 447,5$) U/l ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$). Auch hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit konnte

eine erhöhte LDH als stärkster Prädiktor unter den Einzelparametern mit einer AUC von 0,801 bzw. 0,775 überzeugen. Bei einem Cut-off von ≥ 363 bzw. ≥ 324 U/l trat ein Versterben mit einer hohen Sensitivität bis zu 81,3 % und einer Spezifität von bis zu 66,7 % ein.

5.3.8.3.2 Hämatokrit

Ein Volumenmangel im Rahmen der AP kann zu einer gestörten Mikrozirkulation im pankreatischen Gewebe führen, was wiederum Einfluss auf den Schweregrad der AP nimmt (Gardner et al., 2008). Als Indikator für einen Volumenmangel findet deshalb ein erhöhter Hämatokrit Anwendung als Marker für einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf (Phillip et al., 2014). Ein Hämatokrit von > 43 % beim Mann und $> 39,6$ % bei der Frau gilt mit einer Sensitivität von 74 % und einem hohen negativen prädiktiven Wert von 88 % als prognostisch ungünstig (Lankisch et al., 2001b). Eine Studie von Brown et al. zeigte, dass eine Hämokonzentration von ≥ 44 % bei Krankenhausaufnahme einen ebenfalls hohen negativen prädiktiven Wert bezüglich eines schweren nekrotisierenden Verlaufs der AP aufweist (Brown et al., 2000). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass nicht jeder Patient mit einer Hämatokriterhöhung eine schwere AP entwickelt, dies jedoch bei normalen Hämatokrit-Werten eher unwahrscheinlich ist (Huber & Schmid, 2010). Als besonders ungünstig mit einem hohen positiv prädiktiven Wert von 100 % erwies sich eine progrediente Hämokonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden (Brown et al., 2000). Aufgrund der weit verbreiteten Erkenntnis, dass eine frühe Volumengabe einen wichtigen Eckpfeiler in der Therapie der AP darstellt, haben einige wenige Patienten unseres Studienkollektivs womöglich vor dem eigentlichen Interventionsbeginn auf der Intensivstation vermehrt intravasales Volumen in der Notaufnahme erhalten. Da dies eventuell zu einer Verdünnung des Hämatokrits geführt haben könnte, wäre eine Erklärung dafür, warum wir im Rahmen unserer Prädiktorenanalyse keine signifikante Assoziation zwischen einer Hämatokriterhöhung und der Mortalität nachweisen konnten. Nichtsdestotrotz stellt die Bestimmung des Hämatokrits eine schnelle, preiswerte und universell verfügbare Methode dar, um ein Patientenkollektiv zu selektieren, welches womöglich besonders von einer frühen Volumentherapie profitieren könnte. Seine prognostische Wertigkeit nach begonnener Volumentherapie muss jedoch noch abschließend geklärt werden.

5.3.8.3.3 GOT

Als Bestandteil des Ranson-Scores bei Krankenhausaufnahme ist eine GOT von > 250 U/l mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Ranson, 1974). Im Gegensatz

zu einer Studie von Blum et al. (Blum et al., 2001) zeigte sich eine erhöhte GOT in unserem Studienkollektiv als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Der durchschnittliche Wert der GOT lag in der Gruppe der Verstorbenen sowohl bezogen auf die Intensiv- als auch auf die 28-Tage-Mortalität mit 1540,2 (\pm 2711,3) U/l bzw. 1867,5 (\pm 2930,9) U/l signifikant über den Überlebenden mit 219,8 (\pm 626,7) U/l bzw. 216,9 (\pm 616,1) U/l. Hinsichtlich der Prädiktion eines letalen Ausgangs erreichte die erhöhte GOT eine AUC von 0,710 bzw. 0,731. Dabei erwies sich ein Cut-off von je \geq 68 U/l war mit einer Sensitivität von bis zu 85,0 % und einer Spezifität von bis zu 48,1 % als hoch prädiktiv für das Versterben.

5.3.8.3.4 *Bilirubin*

Neben anamnestischen Angaben und einer Erhöhung der GPT, stützt sich die Anamnese einer biliären Pankreatitis auf die Erhöhung der Cholestaseparameter ALP, γ GT und Bilirubin (Huber & Schmid, 2011b). Das Bilirubin war in einer jüngeren Studie aus München in der Gruppe der biliären AP gegenüber der nicht biliären AP signifikant erhöht (Phillip et al., 2011). Hinsichtlich seiner Assoziation zur 28-Tage-Mortalität konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen und Überlebenden erfassen: 2,5 (\pm 2,0) mg/dl gegenüber 1,8 (\pm 1,6) mg/dl (28-Tage-Mortalität). Bei einem Patientenkollektiv aus Lüneburg zeigte sich eine Erhöhung des Bilirubins jedoch nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert (Blum et al., 2001). Hinsichtlich seines prädiktiven Wertes erreichte das Bilirubin AUC-Werte von 0,652 bzw. 0,658. Bei einem Cut-off von \geq 1,0 bzw. \geq 1,4 mg/dl trat ein Versterben mit einer Sensitivität von 85,0 % bzw. 81,3 % und einer Spezifität von 42,0 % bzw. 51,2 % auf.

5.3.8.3.5 *Kreatinin*

Ein erhöhtes Serumkreatinin kann sowohl ein Hinweis für akute und chronische Nierenfunktionsstörungen als auch für einen intravasalen Volumenmangel im Rahmen einer AP sein. Dieser Volumenmangel kann zu einer verminderten viszeralen Durchblutung führen, wodurch die Gefahr eines akuten Nierenversagens steigt und die Entwicklung von pankreatischen Nekrosen begünstigt wird. Hierbei zeigte sich ein Cut-off des Kreatinins von $>$ 1,8 mg/dl als signifikant mit der Entwicklung pankreatischer Nekrosen assoziiert (Muddana et al., 2009). Ähnlich zu einem Studienkollektiv bestehend aus 121 Intensivpatienten (Huber et al., 2008a), konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten Kreatininwerten und der Mortalität bestätigen. So waren die mittleren Kreatininwerte in der Gruppe der Verstorbenen (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) mit 2,3 (\pm 1,7) bzw. 2,2 (\pm 1,3) mg/dl gegenüber den Überlebenden mit 1,3 (\pm 1,0) bzw. 1,4 (\pm 1,1) mg/dl signifikant erhöht.

Dies wird durch die Ergebnisse der PROST-Studie aus München bekräftigt, in welcher die Verstorbenen einen durchschnittlichen Kreatininwert von 2,95 (\pm 1,72) mg/dl und die Überlebenden von 1,23 (\pm 1,35) mg/dl aufwiesen (Phillip et al., 2011). Auch Blum et al. beobachteten, dass ein Serumkreatinin von > 2 mg/dl signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Blum et al., 2001). Hinsichtlich der Prädiktion eines letalen Ausgangs erreichte ein erhöhtes Kreatinin eine AUC von 0,703 bzw. 0,735. Limitierend für die klinische Anwendung ist jedoch die Tatsache, dass der Cut-off von $\geq 0,9$ mg/dl, welcher eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für einen letalen Verlauf aufwies, im physiologischen Referenzbereich lag. Insgesamt wird allerdings deutlich, dass Patienten mit erhöhten Kreatininwerten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der AP aufweisen und womöglich von einer frühen Volumentherapie profitieren.

5.3.8.3.6 BUN/Harnstoff

Als Hinweis einer eingeschränkten Nierenfunktion sowie eines intravasalen Flüssigkeitsmangels im Rahmen einer AP, scheint die BUN bzw. Harnstoff-Erhöhung als Prognosemarker für einen schweren Verlauf äußerst plausibel zu sein (Huber et al., 2014a). Bereits 1974 beobachteten Ranson et al. einen BUN-Anstieg von > 5 mg/dl als prognostisch ungünstig (Ranson, 1974). Im Rahmen einer Untersuchung von 17.992 AP-Fällen, zeigte sich ein BUN-Anstieg von > 25 mg/dl innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme als signifikant mit der Mortalität assoziiert (Wu et al., 2008). Eine Folgestudie bestätigte, dass sowohl eine BUN-Erhöhung von ≥ 20 mg/dl bei Aufnahme, als auch jede BUN-Erhöhung innerhalb von 24 Stunden danach mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen letalen Ausgang einherging (Wu et al., 2011). 2007 fasste Harrison et al. die Harnstoff-Erhöhung mit 5 weiteren prognostisch ungünstigen Parametern zum POP-Score zusammen (Harrison et al., 2007). In der PROST-Studie aus München zeigte sich bei einem gemischten Patientenkollektiv aus leichten und schweren AP-Fällen eine BUN-Erhöhung mit einer AUC von 0,918 und einem Cut-off von ≥ 42 mg/dl insgesamt als stärkster mit der Mortalität assoziierter Parameter (Phillip et al., 2011). In dieser Untersuchung konnten wir bezüglich einer BUN bzw. Harnstoff-Erhöhung vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl lediglich eine an der Grenze zur Signifikanz bestehende Assoziation zur Mortalität beobachten. Da sich jedoch bereits ein Trend beobachten lässt, ist die Endauswertung der EAGLE-Studie mit einem größeren Patientenkollektiv hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit der BUN bzw. Harnstoff-Erhöhung vielversprechend.

