

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Spontane arterielle Blutungen als Komplikation der Pankreatitis –
eine retrospektive monozentrische Studie**

Josef Danho Tozman

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 01.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2022 angenommen.

**Spontane arterielle Blutungen als Komplikation der Pankreatitis –
eine retrospektive monozentrische Studie**

in: **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

II. Medizinische Klinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid)

unter der Anleitung und Betreuung durch:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hana Algül

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen
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.

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

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den _____

Unterschrift

Abkürzungsverzeichnis

<i>Abb.</i>	<i>Abbildung</i>
<i>AP</i>	<i>Akute Pankreatitis</i>
<i>ca.</i>	<i>Circa</i>
<i>CARS</i>	<i>Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome</i>
<i>CCK</i>	<i>Cholecystkinin (CCK)</i>
<i>CRP</i>	<i>C-reaktives Protein</i>
<i>CP</i>	<i>Chronische Pankreatitis</i>
<i>CE-CT</i>	<i>Kontrastmittel-Computertomographie</i>
<i>CT</i>	<i>Computertomographie</i>
<i>DSA</i>	<i>Digitale Substraktionsangiographie</i>
<i>EDTA</i>	<i>Ethylendiamintetraacetat</i>
<i>ERC</i>	<i>Endoskopisch retrograde Cholangiographie</i>
<i>ERCP</i>	<i>Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
<i>GGT</i>	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>
<i>HCO₃⁻</i>	<i>Hydrogencarbonation</i>
<i>IAB</i>	<i>Intraabdominelle Blutung</i>
<i>IL-6</i>	<i>Interleukin 6</i>
<i>ICD</i>	<i>International Classification of Diseases</i>
<i>IQR</i>	<i>Interquartilsabstand (interquartile range)</i>
<i>KI</i>	<i>Konfidenzintervall</i>
<i>MOF</i>	<i>Multiorganversagen</i>
<i>MRCP</i>	<i>Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>NNT</i>	<i>Number needed to treat</i>
<i>NPW</i>	<i>Negativer prädiktiver Wert</i>
<i>o.g.</i>	<i>oben genannt</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>PaCO₂</i>	<i>Arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck</i>
<i>PPW</i>	<i>Positiver prädiktiver Wert</i>
<i>SIRS</i>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
<i>SOD</i>	<i>Sphinkter-Oddi-Dysfunktion</i>
<i>TAE</i>	<i>Transkatheter arterielle Emoblisation</i>

V.a. *Verdacht auf*
vs. *Versus*
z.B. *zum Beispiel*

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	4
<u>1. EINLEITUNG</u>	7
<u>1.1. KLINIK, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER AKUTEN PANKREATITIS</u>	7
<u>1.2. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER AZINUSZELLE</u>	9
<u>1.3. DIAGNOSE, DIFFERENTIALDIAGNOSE UND KLINIK</u>	15
<u>1.4. MANAGEMENT UND THERAPIE</u>	18
<u>1.5. KOMPLIKATION DER AKUTEN PANKREATITIS</u>	23
<u>2. FRAGESTELLUNG UND MOTIVATION</u>	27
<u>3. MATERIAL UND METHODEN</u>	28
<u>3.1. ETHISCHE GRUNDLAGE</u>	28
<u>3.2. PATIENTENKOLLEKTIV</u>	28
<u>3.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG</u>	32
<u>4. ERGEBNISSE</u>	33
<u>4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA</u>	33
<u>4.2. ZEITPUNKT DER BLUTUNG BEI PANKREATITIS</u>	34
<u>4.3. BETEILIGTE ARTERIELLE GEFÄßE WÄHREND DER IAB BEI PANKREATITIS</u>	35
<u>4.4. DIAGNOSTIK DER INTRAABDOMINELLEN BLUTUNG</u>	35
<u>4.5. THERAPIE DER INTRAABDOMINELLEN BLUTUNG</u>	36
<u>4.6. RISIKOFAKTOREN UND INTERVENTIONEN VOR EINTRITT DER IAB</u>	37
<u>4.7. FOLGEN DER INTRAABDOMINELLEN BLUTUNG</u>	38
<u>5. DISKUSSION</u>	39
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	44
<u>7. DANKSAGUNG</u>	45
<u>8. LITERATURVERZEICHNIS</u>	46
<u>9. LEBENS LAUF</u>	54