5.3.8.3.7 Kalzium

Im Rahmen der schweren AP kann es zum Teil zu schwerwiegenden Hypokalzämien kommen (Banks & Freeman, 2006). Als Bestandteil der Ranson-Kriterien gilt ein Gesamt-Serumkalzium von < 2 mmol/l (bzw. < 8 mg/dl) nach 48 Stunden als prognostisch ungünstig (Ranson, 1974). Derselbe Grenzwert bestätigte sich in einer Studie mit 2462 Intensivpatienten (Harrison et al., 2007). Auch in unserer Analyse erwies sich ein erniedrigtes Gesamt-Serumkalzium als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Das durchschnittliche Serumkalzium der Verstorbenen (bezogen auf die 28-Tage-Mortalität) lag mit $1,7 (\pm 0,4)$ mmol/l signifikant unter dem der Überlebenden mit $2,0 (\pm 0,4)$ mmol/l. Ähnliches konnte im Rahmen der PROST-Studie beobachtet werden, in welcher das mittlere Kalzium mit $2,04 (\pm 0,2)$ mg/dl gegenüber $2,33 (\pm 0,42)$ mg/dl signifikant erniedrigt war (Phillip et al., 2011). Hinsichtlich der Vorhersage eines letalen Ausgangs auf der Intensivstation erzielte ein erniedrigtes Gesamt-Kalzium eine AUC von $0,669 (1-0,331=0,669)$. Bei einem Cut-off von $\leq 2,1$ mg/dl trat dieser mit einer Sensitivität von $81,8 \%$ und einer Spezifität von $32,9 \%$ ein.

5.3.8.3.8 CRP

Der Erfassung des CRPs stellt einen laborchemischen Standard in der Diagnostik der AP dar (Huber & Schmid, 2011b). Ein Anstieg des Laborparameters über 15 mg/dl bzw. 150 mg/l gilt als akzeptierter Cut-off für die Entwicklung einer nekrotisierenden, schweren AP (Dervenis et al., 1999). Vorteil des CRPs stellt seine preiswerte, schnelle und vielerorts mögliche Bestimmbarkeit dar (Dervenis et al., 1999). Limitierend für die frühe Prognosestellung ist jedoch die Tatsache, dass dieser Parameter erst nach zwei bis drei Tagen ausreichend prädiktiv wird (Huber & Schmid, 2011a). Dies bestätigte eine jüngere Studie, welche einen maximalen CRP-Wert erst nach drei Tagen beobachten konnte (Phillip et al., 2013). Eine weitere Studie beobachtete eine ausreichende prognostische Stärke bei einem Cut-off von ≥ 150 mg/L ebenso erst drei Tage nach Krankenhausaufnahme (Pongprasobchai et al., 2010). Aufgrund seiner fehlenden Assoziation zur Mortalität konnten wir bestätigen, dass das CRP zur frühen Prognosestellung im Rahmen der AP nicht geeignet zu sein scheint.

5.3.8.3.9 Leukozyten

Ranson et al. beschrieben einen Anstieg der Leukozyten von ≥ 16 G/l bei Krankenhausaufnahme als prognostisch ungünstig (Ranson, 1974). Wu et al generierten den BISAP-Score, wobei Leukozytenwerte von > 12 G/l oder < 4 G/l im Rahmen der SIRS-Kriterien Einzug fanden (Wu et al., 2008). In der großangelegten Vergleichsstudie von Harrison et al. mit schweren intensivpflichtigen AP-Fällen,

konnten die Leukozyten hinsichtlich ihrer Assoziation zur Mortalität nicht überzeugen (Harrison et al., 2007). Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. So zeigten sich bei Studienbeginn innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zwar erhöhte mittlere Leukozytenwerte von 14,0 (\pm 6,1) G/l (Median: 13,5 G/l), jedoch konnte keine signifikante Assoziation zur Mortalität nachgewiesen werden.

5.3.8.3.10 Glukose

Als klassisches Entzündungszeichen im Sinne einer „*functio laesa*“ ist die Hyperglykämie das Ergebnis des endokrinen Funktionsverlustes im Rahmen der AP (Huber et al., 2014a). Das Auftreten einer Hyperglykämie von > 200 mg/dl 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme wurde Teil der Ranson-Kriterien (Ranson, 1974). Mehrere Studien beschrieben einen Blutzuckerspiegel von > 250 mg/dl bereits bei Krankenhausaufnahme als signifikanten Prognosefaktor für einen letalen Ausgang der AP (Blum et al., 2001; Talamini et al., 1996). Lankisch et al. konnten zeigen, dass ein Blutzuckerspiegel von > 125 mg/dl eine hohe Sensitivität von 83 % und einen hohen negativen prädiktiven Wert von 92 % für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis aufwies. Jedoch waren die Spezifität und der positiv prädiktive Wert sehr niedrig (Lankisch et al., 2001a). Ähnlich zu unseren Ergebnissen konnte keine signifikante Assoziation zur Mortalität beobachtet werden. Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Werts wird zwar nicht jeder Patient mit pathologisch erhöhten Blutzuckerwerten eine nekrotisierende Pankreatitis entwickeln, jedoch ist das Vorliegen einer schweren Verlaufsform ohne bestehende Hyperglykämie eher unwahrscheinlich (Huber & Schmid, 2011a). Dies bestätigten die mittleren Glukosewerte unseres gesamten Patientenkollektivs, welche sich mit 144,7 (\pm 80,0) mg/dl bei Interventionsbeginn erhöht zeigten. Trotz der fehlenden Assoziation zur Mortalität, scheint die Beurteilung des Glukosewertes als Indikator einer eingeschränkten Organfunktion zur Identifikation einer schweren AP als plausibel. Vorteilhaft ist auch die schnelle, preiswerte und allorts mögliche Bestimmbarkeit der Serumglukose.

5.3.8.4 Hämodynamische Ausgangsparameter

Bei der Bewahrung von möglichst viel vitalem Gewebe, kommt der Aufrechterhaltung einer optimalen Gewebepfusion durch eine frühzeitige Volumentherapie im Rahmen der AP eine bedeutende Rolle zu (Huber & Rockmann, 2008; Huber & Schmid, 2011a). Die Steuerung der Volumentherapie gestaltet sich jedoch als schwierig, da einer ausreichenden Volumenzufuhr die Gefahr einer pulmonalen Überwässerung entgegensteht (Huber & Schmid, 2011a). Auch aufgrund der großen

prädiktiven Bedeutung des Hämatokrits (vgl. 5.3.8.3.2 Hämatokrit) ist eine Indikation zum frühen hämodynamischen Monitoring gegeben (Huber & Schmid, 2011a). Neben druckbasierten Parametern wie dem ZVD, werden volumenbasierte Parameter wie der GEDVI und das ITBVI neben dynamischen Parametern wie der SVV und PPV bezüglich ihres Stellenwertes im Rahmen des hämodynamischen Monitorings diskutiert (Huber & Rockmann, 2008).

5.3.8.4.1 ZVD

Der ZVD schätzt die Vorlast als transmurale Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite der Vena cava superior ein. Diese Einschätzung ist korrekt, insofern der intrathorakale Druck außerhalb der Vena cava nicht weit vom Atmosphärendruck abweicht. Verschiedene Mechanismen, die häufig im Rahmen einer schweren nekrotisierenden AP auftreten, wie eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks, eine mechanische Überdruckbeatmung, Pleuraergüsse und ein Mediastinalödem, führen jedoch zu einer Erhöhung des Außendrucks, wodurch der ZVD den intravasalen Volumenstatus häufig überschätzt (Huber & Schmid, 2011a). Vielfach wurde ein hämodynamisches Monitoring mit Orientierung am ZVD empfohlen, dessen Eignung zur Steuerung der Volumenzufuhr bei kritisch kranken Patienten jedoch in zahlreichen Studien widerlegt wurde (Huber et al., 2014a; Huber et al., 2008b; Kumar et al., 2004; Osman et al., 2007) So überschätzte der ZVD den intravasalen Volumenstatus bei 51 von 96 Messungen, bei welchen der ITBVI erniedrigt war (Huber et al., 2008b). Vergleicht man die mittlere 12-Stunden-Bilanz der PiCCO-Gruppe gegenüber der hämodynamisch gesteuerten Standardgruppe unserer Studie, so zeigte sich diese auch leicht, jedoch nicht signifikant, erhöht. Da der ZVD innerhalb der Verstorbenen mit 13,4 ($\pm 7,4$) bzw. 14,8 ($\pm 7,6$) mmHg (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) gegenüber den Überlebenden mit 7,7 ($\pm 6,0$) bzw. 7,9 ($\pm 6,0$) mmHg signifikant erhöht war und eine signifikante positive Korrelation zum intraabdominellen Druck zeigte ($r=0,307$), könnte man schlussfolgern, dass der ZVD auch in unserem Patientenkollektiv den intravasalen Volumenstatus überschätzte. Mit einer AUC von 0,728 bzw. 0,765 stellte ein erhöhter ZVD einen signifikanten Prädiktor der Mortalität dar, wobei vor allem ein Cut-off von ≥ 10 mmHg als hoch sensitiv und ausreichend spezifisch galt. Die große Spannweite der ZVD-Werte von -4 bis +28 mmHg bei Interventionsbeginn könnte somit sowohl hypovolämische Patienten, Patienten mit stark erhöhtem intraabdominellen Druck, als auch hypovolämische Patienten mit gleichzeitig erhöhtem Bauchdruck, was wiederum zu normwertigen ZVD-Werten führte, repräsentieren. Unter allen hämodynamischen Ausgangsparametern zeigte sich die Kombination aus erhöhtem ZVD geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit

einer AUC von 0,813 bzw. 0,812 als stärkster Prädiktor der Mortalität. Dies könnte eine wichtige Entscheidungshilfe für den Kliniker im Rahmen des Volumenmanagements darstellen. So sollte trotz eines erhöhten ZVDs, welcher im Rahmen einer schweren AP anstelle einer Vorlasterrhöhung häufig eine erhöhte extravaskuläre Drucksituation darstellt, eine intravasale Volumengabe in Erwägung gezogen werden. Ob und in wie fern die Steuerung der Volumenzufuhr anhand von TPTD-Parametern gegenüber einer ZVD gesteuerten Volumenzufuhr überlegen ist, wird abschließend in der Endauswertung der EAGLE-Studie beleuchtet.

5.3.8.4.2 GEDVI und EVLWI

Mittels der transpulmonalen Thermodilution kann durch die Messung des GEDVI der Volumenstatus und mittels der Erfassung des EVLWI eine pulmonale Überwässerung der Patienten detektiert werden (Huber & Rockmann, 2008). Eine Vielzahl von Studien konnte beobachten, dass die Steuerung der Volumenzufuhr durch volumenbasierte Parameter wie dem GEDVI und ITBVI gegenüber druckbasierten Parametern wie dem ZVD überlegen war (Huber & Malbrain, 2013; Huber et al., 2008b; Kumar et al., 2004; Sun et al., 2015). So korrelierte der GEDVI bzw. ITBVI (und dessen Änderung) gegenüber dem ZVD (und dessen Änderung) signifikant mit dem Herzindex (und dessen Änderung) im Rahmen der Volumenzufuhr bei schweren AP-Fällen (Huber et al., 2008b). Im Rahmen dieser Untersuchung konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und den TPTD-Parametern GEDVI und EVLWI bestätigen. So sind signifikant mehr Patienten mit einem außerhalb der Norm liegendem GEDVI gegenüber keinem einzigen Patienten mit normwertigem GEDVI verstorben (26,2 % vs. 0 %). Auch die große Spannweite des bei Interventionsbeginn beobachteten GEDVI von minimal 407 ml/m² bis maximal 1239 ml/m², lässt auf seine Eignung als geeignete Steuergröße im Rahmen des Volumenmanagements schließen. Insgesamt stellt das Flüssigkeitsmanagement bei kritisch kranken Patienten jedoch stets einen Balanceakt zwischen der Herstellung eines adäquaten intravaskulären Volumenstatus und der Vermeidung einer pulmonalen Überwässerung dar (Sakka et al., 2002). Bei intensivpflichtigen kritisch kranken Patienten konnte beobachtet werden, dass erhöhte Werte des EVLWI - als Zeichen einer pulmonalen Überwässerung - signifikant mit der Mortalität assoziiert waren (Huber et al., 2014c; Sakka et al., 2002). So lag der mittlere EVLWI der verstorbenen septischen Patienten mit 14,5 ml/kg signifikant über dem der Überlebenden mit 9,1 ml/kg, wobei ein Cut-off von $\geq 6,5$ ml/kg als hoch prädiktiv für ein Versterben galt (Sakka et al., 2002). Als Marker eines singulären Organversagens konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten EVLWI und der

Mortalität im Rahmen der schweren AP bestätigen. Ähnlich zu den Patienten, der oben genannten Studie von Sakka et al., zeigte sich der mittlere EVLWI mit 10,6 ($\pm 5,2$) ml/kg der Verstorbenen (28-Tage-Mortalität) gegenüber den Überlebenden mit 7,8 ($\pm 2,5$) ml/kg signifikant erhöht. Mit einer AUC von 0,722 zeigte sich ein erhöhter EVLWI bei einem Cut-off von $\geq 6,95$ ml/kg mit einer Sensitivität von 90,9 % und einer Spezifität von 37,2 % prädiktiv für einen letalen Ausgang innerhalb von 28 Tagen. Neben der Assoziation zur Mortalität spricht auch die große Spannweite des bei Interventionsbeginn beobachteten EVLWI von minimal 4,0 ml/kg bis maximal 25,0 ml/kg für seine Eignung als Steuerungsparameter im Rahmen des Volumenmanagements. Des Weiteren zeigte sich ebenso die Kombination aus einem erhöhtem EVLWI geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit einer AUC von 0,733 bzw. 0,773 als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Auch hinsichtlich physiologischer Überlegungen erscheint ein Behandlungsalgorithmus basierend auf beiden Parametern als sinnvoll. Würde man die Volumenzufuhr nur am GEDVI orientieren und einem Patienten bei bereits erhöhtem EVLWI unkritisch Volumen zuführen, könnte man den intravasalen Volumenstatus zwar verbessern, würde jedoch gleichzeitig zu einer Zunahme der pulmonalen Überwässerung aufgrund des bestehenden Kapillarlecks führen. Die Kombination der TPTD-Parameter GEDVI und EVLWI im Rahmen eines Behandlungsalgorithmus gilt somit als besonders aussichtsreich und konnte bereits das Outcome von kardiologischen Intensivpatienten verbessern (Goepfert et al., 2007). Eine zielgerichtete Therapie erwies sich bereits im Rahmen eines septischen Studienkollektivs als überlegen (Rivers et al., 2001). Ob im Rahmen einer schweren AP ein Behandlungsalgorithmus basierend auf den TPTD-Parametern GEDVI, ITBVI und EVLWI gegenüber einer konventionell gesteuerten Volumenzufuhr überlegen ist, wird in der Endauswertung der EAGLE-Studie abschließend thematisiert.

5.3.8.4.3 SVV und PPV

Heutzutage werden die SVV und PPV von einer Vielzahl von hämodynamischen Monitoring-Systemen automatisiert bestimmt (Huber & Schmid, 2010). Eine tierexperimentelle Studie bei kontinuierlich beatmeten Schweinen mit AP, zeigte ein verbessertes Überleben im Rahmen einer SVV-gesteuerten zielgerichteten Volumenzufuhr gegenüber einer ZVD-gesteuerten (Trepte et al., 2013). Die Anwendung von Variabilitäten ist jedoch nur bei vorliegender kontrollierter Beatmung und einem Sinusrhythmus möglich (Huber & Rockmann, 2008). Limitierend für den Einsatz von Variabilitäten im Rahmen des Volumenmanagements der AP ist die Tatsache, dass vor allem in der Frühphase, in welcher die Volumentherapie einen

besonders wichtigen Stellenwert aufweist, nur wenige Patienten kontrolliert beatmet sind (Huber et al., 2015; Trepte et al., 2013). Bei einem beobachteten Sinusrhythmus von 91,7 % (99/108), konnten wir bestätigen, dass lediglich 12 % (13/108) der Patienten innerhalb der ersten 96 Stunden ab Interventionsbeginn kontrolliert beatmet waren. Insgesamt wiesen nur 11,1 % (12/108) der Patienten gleichzeitig eine kontrollierte Beatmung sowie einen Sinusrhythmus auf. Eine jüngere Studie, welche die Anwendbarkeit der SVV in einem gemischten intensivmedizinischen Patientengut untersuchte, zeigte, dass diese je nach Krankheitsbild stark variierte. So wiesen 0 % der Patienten mit einer akuten Pankreatitis gegenüber 25,5 % mit einem Leberversagen und 48,9 % ohne Pankreatitis, Leberversagen, Lungenversagen oder Sepsis einen Sinusrhythmus mit gleichzeitiger kontrollierter Beatmung auf (Huber et al., 2018). Insgesamt zeigte die SVV dabei eine Anwendbarkeit von 25-35 % (Huber et al., 2018). In unserem Studienkollektiv konnte bei lediglich 7,4 % (8/108) der Patienten die SVV und bei 3,7 % (4/108) Patienten die PPV erhoben werden. Als Zeichen eines intravasalen Volumenmangels konnte bei diesen Patienten bei Interventionsbeginn eine erhöhte SVV mit $15,5 (\pm 6,5) \%$ und eine erhöhte PPV mit $17,2 (\pm 14,4) \%$ beobachtet werden. Vergleicht man die mittlere SVV und PPV zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten bezogen auf die Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die große Differenz der mittleren SVV und PPV zwischen Überlebenden und Verstorbenen lässt jedoch darauf schließen, dass diese geeignete Steuerungsparameter für die Volumenzufuhr sein könnten. Limitierend ist jedoch auch in unserem Studienkollektiv die Tatsache der geringen Fallzahl an kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus zu Interventionsbeginn. Um den Stellenwert der Variabilitäten im Rahmen der schweren AP des Menschen validieren zu können, sind randomisierte kontrollierte Studien mit einer größeren Fallzahl an kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus nötig. Insgesamt scheint der alleinige Einsatz der SVV und PPV zur Steuerung der Volumenzufuhr in der Frühphase der AP jedoch ungeeignet zu sein.