1. Einleitung

1.1. Klinik, Epidemiologie und Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis (AP) beschreibt eine entzündliche Erkrankung der retroperitoneal gelegenen Bauchspeicheldrüse. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch plötzlich einsetzende, gürtelförmige Bauchschmerzen. Laborchemisch fällt dabei eine Erhöhung der Pankreasenzyme, der Serum-Lipase und -Amylase im Blut und/oder Urin auf. Sie ist nicht nur eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, sie gehört auch unter den gastroenterologischen Krankheitsbildern zur dritthäufigsten Einweisungsdiagnose auf eine internistische Notaufnahme. Auch wenn in 80-85% aller Fälle die Entzündung selbstlimitierend abläuft und ohne Residuen ausheilt, so ist die Letalität der übrigen 15-20 % der Fälle außerordentlich hoch. Bei diesen Patienten entwickeln sich in 15- 30 % der Fälle schwere Komplikationen bis hin zu Pankreasnekrosen und Multiorganversagen. Die Mortalität der AP liegt im Durchschnitt bei 5% und kann bei schweren Verlaufsformen auf bis zu 10-30% ansteigen (UK guidelines for the management of acute pancreatitis 2005; Algül und Schmid 2009; Banks 2002; Banks et al. 2013; Vu et al. 1999).

Eine genaue Angabe der Inzidenzen der AP ist schwierig, da sie regionalen Unterschieden unterliegt. Sie wird zwar in der Literatur mit jährlich 30-45 Erkrankungsfällen pro 100000 Einwohner angegeben (Binmoeller und Soehendra 1995; Sherman und Lehman 1991; Seewald et al. 2009). Die berichteten Inzidenzen variieren jedoch von Land zu Land sehr stark und bewegen sich zwischen 14,7/100000 Personen pro Jahr in den Niederlanden und 45,1/100000 Personen pro Jahr in Japan (Sherman und Lehman 1991). Die nationalen Unterschiede sind unter anderem auch auf die ätiologischen Faktoren zurückzuführen, die in den jeweiligen Ländern unterschiedlich stark vertreten sind.

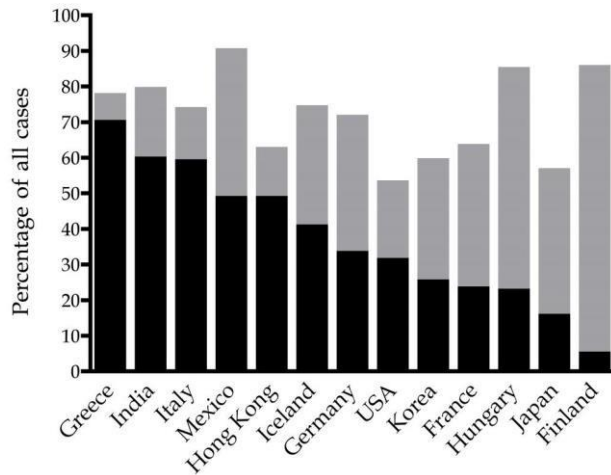


Abbildung 1: Regionale Unterschiede in der Häufigkeit der biliären (schwarz) und äthyltoxischen (grau) Genese der akuten Pankreatitis nach Phillip et. al.(Perides et al. 2010).