5.3.8.4.4 HI, MAP und CPI

Der Herzindex (HI) ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung. Er berechnet sich als Quotient aus dem Herzzeitminutenvolumen und der Körperoberfläche. Die Änderung des Herzindex gilt als hämodynamischer Goldstandard in der Beurteilung des Ansprechens auf eine Volumenzufuhr (Goepfert et al., 2007; Huber et al., 2008b; Osman et al., 2007). Auch im Rahmen unserer Analyse zeigte sich eine Orientierung der Volumenzufuhr am HI als aussichtsreich. So war der mittlere HI der auf der

Intensivstation Verstorbenen mit $3,1 (\pm 1,0) \text{ l}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ gegenüber den Überlebenden mit $3,9 (\pm 1,3) \text{ l}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ signifikant erniedrigt. Auch im Rahmen der ROC-Analysen erwies sich ein erniedrigter HI mit einer AUC von 0,690 ($1-0,310=0,690$) als signifikanter Prädiktor der Intensivmortalität. Da auch die Kombination aus einem erhöhten EVLWI und einem erniedrigten HI mit einer AUC von 0,739 bzw. 0,753 (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) hinsichtlich eines letalen Ausgangs assoziiert war, erscheint ein Behandlungsalgorithmus basierend auf beiden Parametern als sinnvoll. Würde man die Volumenzufuhr lediglich an einem erniedrigten HI orientieren und einem Patienten bei bereits erhöhtem EVLWI unkritisch Volumen zuführen, könnte die pulmonale Überwässerung bei bestehendem Kapillarleck weiter zunehmen. Ein Behandlungsalgorithmus basierend auf der Kombination aus HI und den TPTD-Parametern GEDVI und EVLWI konnte bereits das Outcome von kardiologischen Intensivpatienten verbessern und scheint als vielversprechend (Goepfert et al., 2007).

Neben dem HI zählt bei vielen Studien mit kritisch kranken Patienten auch das Erreichen eines MAPs von mindestens 60 - 70 mmHg zum Behandlungsalgorithmus (Goepfert et al., 2007; Rivers et al., 2001; Trepte et al., 2013). Um eine ausreichende Gewebepfusion zu gewährleisten und den Patienten vor einer lebensgefährlichen Hypotonie zu bewahren, empfehlen Guidelines bei der Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks einen MAP von mindestens 65 mmHg aufrechtzuerhalten (Dellinger et al., 2008). Auch im Rahmen der AP ist aufgrund der bereits früh auftretenden Hypovolämie eine ausreichende Gewebepfusion vor allem von bereits kritisch geschädigtem Gewebe gefährdet (Huber & Schmid, 2011b). Daten einer Studie von Harrison et al. lassen darauf schließen, dass eine verringerte Makro- und Mikrozirkulation mit erniedrigtem MAP, erhöhtem BUN und erhöhten Laktatwerten entscheidende Pathomechanismen an der Entstehung einer schweren AP darstellen (Harrison et al., 2007; Huber & Malbrain, 2013). So fand ein MAP von $< 90 \text{ mmHg}$ als mit der Mortalität assoziierter Parameter Einzug in den POP-Score (Harrison et al., 2007). Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir eine signifikante Assoziation eines erniedrigten MAP mit der Mortalität bestätigen. Der mittlere MAP der Verstorbenen unseres Patientenguts lag mit $83,6 (\pm 20,1)$ bzw. $81,8 (\pm 22,1) \text{ mmHg}$ signifikant unter dem der Überlebenden mit $93,8 (\pm 17,2)$ bzw. $93,4 (\pm 17,0) \text{ mmHg}$ (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität. Des Weiteren zeigte sich ein erniedrigter MAP mit einer AUC von 0,665 ($1-0,335=0,665$) bzw. 0,677 ($1-0,323=0,677$) als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Zu beachten ist, dass eine Erhöhung des MAPs mittels Katecholaminen über das empfohlene Minimum hinaus durch eine zunehmende Vasokonstriktion zu einem erhöhten Pumpwiderstand führt, was

wiederum zu einem erniedrigtem Herzindex mit einer Verschlechterung der Gewebepfusion führen kann. Somit scheint eine Orientierung des Behandlungsalgorithmus anhand des MAPs und des HI als plausibel. Ein Parameter, der den MAP und den HI miteinander kombiniert, ist der Cardiac Power Index (CPI).

Der CPI stellt die Leistung des Herzens in Watt pro m^2 dar und berechnet sich aus dem HI multipliziert mit dem MAP und dem Faktor 0,0022. Der Normwert des CPI liegt bei 0,5 - 0,7 $[W/m^2]$ wobei ein Wert von unter 0,5 $[W/m^2]$ einen kardiogenen Schock kennzeichnet. (vgl. Absatz (Janssens et al., 2016))

Eine Analyse von 541 Patienten mit kardiogenem Schock konnte bereits 2004 zeigen, dass der CPI den am stärksten mit der Mortalität assoziierten hämodynamischen Parameter darstellte (Fincke et al., 2004). Bei Patienten mit akutem Nierenversagen zeigte sich die Orientierung des Flüssigkeitsentzugs im Rahmen der „Sustained Low Efficiency Dialysis“ anhand des CPI mit einem Cut-off von 0,72 $[W/m^2]$ als sinnvoll (Huber et al., 2016). Auch im Rahmen der schweren AP scheint eine Orientierung des Flüssigkeitsmanagements anhand des CPI als vielversprechend. So zeigte sich der CPI innerhalb der Verstorbenen mit je 0,6 (\pm 0,3) $[W/m^2]$ gegenüber den Überlebenden mit 0,9 (\pm 0,4) bzw. 0,8 (\pm 0,4) $[W/m^2]$ als signifikant erniedrigt (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität). Hinsichtlich der Assoziation mit einem letalen Verlauf erreichte der CPI eine AUC von 0,695 ($1-0,305=0,695$) bzw. 0,716 ($1-0,284=0,716$). Hierbei erwies sich ein Cut-off von 0,8 $[W/m^2]$ mit 80,0 % bzw. 81,8 % als besonders sensitiv und mit 42,1 % bzw. 40,5 % als spezifisch für ein Versterben. Ein Cut-off von 0,6 bzw. 0,5 $[W/m^2]$ erwies sich dagegen als weniger sensitiv mit 60,0 % bzw. 63,6 % und mehr spezifisch mit 81,6 % bzw. 85,7 %. Auch die große Spannweite der bei Interventionsbeginn erhobenen Werte zwischen minimal 0,2 $[W/m^2]$ und maximal 2,7 $[W/m^2]$ lässt auf einen potentiell geeigneten Steuerungsparameter der Volumenzufuhr schließen. Jedoch ob ein Behandlungsalgorithmus, der zusätzlich auf dem CPI basiert das Outcome der Patienten mit schwerer AP verbessern kann, muss in einer groß angelegten kontrolliert randomisierten Studie untersucht werden.

5.3.8.5 Intraabdomineller Druck

Mit der Gefahr einer verminderten Organperfusion bis hin zum gefürchteten abdominalen Kompartmentsyndrom stellt ein erhöhter intraabdomineller Druck (Normwert < 12 mmHg) bei kritisch kranken Patienten ein häufiges Problem dar und scheint von großer prognostischer Bedeutung zu sein (Malbrain et al., 2005; Neumann, 2009; Rosas et al., 2007). Aufgrund der speziellen Pathophysiologie

kommt es im Rahmen einer AP häufig zu solch einem Druckanstieg (Rosas et al., 2007). Bei 57 Patienten unseres Studienkollektivs wurde bei Interventionsbeginn der Bauchdruck gemessen. Der mittlere intraabdominelle Druck dieser Patienten lag mit 14,0 (\pm 7,4) mmHg (Median 14,0 mmHg) über der Norm. Insgesamt zeigte sich der mittlere intraabdominelle Druck zwischen der PiCCO- und der hämodynamisch gesteuerten Standardgruppe ähnlich stark erhöht. Mehrere Studien verdeutlichten, dass ein erhöhter intraabdomineller Druck signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Malbrain et al., 2005; Rosas et al., 2007). Rosas et al. beobachteten im Rahmen eines Patientenkollektivs bestehend aus schweren AP-Fällen, dass dieser innerhalb der Verstorbenen mit 16 (\pm 2) mmHg signifikant über dem der Überlebenden mit 12 (\pm 5) mmHg lag (Rosas et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse konnten wir mit 18,0 (\pm 7,9) bzw. 17,9 (\pm 8,7) mmHg (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) gegenüber 12,2 (\pm 6,8) bzw. 12,6 (\pm 6,8) mmHg beobachten. Des Weiteren stellte die intraabdominelle Druckerhöhung mit einer AUC von 0,742 bzw. 0,699 einen signifikanten Prädiktor der Mortalität unserer Studie dar. Während ein letaler Ausgang bei Rosas et al. bei einem Cut-off von \geq 14 mmHg mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 82 % eintrat (Rosas et al., 2007), konnten wir eine ähnliche Sensitivität von 83,3 % bzw. 80,0 % mit einer geringeren Spezifität von 64,1 % bzw. 59,5 % beobachten. Insgesamt scheint ein erhöhter intraabdomineller Druck ein Patientenkollektiv zu selektieren, welches ein signifikant erhöhtes Risiko für einen letalen Ausgang aufweist. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Normalisierung des intraabdominellen Drucks zu einer Verbesserung der abdominalen Organperfusion und folglich des Outcomes von schweren AP-Fällen führen könnte.

6 Stärken und Schwächen der EAGLE-Studie

Insgesamt ist die Studienlage bezüglich der Volumentherapie und des weiteren Verlaufs der AP bei eingetretener Intensivpflichtigkeit sehr dünn. So handelt es sich bei der EAGLE-Studie um eine der größten kontrolliert randomisierten Studien im Rahmen des Volumenmanagements nach eingetretener Intensivpflichtigkeit der schweren AP. Da bei der EAGLE-Studie insgesamt 17 Zentren teilnehmen, darunter 15 Zentren in Deutschland und 2 Zentren in China, führt die unterschiedliche Expertise der jeweiligen Zentren und Länder durch eine reduzierte Verzerrung der Daten zu einer hohen Qualität der Studienergebnisse. Die Exaktheit der erfassten Daten sowie die Einhaltung der Studienprotokolle wurde durch ein regelmäßiges und strenges Monitoring gesichert. Aufgrund der Komplexität des APACHE-II-Scores galt das Augenmerk unter anderem auf dessen korrekten Berechnung. Wurde bei Patienten für ein akutes Nierenversagen eine falsche Punktezahl vergeben oder der Glasgow Coma Scale falsch berechnet, konnte dies frühzeitig erfasst und im Rahmen von Queries korrigiert werden. Als Einschlusskriterium der EAGLE-Studie zielte ein APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten darauf ab AP-Fälle mit einem schweren Verlauf frühzeitig zu erfassen. Lankisch et al. zeigten, dass auch Patienten mit einem APACHE-II-Score von < 8 Punkten eine nekrotisierende AP entwickeln konnten (Lankisch et al., 2002b), weshalb womöglich davon auszugehen ist, dass eine geringe Anzahl an schweren AP-Fälle nicht erfasst wurde.

7 Zusammenfassung

Die schwere akute Pankreatitis (AP) stellt ein Krankheitsbild mit einer beträchtlichen Mortalität von bis zu 42 % dar. Um Patienten rechtzeitig auf einer Intensivstation zu versorgen und das Outcome der schweren AP-Fälle verbessern zu können, stellt die frühzeitige Prädiktion des Verlaufs ein wichtiges und nach wie vor kontrovers diskutiertes Thema dar. Es herrscht allerdings Konsens darüber, dass Patienten mit einer AP vor allem in der Frühphase der Erkrankung eine ausreichende intravasale Volumenzufuhr benötigen. Das Volumenmanagement gestaltet sich aufgrund der speziellen Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes jedoch schwierig. Im Rahmen der multizentrischen und kontrolliert-randomisierten EAGLE-Studie zur frühen zielgerichteten Volumentherapie soll überprüft werden, ob ein Behandlungsalgorithmus basierend auf den transpulmonalen Thermodilutionsparametern GEDVI, ITBVI und EVLWI das Outcome von intensivpflichtigen schweren AP-Fällen gegenüber einer konventionell gesteuerten Volumentherapie verbessert. Der Hauptbeobachtungsraum wurde dabei auf 96 Stunden festgelegt. Im Rahmen einer Zwischenauswertung von 108 der geplanten 182 Patienten der EAGLE-Studie wurden die Einschlusskriterien und der primäre Endpunkt der Studie überprüft. Des Weiteren wurden bekannte Scores wie der APACHE-II- und der Ranson-Score sowie Einzelparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit für einen schweren Verlauf der AP untersucht. Zur Identifikation valider Steuerungsparameter der Volumenzufuhr wurden die hämodynamischen Ausgangsparameter analysiert.

Bezogen auf die Haupteinschlusskriterien der EAGLE-Studie fanden hinsichtlich der max. gültigen Schmerzdauer von 48 Stunden bis zum Studieneinschluss und einem minimal zulässigen APACHE-II-Score von 8 Punkten keine Protokollverletzungen statt. Aufgrund seiner hoch signifikanten Assoziation zur Mortalität und einer AUC von bis zu 0,811 erwies sich ein APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten als geeignetes Einschlusskriterium der EAGLE-Studie um AP-Fälle mit einem schweren Verlauf frühzeitig zu erfassen. Der primäre Endpunkt der Studie, definiert als Anstieg des APACHE-II-Scores von ≥ 4 Punkten innerhalb von 96 Stunden zeigte sich als geeignetes Äquivalent der Mortalität. So erreichte ein Punkteanstieg des APACHE-II-Scores als hoch signifikanter Prädiktor der Mortalität eine AUC von bis zu 0,874. Als Cut-off mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für einen letalen Verlauf innerhalb von 96 Stunden (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) erwies sich dabei ein Punkteanstieg von ≥ 4 Punkten. Die stärkste Assoziation mit der Mortalität zeigte der

maximal erreichte APACHE-II-Score mit einer AUC von bis zu 0,948, wobei sich ein Cut-off von absolut ≥ 17 Punkten als hoch sensitiv und hoch spezifisch für einen letalen Ausgang erwies. Der Ranson-Score zeigte sich nach 48 Stunden ab Interventionsbeginn mit einer AUC von bis zu 0,850 als am stärksten mit der Mortalität assoziiert. Unter den Laborparametern konnte eine erhöhte LDH mit einer AUC von bis zu 0,801 als stärkster Prädiktor der Mortalität ausgemacht werden, gefolgt von einem erhöhten Kreatinin, einer erhöhten GOT und einem erniedrigtem Gesamtkalzium sowie einem erhöhten Serumbilirubin (AUC: 0,735; 0,731; 0,669; 0,658). Aufgrund ihrer fehlenden Signifikanz konnten die Leukozyten, das CRP, der Hämatokrit, die Glukose sowie das Alter der Patienten in ihrer Vorhersagekraft eines letalen Ausganges in dieser Studienpopulation nicht überzeugen. An der Grenze zum Signifikanzniveau präsentierte sich ein erhöhter BUN bzw. Harnstoff als aussichtsvoller Prädiktor.

Hinsichtlich des EAGLE-Behandlungsalgorithmus zeigte sich eine signifikante Assoziation des GEDVI und des EVLWI mit der Mortalität. Daraus folgt im Umkehrschluss, dass eine Korrektur dieser Parameter im Rahmen der Therapie das Outcome der Patienten mit schwere AP verbessern könnte. Vor allem die Kombination aus erhöhtem EVLWI geteilt durch einen erniedrigten GEDVI und einen erniedrigten HI erwies sich mit einer AUC von 0,733 bzw. 0,773 (Intensiv- bzw. 28-Tage-Mortalität) und 0,739 bzw. 0,753 als prognostisch ungünstig. Aufgrund seiner signifikanten Assoziation zur Mortalität präsentierte sich auch der erniedrigte CPI, welcher eine AUC von 0,695 ($1-0,305=0,695$) bzw. 0,716 ($1-0,284=0,716$) erreichte, als vielversprechender Steuerungsparameter der Volumenzufuhr. Ebenso zeigte sich ein erniedrigter MAP sowie ein erniedrigter HI als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Aufgrund seiner Störanfälligkeit gegenüber extravasalen Druckerhöhungen scheint eine Orientierung der Volumenzufuhr am ZVD nicht geeignet zu sein. Da ein erhöhter ZVD signifikant mit der Mortalität und einem erhöhten intraabdominellen Druck assoziiert war, könnte man daraus schlussfolgern, dass der ZVD den intravasalen Volumenstatus im Rahmen der schweren AP zum Teil überschätzt. Orientierend für den Kliniker erwies sich vor allem ein erhöhter ZVD geteilt durch einen erniedrigten GEDVI mit einer AUC von 0,813 bzw. 0,812 als prognostisch ungünstig. Aufgrund der mangelnden Fallzahl an kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus in der Frühphase der schweren AP, zeigte sich eine alleinige Orientierung der Volumenzufuhr anhand der hämodynamischen Variabilitäten SVV und PPV als ungeeignet. Hingegen scheint ein erhöhter

intraabdomineller Druck eine bedeutende ungünstige prognostische Stellung im Rahmen der schweren AP zu beziehen.