Unter den häufigsten Auslöser einer akuten Pankreatitis sind in 60-80% aller Fälle Gallensteine (biliäre Pankreatitis) bzw. unkontrollierter Alkoholkonsum (äthyltoxische Pankreatitis). Die biliäre Pankreatitis präsentiert sich häufiger bei Frauen, während die alkoholische häufiger Männer betrifft (Wroński et al. 2013). Aus der Gallenblase über den Ductus Cysticus in den Gallengang migrierte kleine Steine (< 5mm im Durchmesser) können zu einer Obstruktion auf Papillenebene führen und den Ausfluss des Pankreassekrets verhindern (van Baal et al. 2012; Lenhart und Balthazar 2008; Choudhary et al. 2011). Eine eindeutige Korrelation zwischen der konsumierten Alkoholmenge und der Pankreatitisinzidenz besteht zwar nicht, dennoch scheint ein deutlich erhöhtes Risiko einer alkoholinduzierten Pankreatitis bei Patienten mit hohem Alkoholkonsum von 40g (Frauen) bzw. 60g (Männer) Alkohol pro Tag zu bestehen. Das bedeutet, dass Alkoholiker ein 4-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtalkoholikern haben, an einer Pankreatitis zu erkranken (Kobayashi et al. 2013; Lankisch et al. 2002a; Wong et al. 2005).

Weitere Ursachen:

Die Ursachen der verbleibenden 20-40% der AP-Fälle teilen sich wie folgt auf (Tabelle 1) (Yasuda et al. 2013):

URSACHEN	HÄUFIGKEIT
IATROGENE URSACHEN:	5-13%
- MEDIKAMENTÖS-TOXISCHE PANKREATITIS:	1.4-4.3%
- POST-ERCp PANKREATITIS (PEP):	0.4-11%
HYPERKALZÄMIE	1.5-8%
HYPERTRIGLYCERIDÄMIE	1.1-3.8%
IDIOSYNKRATISCHE REAKTIONEN AUF DROGEN	0.1-2%
SELTENE URSACHEN:	k.A.
- VIRUSINFEKTIONEN, - ANATOMISCHE ALTERATIONEN UND - GENETISCHE DISPOSITIONEN	
IDIOPATHISCHEN GENESE	10-25%

Tabelle 1: Ursachen und Häufigkeitsverteilung der akuten Pankreatitis

1.2. Physiologie und Pathophysiologie der Azinuszelle

Der österreich-deutsche Pathologe Hans Chiari hat bereits vor mehr als 100 Jahren die Hypothese vertreten, wonach die akute Pankreatitis die Folge einer Selbstverdauung des Organs ist. Dieser Theorie folgend wurde angenommen, dass die vorzeitige und unkontrollierte Aktivierung von Verdauungsenzymen in den Azinuszellen das Initialereignis für eine akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse darstellt (CHIARI 1896). Die Azinuszellen sind mit Vesikeln gefüllt, in denen die Verdauungsenzyme in sogenannte

Zymogen-Granula gespeichert vorliegen. Die Verdauungsenzyme in diesen Zymogen-Granula werden in inaktiver Form gespeichert und bei Nahrungsaufnahme über hormonale Regulation in den Darm abgesondert, wo diese Enzyme durch den duodenalen pH-Wert und den mukosalen Enzymen aktiviert werden (CARO und PALADE 1964).

Physiologie

Unter physiologischen Bedingungen werden die Zymogengranula an der apikalen Membran fusioniert und die inaktiven Enzyme werden über Exozytose in den Pankreasgang freigesetzt. Dieser Prozess ist abhängig von zytosolischen Kalziumsignalen. In Pankreas-Azinus-Zellen sind Flüssigkeits- und Enzymsekretion getrennte Prozesse und folgen dem parasymphatischen cholinergen und hormonellen Input. Unter den Hormonen stimuliert das Cholecystkinin (CCK) die Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse, um große Mengen von Verdauungsenzymen zu sezernieren. Während Chymus in den Dünndarm wandert, setzt CCK die Sekretion aus den Azinuszellen frei. Die Flüssigkeitssekretion wird von Ionenkanälen und Ionenpumpen reguliert und wird vermutlich durch die Öffnung von calciumabhängigen Chloridkanälen in der apikalen Membran ausgelöst. Der Chloridausstrom aus der Zelle befördert den Natriumeinstrom über einen parazellulären Weg in das Lumen. Die Ansammlung von Natrium und Chlorid zieht Wasser osmotisch in das Lumen an und erzeugt einen unidirektionalen Nettoflüssigkeitseinstrom. Das Pankreasgangepithel des Menschen sondert eine alkalische Flüssigkeit ab, die bis zu 140 mg NaHCO_3 enthalten kann. Der erste Schritt bei der HCO_3 -Sekretion ist die Akkumulation von HCO_3 in der Zelle, die durch basolaterale Kanäle, Transporter-ATPasen, angetrieben wird. Diese alkalische Flüssigkeit bewahrt die Verdauungsenzyme in ihrer inaktiven Form und verhindert eine vorzeitige Aktivierung. (Frossard et al. 2008; Whitcomb 2013).