Abschließend ist zu vermerken, dass ein APACHE-II-Score von ≥ 8 Punkten einen signifikanten frühen Prädiktor für einen schweren Verlauf der AP darstellte und sich als geeignetes Einschlusskriterium der EAGLE Studie erwies. Als Surrogatparameter der Mortalität zeigte sich ein Punkteanstieg des APACHE-II-Scores von ≥ 4 Punkten innerhalb von 96 Stunden als geeigneter primärer Endpunkt der Studie. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass sich der weitere Verlauf einer schweren intensivpflichtigen AP bereits innerhalb der ersten 96 Stunden entscheidet. Somit scheint einer frühen intensivmedizinischen Therapie innerhalb dieses Zeitraums eine bedeutende Rolle zur Verbesserung des Outcomes zuzukommen. Hinsichtlich des Volumenmanagements erwiesen sich der GEDVI und der EVLWI im Rahmen des EAGLE-Behandlungsalgorithmus als potentiell geeignete Steuergrößen, was im Rahmen der Endauswertung der EAGLE-Studie nochmals abschließend beleuchtet wird. Als besonders vielversprechend erwies sich auch eine Orientierung am CPI. Ob ein Behandlungsalgorithmus, der zusätzlich auf dem CPI basiert, das Outcome der schweren AP-Fälle verbessert, muss jedoch im Rahmen einer weiteren kontrolliert-randomisierten interventionellen Studie zur frühzeitigen Volumentherapie der schweren AP überprüft werden.

8 Literaturverzeichnis

- Arvanitakis, M., Delhayé, M., De Maertelaere, V., Bali, M., Winant, C., Coppens, E., Devière, J. (2004). Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 126(3), 715-723.
- Badalov, N., Tenner, S., Baillie, J. (2009). The prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *Jop*, 10(2), 88-97.
- Balthazar, E. J. (2002). Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 223(3), 603-613.
- Balthazar, E. J., Ranson, J. H., Naidich, D. P., Megibow, A. J., Caccavale, R., Cooper, M. M. (1985). Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*, 156(3), 767-772.
- Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., Ranson, J. H. (1990). Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 174(2), 331-336.
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Vege, S. S. (2013). Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102-111.
- Banks, P. A., Freeman, M. L. (2006). Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(10), 2379.
- Bhatia, M. (2005). Inflammatory Response on the Pancreatic Acinar Cell Injury. *Scandinavian Journal of Surgery*, 94(2), 97-102.
- Bhatia, M., Brady, M., Shokuhi, S., Christmas, S., Neoptolemos, J. P., Slavin, J. (2000). Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of pathology*, 190(2), 117-125.
- Bhatia, M., Wong, F. L., Cao, Y., Lau, H. Y., Huang, J., Puneet, P., Chevali, L. (2005). Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 5(2-3), 132-144.
- Blamey, S. L., Imrie, C. W., O'Neill, J., Gilmour, W. H., Carter, D. C. (1984). Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 25(12), 1340-1346.
- Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Lankisch, P. G. (2001). Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology*, 1(3), 237-241.
- Bradley, E. L. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of Surgery*, 128(5), 586-590.
- Brown, A., Baillargeon, J.-D., Hughes, M. D., Banks, P. A. (2002). Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*, 2(2), 104-107.
- Brown, A., James-Stevenson, T., Dyson, T., Grunckenmeier, D. (2007). The Panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(9), 855-858.

- Brown, A., Orav, J., Banks, P. A. (2000). Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 20(4), 367-372.
- Buter, A., Imrie, C. W., Carter, C. R., Evans, S., McKay, C. J. (2002). Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 89(3), 298-302.
- Chowdhury, P., Gupta, P. (2006). Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(46), 7421. Clinical-Trials-Identifier:NCT00894907. - A service of the US National Institutes of Health. Early Goal-directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis (EAGLE). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00894907>, Abruf am 11.02.2019
- De Bernardinis, M., Violi, V., Roncoroni, L., Boselli, A. S., Giunta, A., Peracchia, A. (1999). Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*, 27(10), 2272-2283.
- Dellinger, E. P., Forsmark, C. E., Layer, P., Lévy, P., Maraví-Poma, E., Petrov, M. S., Whitcomb, D. C. (2012). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. *Annals of surgery*, 256(6), 875-880.
- Dellinger, E. P., Tellado, J. M., Soto, N. E., Ashley, S. W., Barie, P. S., Dugernier, T., Laterre, P. F. (2007). Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. *Annals of surgery*, 245(5), 674-683.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., Beale, R. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Medicine*, 34(1), 17-60.
- Dervenis, C., Johnson, C. D., Bassi, C. a., Bradley, E., Imrie, C. W., McMahon, M. J., Modlin, I. (1999). Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 25(3), 195-210.
- Domínguez-Muñoz, J. E., Carballo, F., Garcia, M. J., Campos, R., Yangüela, J. (1993). Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*, 8(6), 682-686.
- Fincke, R., Hochman, J. S., Lowe, A. M., Menon, V., Slater, J. N., Webb, J. G., Investigators, S. (2004). Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(2), 340-348.
- Fisher, J. M., Gardner, T. B. (2012). The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(8), 1146-1150.
- Flint, R., Windsor, J. A. (2004). Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Archives of Surgery*, 139(4), 438-443.
- Floyd, A., Pederson, L., Nielsen, G. L., Thorlacius-Ussing, O., Sorensen, H. T. (2002). 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), 1461-1465.
- Forsmark, C. E., Baillie, J. (2007). AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 132(5), 2022-2044.
- Forsmark, C. E., Vege, S. S., Wilcox, C. M. (2016). Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1972-1981.
- Freeman, M. L., DiSario, J. A., Nelson, D. B., Fennerty, M. B., Lee, J. G., Bjorkman, D. J., Bochna, G. S. (2001). Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*, 54(4), 425-434.
- Frey, C. F., Zhou, H., Harvey, D. J., White, R. H. (2006). The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*, 33(4), 336-344.
- Frossard, J. L., Saluja, A., Bhagat, L., Lee, H. S., Bhatia, M., Hofbauer, B., Steer, M. L. (1999). The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology*, 116(3), 694-701.
- Frossard, J. L., Steer, M. L., Pastor, C. M. (2008). Acute pancreatitis. *The Lancet*, 371(9607), 143-152.
- Gardner, T. B., Vege, S. S., Chari, S. T., Petersen, B. T., Topazian, M. D., Clain, J. E., Sarr, M. G. (2009). Faster Rate of Initial Fluid Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis Diminishes In-Hospital Mortality. *Pancreatology*, 9(6), 770-776.
- Gardner, T. B., Vege, S. S., Pearson, R. K., Chari, S. T. (2008). Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(10), 1070-1076.
- Gassanov, N., Caglayan, E., Nia, A., Erdmann, E., Er, F. (2011). Hämodynamisches Monitoring auf der Intensivstation: Pulmonalarterienkatheter versus PiCCO. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), 376-380.
- Goepfert, M. S., Reuter, D. A., Akyol, D., Lamm, P., Kilger, E., Goetz, A. E. (2007). Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*, 33(1), 96-103.
- Gorry, M. C., Ghabbaizedeh, D., Furey, W., Gates, L. K., Preston, R. A., Aston, C. E., Whitcomb, D. C. (1997). Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 113(4), 1063-1068.
- Gullo, L., Migliori, M., Oláh, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Beger, H. (2002). Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*, 24(3), 223-227.
- Gundling, F., Teich, N., Pehl, C., Schepp, W. (2006). Invasive und nichtinvasive Diagnostik der Hypovolämie bei akuter Pankreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 44(12), 1247-1254.
- Halonen, K. I., Leppäniemi, A. K., Puolakkainen, P. A., Lundin, J. E., Kemppainen, E. A., Hietaranta, A. J., Haapiainen, R. K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*, 21(3), 266-271.