Im Lumen des Pankreasgangs freigesetzte Enzyme werden in den Zwölffingerdarm transportiert und dort durch die membrangebundene Enterokinase aktiviert. Die Enterokinase löst die Aktivierungskaskade durch die Spaltung des Schlüsselenzyms Trypsinogen zu Trypsin aus. Trypsin wiederum ist in der Lage, verschiedene andere Verdauungsenzyme zu aktivieren, die für die ordnungsgemäße Verdauung von Proteinen, Zuckern und Fetten erforderlich sind.

Die Aktivierung von Verdauungsenzymen in der Bauchspeicheldrüse wird auf verschiedene Weise verhindert. Erstens werden einige Verdauungsenzyme als inaktive Enzymvorstufen in den Azinuszellen gespeichert und theoretisch erst nach Sekretion in das Lumen des

Zwölffingerdarms aktiviert. Zweitens bleiben die Granula innerhalb der Azinuszelle physikalisch von den in membrangebundenen Organellen eingeschlossenen lysosomalen Enzymen (Lysosomen) getrennt. Lysosomale Enzyme werden auf Ribosomen, die an raues endoplasmatisches Retikulum gebunden sind, auf die gleiche Weise hergestellt wie Zymogene, sie werden jedoch zusätzlich glykosyliert und phosphoryliert, wenn sie den Golgi-Komplex passieren. Diese zwei Enzymgruppen werden während aller Phasen ihrer Herstellung physikalisch getrennt gehalten. Drittens ermöglicht der sekretorische Pankreas-Trypsin-Inhibitor (PSTI) in den Azinuszellen eine sofortige Hemmung des Trypsins, sollte es in den Azinuszellen aktiviert werden. PSTI wird am gleichen Zellstandort wie die Verdauungsenzyme hergestellt und gelagert. Sollten aktivierte Trypsine in den Blutkreislauf freigesetzt werden, können größere Antiproteasen im Blut theoretisch einige zirkulierende Trypsine deaktivieren (Abbildung 2)(Witt et al. 2007; Algül et al. 2007; Lerch und Gorelick 2013).

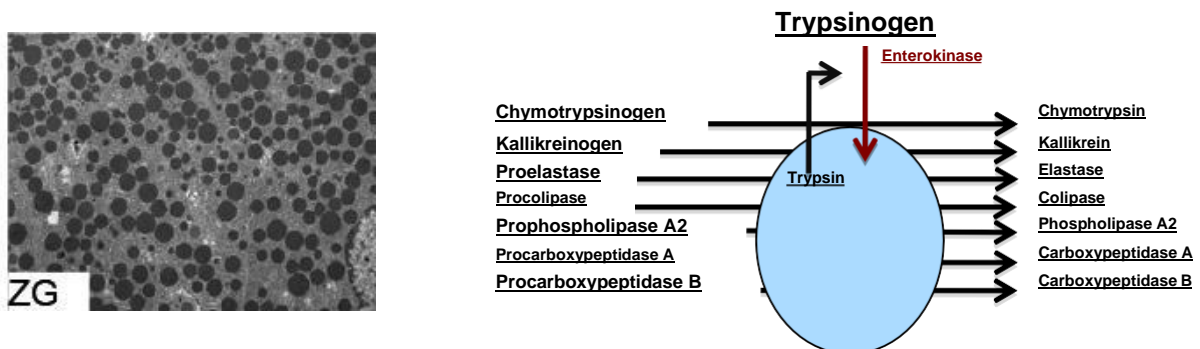


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Darstellung einer Azinuszelle mit zahlreichen Zymogengranula (ZG). Schematische Darstellung der Enzymaktivierungskaskade. (Witt et al. 2007)

Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der AP ist erst wenig verstanden. Als gemeinsame Endstrecke verschiedener Ursachenhypothesen kommt es zur gestörten Sekretion zymogenhaltiger Vesikel aus den Azinuszellen und zu einer vorzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymkaskaden mit Autodigestion und nachfolgender Entzündungsreaktion (Algül et al. 2007; Whitcomb et al. 1996; Whitcomb 2012).

Zahlreiche experimentelle Studien belegen, dass die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin innerhalb der Azinuszelle das auslösende Ereignis darstellt (Abbildung 2). Der angenommene Mechanismus für die Trypsinogenaktivierung in diesen Modellen beinhaltet die frühe Co-Lokalisation von Zymogengranula mit Lysosomen (Sah et al. 2013; Sah und Saluja 2011). Innerhalb dieser Organellen spielt Cathepsin B, ein trypsinähnliches lysosomales Enzym mit einem sauren pH-Optimum, eine zentrale Rolle bei der Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin. Dieses Konzept wird auch als Co-Lokalisierungshypothese bezeichnet. Obwohl weithin akzeptiert, gibt es für diese Theorie keine Beweise (Lerch und Aghdassi 2010). Die Evidenzen sind bisher nur korrelativ. Ein Mangel an Cathepsin B führte jedoch nicht zu einer Verringerung oder Verhinderung der Trypsinaktivierung in Versuchsmodellen (Halangk et al. 2000), was den frühen Verdacht weckte, dass andere Faktoren wie Cathepsin L für die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin in der Azinuszelle kritisch sein könnten. Basierend auf Elektromikroskopiestudien wurde vor mehr als zwei Jahrzehnten eine basolaterale Exozytose als grundlegendes Prinzip angenommen (Lerch et al. 1993). Nach diesem Konzept tritt die Exozytose nicht nur an der apikalen Oberfläche, sondern auch im basolateralen Bereich der Azinuszelle auf. Somit werden aktivierte Pankreasenzyme direkt in den Pankreas-Zwischenraum sekretiert. Wie oder ob diese beiden Prozesse der Co-Lokalisation und der basolateralen Exozytose mit dem Beginn der Entzündung zusammenhängen, ist unklar. Aktivierte Pankreasenzyme lösen nicht nur eine Autodigestion aus, die zu einer Verletzung oder zum Tod von Azinuszellen führt, sondern sie lösen auch die Entzündungsreaktion der Bauchspeicheldrüse aus, die für eine akute Pankreatitis charakteristisch ist.

Die zentrale Rolle aktivierter Verdauungsenzyme beim Ausbruch von Entzündungen in der Bauchspeicheldrüse wurde durch genetische Analysen bestätigt. 1996 beschrieben Whitcomb und Kollegen die Assoziation von Mutationen in Genen, die für das Verdauungsenzym kationisches Trypsinogen (auch als Serinprotease 1 PRSS1 bezeichnet) kodieren und der erblichen Form der Pankreatitis (Whitcomb et al. 1996). Auch Varianten des Mukoviszidose Gens (CFTR), das wahrscheinlich den pH-Wert im Pankreassaft reguliert, scheinen mit der idiopathischen und alkoholischen CP assoziiert zu sein.