- Hamada, S., Masamune, A., Kikuta, K., Hirota, M., Tsuji, I., Shimosegawa, T. (2014). Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*, 43(8), 1244-1248.
- Hamada, T., Yasunaga, H., Nakai, Y., Isayama, H., Horiguchi, H., Fushimi, K., Koike, K. (2013). Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases. *J Gastroenterol*, 48(12), 1384-1391.
- Harrison, D. A., D'amico, G., Singer, M. (2007). The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Critical care medicine*, 35(7), 1703-1708.
- Haydock, M. D., Mittal, A., Wilms, H. R., Phillips, A., Petrov, M. S., Windsor, J. A. (2013). Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Annals of surgery*, 257(2), 182-188.
- Hazra, N., Gulliford, M. (2014). Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *British Journal of General Practice*, 64(622), e295-e301.
- Huber, W., Beitz, A., Schmid, R. (2014a). Monitoring und Therapie bei akuter Pankreatitis. *Der Gastroenterologe*, 9(6), 512-526.
- Huber, W., Beitz, A., Schmid, R. M. (2014b). Monitoring und Therapie bei akuter Pankreatitis. *Der Gastroenterologe*, 9(6), 512-526.
- Huber, W., Fuchs, S., Minning, A., Kühle, C., Braun, M., Beitz, A., Schmid, S. (2016). Transpulmonary thermodilution (TPTD) before, during and after sustained low efficiency dialysis (SLED). A prospective study on feasibility of TPTD and prediction of successful fluid removal. *PloS one*, 11(4), e0153430.
- Huber, W., Höllthaler, J., Schuster, T., Umgelter, A., Franzen, M., Saugel, B., Malbrain, M. L. (2014c). Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO₂/FiO₂: a two-center study in 231 patients. *PloS one*, 9(8), e103854.
- Huber, W., Kemnitz, V., Phillip, V., Schmid, R. M., Faltlhauser, A. (2015). Outcome prediction, fluid resuscitation, pain management, and antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Intensive Care Medicine*, 41(11), 2034-2035.
- Huber, W., Malbrain, M. L. (2013). Goal-directed fluid resuscitation in acute pancreatitis: shedding light on the penumbra by dynamic markers of preload? *Intensive Care Medicine*, 39(4), 784-786.
- Huber, W., Mayr, U., Umgelter, A., Franzen, M., Reindl, W., Schmid, R. M., Eckel, F. (2018). Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of fluid responsiveness: a prospective study in different groups of ICU patients. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 19(7), 515-524.
- Huber, W., Neudeck, M., Hauptvogel, K., Umgelter, A., Reindl, W., Weber, A., Schmid, R. M. (2008a). 831 Prognostic Factors and Outcome of 121 Patients with Non-Surgical Therapy of Necrotizing Pancreatitis: What Is the Impact of An Infection of the Necrosis? *Gastroenterology*, 134(4), A-119.
- Huber, W., Phillip, V., Schmid, R. M., Schneider, J. (2017). Akute Pankreatitis: Was ist neu? *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 142(07), 525-529.

- Huber, W., Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337-359.
- Huber, W., Roos, A. B., Hoellthaler, J., Mair, S., Phillip, V., Herrmann, A., Koch, A. (2012). Prädiktoren von Outcome und Kosten der akuten Pankreatitis. Erste Ergebnisse der EAGLE-Studiengruppe. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50(08), V14.
- Huber, W., Schmid, R. M. (2010). Prognose und Monitoring bei akuter Pankreatitis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 47(4), 243-250.
- Huber, W., Schmid, R. M. (2011a). Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. *Der Internist*, 52(7), 823-832.
- Huber, W., Schmid, R. M. (2011b). Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis: aktuelle Empfehlungen. *Der Internist*, 52(7), 823-832.
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Siveke, J. (2008b). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Critical care medicine*, 36(8), 2348-2354.
- Imrie, C. W., Benjamin, I. S., Ferguson, J. C., McKay, A. J., Mackenzie, I., O'Neill, J., & Blumgart, L. H. (1978). A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 65(5), 337-341.
- Isenmann, R., Rünzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., Beger, H. G. (2004). Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*, 126(4), 997-1004.
- Janssens, U. (2000). Hämodynamisches Monitoring. *Der Internist*, 41(10), 995-1018.
- Janssens, U., Jung, C., Hennersdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Kelm, M. (2016). Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, 10(3), 149-169.
- Joergensen, M., Brusgaard, K., Crüger, D. G., Gerdes, A.-M., De Muckadell, O. B. S. (2010). Incidence, etiology and prognosis of first-time acute pancreatitis in young patients: a population-based cohort study. *Pancreatology*, 10(4), 453-461.
- Johnson, C. D., Toh, S. K. C., Campbell, M. J. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 4(1), 1-6.
- Keim, V. (2012). Akute Pankreatitis. *Der Gastroenterologe*, 7(2), 121-126.
- Khan, A. A., Parekh, D., Cho, Y., Ruiz, R., Selby, R. R., Jabbour, N., Mateo, R. (2002). Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Archives of Surgery*, 137(10), 1136-1140.
- Khanna, A. K., Meher, S., Prakash, S., Tiwary, S. K., Singh, U., Srivastava, A., Dixit, V. (2013). Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in

- predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *Hpb Surgery*, 2013, 367581.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10), 818-829.
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Kavinsky, C. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical care medicine*, 32(3), 691-699.
- Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. (2002a). Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County: a study in a defined German population. *Pancreatology*, 2(5), 469-477.
- Lankisch, P. G., Blum, T., Bruns, A., Dröge, M., Brinkmann, G., Struckmann, K., Lowenfels, A. B. (2001a). Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*, 1(3), 224-229.
- Lankisch, P. G., Buchler, M. W. (2000). Akute Pankreatitis-Update: Diagnostik und Therapie 2000. *Deutsches Ärzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 97(31-32), 2106-2111.
- Lankisch, P. G., Burchard-Reckert, S., Lehnick, D. (1999). Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut*, 44(4), 542-544.
- Lankisch, P. G., Mahlke, R., Blum, T., Bruns, A., Bruns, D., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. (2001b). Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2081-2085.
- Lankisch, P. G., Warnecke, B., Bruns, D., Werner, H.-M., Gromann, F., Struckmann, K., Lowenfels, A. B. (2002b). The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*, 24(3), 217-222.
- Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. (2009). The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(6), 702-705.
- Larvin, M., McMahon, M. (1989). APACHE-II Score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *The Lancet*, 334(8656), 201-205.
- Layer, P., Dellinger, E. P., Forsmark, C. E., Levy, P., Maravi-Poma, E., Shimosegawa, T., Petrov, M. S. (2013). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 German edition. *Z Gastroenterol*, 51(6), 544-550.
- Layer, P., Runzi, M., Goebell, H., Buchler, M. W., Ell, C., Folsch, U., Scholmerich, J. (2001). Therapie der akuten Pankreatitis. *Deutsches Ärzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 98(47), 3139-3141.
- Lindkvist, B., Appelros, S., Manjer, J., Borgström, A. (2004). Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(9), 831-837.

- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Sullivan, T. (2009). The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Current gastroenterology reports*, 11(2), 97-103.
- Malbrain, M. L., Chiumello, D., Pelosi, P., Bihari, D., Innes, R., Ranieri, V. M., Malcangi, V. (2005). Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Critical care medicine*, 33(2), 315-322.
- Mao, E. Q., Fei, J., Peng, Y. B., Huang, J., Tang, Y. Q., Zhang, S. D. (2010). Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chinese medical journal*, 123(13), 1639-1644.
- Mao, E. Q., Tang, Y. Q., Fei, J., Qin S., Wu J., Li L., Zhang S. D. (2009). Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chinese medical journal*, 122(2), 169-173.
- Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., Sibbald, W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*, 23(10), 1638-1652.
- Matull, W. R., Pereira, S. P., O'donohue, J. W. (2006). Biochemical markers of acute pancreatitis. *Journal of clinical pathology*, 59(4), 340-344.
- McKay, C. J., Buter, A. (2003). Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 3(2), 111-114.
- McMahon, M. J., Playforth, M. J., Pickford, I. R. (1980). A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 67(1), 22-25.
- Morinville, V. D., Barmada, M. M., Lowe, M. E. (2010). Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*, 39(1), 5-8.
- Muddana, V., Whitcomb D. C., Khalid A., Slivka, A., Papachristou, G. I. (2009). Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(1), 164-170.
- Munoz-Bongrand, N., Panis, Y., Soyer, P., Riché, F., Laisné, M. J., Boudiaf, M., Valleur, P. (2001). Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 193(2), 146-152.
- Neumann, P. (2009). Problematik der intraabdominellen Druckmessung. *Der Anaesthetist*, 58(5), 527-531.
- Nohé, B., Ploppa, A., Schmidt, V., Unertl, K. (2011). Volumetherapie in der Intensivmedizin. *Der Anaesthetist*, 60(5), 457-473.
- Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., Teboul, J.-L. (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical care medicine*, 35(1), 64-68.
- Papachristou, G. I., Muddana, V., Yadav, D., O'Connell, M., Sanders, M. K., Slivka, A., Whitcomb, D. C. (2009). Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure,

- Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 435-441.
- Pastor, C. M., Matthay, M. A., Frossard, J. L. (2003). Pancreatitis-associated acute lung injury. *Chest*, 124(6), 2341-2351.
- Pavlidis, P., Crichton, S., Lemmich Smith, J., Morrison, D., Atkinson, S., Wyncoll, D., Ostermann, M. (2013). Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Critical care research and practice*, 2013, 897107.
- Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., Morgan, D. R. (2012). Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, 143(5), 1179-1187.
- Petrov, M. S., Shanbhag, S., Chakraborty, M., Phillips, A. R., Windsor, J. A. (2010). Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 139(3), 813-820.
- Petrov, M. S., Windsor, J. A. (2012). Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 36(4), 341-344.
- Pezzilli, R. (2009). Pharmacotherapy for acute pancreatitis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(18), 2999-3014.
- Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schmid, R. M. (2011). Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(11), 995-1000. e1003.
- Phillip, V., Schuster, T., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Huber, W. (2013). Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas*, 42(4), 647-654.
- Phillip, V., Steiner, J. M., Algül, H. (2014). Early phase of acute pancreatitis: assessment and management. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 5(3), 158-168.
- Pinsky, M. R. (2002). Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 386-388.
- Poch, B., Gansauge, F., Rau, B., Wittel, U., Gansauge, S., Nüssler, A. K., Beger, H. G. (1999). The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS letters*, 461(3), 268-272.
- Pongprasobchai, S., Jianjaronwong, V., Charatcharoenwitthaya, P., Komoltri, C., Tanwandee, T., Leelakusolvong, S., Kachintorn, U. (2010). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*, 39(8), 1226-1230.
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British Journal of Anaesthesia*, 95(6), 746-755.

- Ranson, J. (1974). Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.*, 139, 69-81.
- Reuter, D. A. (2007). Erfassen der kardialen Vorlast: Was steht uns zur Verfügung und was gilt es zu bedenken. *Uni-Med-Verlag, Bremen London Boston*.
- Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P., Goetz, A. E. (2002). Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 392-398.
- Reuter, D. A., Goetz, A. E. (2005). Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthetist*, 54(11), 1135-1153.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377.
- Roberts, S. E., Akbari, A., Thorne, K., Atkinson, M., Evans, P. (2013). The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(5), 539-548.
- Rosas, J. M. H., Soto, S. N., Aracil, J. S., Cladera, P. R., Borlan, R. H., Sanchez, A. V., Posa, L. G. (2007). Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis. *Surgery*, 141(2), 173-178.
- Rünzi, M., Layer, P., Büchler, M., Beger, H., Ell, C., Fölsch, U., Schmidt, W. (2000). Therapie der akuten Pankreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 38(07), 571-581.
- Sakka, S. G., Klein, M., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 122(6), 2080-2086.
- Sakorafas, G. H., Tsiotou, A. G. (2000). Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *Journal of clinical gastroenterology*, 30(4), 343-356.
- Satoh, K., Shimosegawa, T., Masamune, A., Hirota, M., Kikuta, K., Kihara, Y., Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. (2011). Nationwide Epidemiological Survey of Acute Pancreatitis in Japan. *Pancreas*, 40(4), 503-507.
- Singh, V. K., Bollen, T. L., Wu, B. U., Repas, K., Maurer, R., Yu, S., Banks, P. A. (2011). An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 1098-1103.
- Soran, A., Chelluri, L., Lee, K. K. W., Tisherman, S. A. (2000). Outcome and Quality of Life of Patients with Acute Pancreatitis Requiring Intensive Care. *Journal of Surgical Research*, 91(1), 89-94.
- Spanier, B. W. M., Bruno, M. J., Dijkgraaf, M. G. W. (2013). Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World journal of gastroenterology*, 19(20), 3018-3026.
- Spanier, B. W. M., Dijkgraaf, M. G. W., Bruno, M. J. (2008). Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 22(1), 45-63.

- Spitzer, A. L., Barcia, A. M., Schell, M. T., Barber, A., Norman, J., Grendell, J., Harris, H. W. (2006). Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Annals of surgery*, 243(3), 380-388.
- Stimac, D., Mikolasevic, I., Krznaric-Zrnic, I., Radic, M., Milic, S. (2013). Epidemiology of acute pancreatitis in the north adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterology research and practice*, 2013, 956149.
- Sun, Y., Lu, Z.-H., Zhang, X.-S., Geng, X.-P., Cao, L.-J., Yin, L. (2015). The effects of fluid resuscitation according to PiCCO on the early stage of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 15(5), 497-502.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Frulloni, L., Di Francesco, V., Cavallini, G. (1996). Risk of death from acute pancreatitis. *International journal of pancreatology*, 19(1), 15-24.
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(9), 1400-1415.
- Trepte, C. J., Bachmann, K. A., Stork, J. H., Friedheim, T. J., Hinsch, A., Goepfert, M. S., Reuter, D. A. (2013). The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Medicine*, 39(4), 717-726.
- Triester, S. L., Kowdley, K. V. (2002). Prognostic factors in acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 34(2), 167.
- Van Santvoort, H. C., Bakker, O. J., Bollen, T. L., Besselink, M. G., Ahmed Ali, U., Schrijver, A. M., Gooszen, H. G. (2011). A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology*, 141(4), 1254-1263.
- Van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Bakker, O. J., Hofker, H. S., Boermeester, M. A., Dejong, C. H., Bollen, T. L. (2010). A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(16), 1491-1502.
- Vege, S. S., Gardner, T. B., Chari, S. T., Munukuti, P., Pearson, R. K., Clain, J. E., Sarr, M. G. (2009). Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *The American Journal of Gastroenterology*, 104(3), 710-715.
- Villatoro, E., Mulla, M., Larvin, M. (2010). Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*, CD002941.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710.
- Wall, I., Badalov, N., Baradarian, R., Iswara, K., Li, J. J., Tenner, S. (2011). Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*, 40(4), 547-550.
- Wang, G.-J., Gao, C.-F., Wei, D., Wang, C., Ding, S.-Q. (2009). Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, 15(12), 1427-1430.

- Warndorf, M. G., Kurtzman, J. T., Bartel, M. J., Cox, M., Mackenzie, T., Robinson, S., Gardner, T. B. (2011). Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(8), 705-709.
- Whitcomb, D. C. (2006). Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 354(20), 2142-2150.
- Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A., Furey, W., Sossenheimer, M. J., Ulrich, C. D., Toskes, P. P. (1996). Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature genetics*, 14(2), 141-145.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 13(4), e1-e15.
- Wu, B. U., Bakker, O. J., Papachristou, G. I., Besselink, M. G., Repas, K., van Santvoort, H. C., Gooszen, H. G. (2011). Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*, 171(7), 669-676.
- Wu, B. U., Banks, P. A. (2013). Clinical Management of Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(6), 1272-1281.
- Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L., Banks, P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 57(12), 1698-1703.
- Wullstein, C., Bechstein, W. O. (2004). Akute Pankreatitis. *Der Chirurg*, 75(6), 641-652.
- Yadav, D., Lowenfels, A. B. (2006). Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*, 33(4), 323-330.
- Yadav, D., Lowenfels, A. B. (2013). The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1252-1261.
- Yi, F., Ge, L., Zhao, J., Lei, Y., Zhou, F., Chen, Z., Xia, B. (2012). Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Internal medicine*, 51(6), 523-530.
- Yokoe, M., Takada, T., Mayumi, T., Yoshida, M., Isaji, S., Wada, K., Hirata, K. (2015). Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22(6), 405-432.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Huber, dem Leiter der Intensivstation R3a der 2. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar, der mich ausnahmslos unterstützt und sich stets ausdauernd Zeit für all meine Anliegen genommen hat. Seine positive und menschliche Art sowie seine motivierenden Worte, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Danken möchte ich außerdem allen Patienten und Beteiligten der EAGLE-Studie, vor allem Miriam Lehmann, ohne all jene diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Tief verbunden und dankbar bin ich auch meinen Eltern, meinem Freund und meinen beiden Großmüttern, die stets an mich glaubten und mich auf jegliche ihnen mögliche Art unterstützt haben.

Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel

„Assoziation des Outcomes von Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis mit Prognosemarkern, -scores, hämodynamischen Ausgangsparametern und früher zielgerichteter Volumentherapie: Analyse zur EAGLE - Studie (Early goal-directed volume resuscitation in acute pancreatitis)“

in der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar (*Intensivstation 3Ra der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik*) unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med. Wolfgang Huber ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in deutsch veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung Fakultät für Medizin der Technischen Universität München hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

Katharina Kirchmair

München, 21.07.2019