Die durch die vorzeitige Aktivierung von Verdauungsenzymen vermittelte Azinuszellschädigungen führen zu einer lokalen Entzündungsreaktion; diese Entzündungsmediatoren gelangen auch in den allgemeinen Kreislauf. Diese Mediatoren spielen eine Schlüsselrolle bei der akuten Pankreatitis und der daraus resultierenden multiplen Organfunktionsstörung oder dem multiplen Organversagen (MOF), welches die

Haupttodesursache bei Patienten mit AP ist. Die Schwere eines AP-Schubs scheint durch das Ausmaß der resultierenden systemischen Entzündungsreaktion bestimmt zu sein. Während eine übermäßige Stimulierung des Immunsystems (hyperinflammatorischer Status, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome) die frühe systemische Komplikation verursacht, trägt die Immunparalyse, auch als kompensatorisches entzündungshemmendes Reaktionssyndrom (CARS = Compensatory Anti-inflammatory Reaction Syndrome) bezeichnet (Freire-Moran et al. 2011), zu den lokalen und septischen Problemen in der späten Phase bei. Obwohl diese Definitionen weitgehend unspezifisch sind, sind sie in klinischen Belangen und Forschungsumgebungen nützlich (Gunjaca et al. 2012) (Abbildung 3).

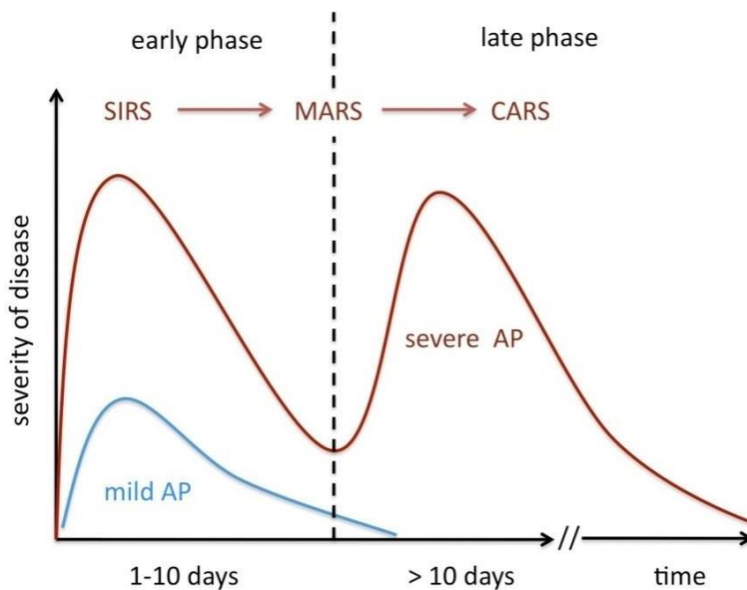


Abbildung 3: Biphasischer Verlauf der akuten Pankreatitis nach Phillip et. al. (Phillip et al. 2014). SIRS: Systemic inflammatory response syndrome; MARS: Mixed antagonist response syndrome; CARS: Compensatory anti-inflammatory response syndrome.

Die genaue Pathophysiologie der schweren AP mit Multiorganversagen ist wenig bekannt. Wissenschaftler haben lange angenommen, dass die schwere AP durch übermäßige Aktivierung von Pankreasenzymen entsteht. Wie bereits erwähnt, wurden bei Patienten mit einer erblichen Form der Pankreatitis vererbte Mutationen in Genen gefunden, die für Verdauungsenzyme kodieren (Whitcomb 2013). Diese Patienten neigen jedoch eher zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis als zu einer schweren AP. In den letzten Jahren wurde angenommen, dass systemische Komplikationen während der AP auf eine unkontrollierte Aktivierung des Immunsystems zurückzuführen sind (Rinderknecht 1988). Assoziationsstudien zur Korrelation von Zytokinen und Chemokinen mit dem AP-

Schweregrad wurden durchgeführt, um Ersatzbiomarker als Prädiktoren für komplizierte AP zu identifizieren. Die Serumspiegel von IL-6 und dem IL-6-abhängigen Akutphasen-Protein C-reaktiven Protein (CRP) erwiesen sich als die zuverlässigsten Prädiktoren für die schwere AP. Interleukin-6 (IL-6) ist nicht nur ein relevanter Prädiktor für den Schweregrad von AP, sondern hat auch einen direkten Einfluss auf den Verlauf dieser Krankheit (Leser et al. 1991). IL-6 reguliert direkt Transkriptionsfaktoren wie NF-kappaB und Stat3, die Schlüsselregulatoren für die Produktion vieler Zytokine / Chemokine sind. IL-6-Signale werden dann über gp130 entweder durch IL-6-Beteiligung von IL-6R oder durch Bindung an lösliches IL-6R (sIL-6R) vermittelt, was als IL-6-Trans-Signalisierung bezeichnet wird. Da IL-6R nur minimal exprimiert wird (hauptsächlich auf Hepatozyten und Leukozyten), erhöht die IL-6-Transsignalisierung die Anzahl der potenziellen IL-6-Zielzellen dramatisch. Diese Rezeptorkomplexe aktivieren die Jak-2kinase, was zur Aktivierung des entzündungsfördernden Transkriptionsfaktors Stat3 führt, der die Entzündung weiter verstärkt, indem er zusätzliche entzündungsfördernde Faktoren hochreguliert. Zytokine und Chemokine im systemischen Kreislauf induzieren eine weitere Sekretion von Akutphasenproteinen in der Leber, aktivieren Komplementfaktoren und Bradykinin-Systeme und erhöhen so die Kapillarpermeabilität, was zu Hypovolämie und Ödemen führt (Sah et al. 2013; Zhang et al. 2013).

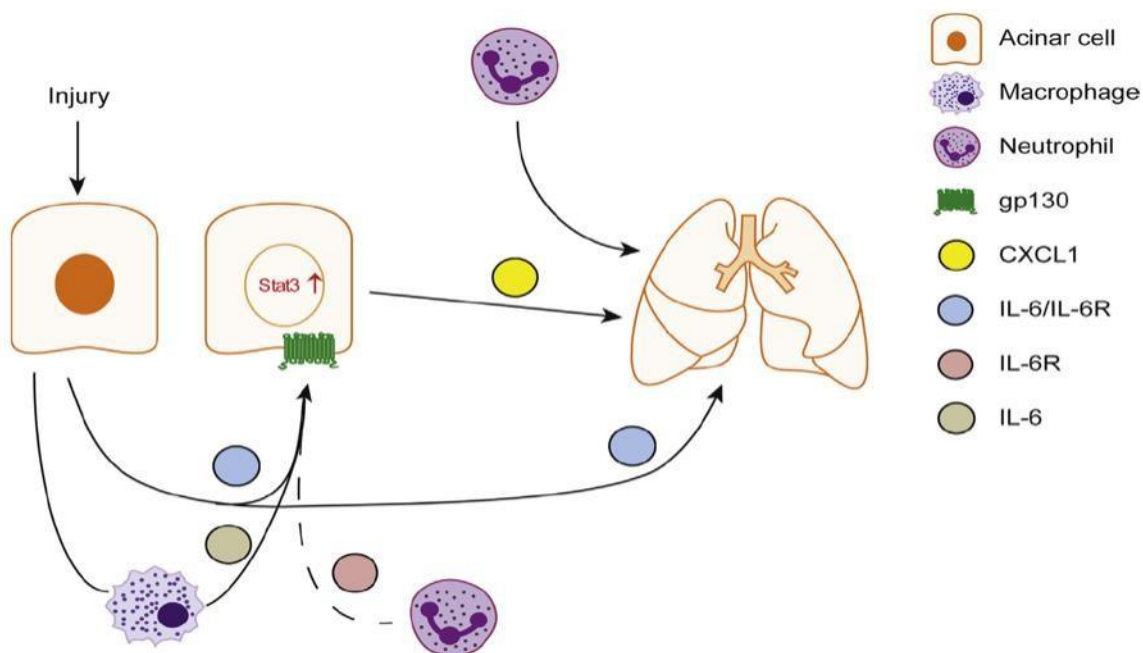


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Interaktion von lokaler Schädigung und der systemischen Komplikation unter Einbezug der verschiedenen Komponenten des Immunsystems; IL-6 (Interleukin 6), CXCL1 (Chemokin), IL-6R (Interleukin 6-Rezeptor), gp130 (Glycoprotein 130). (modifiziert nach 380).

Die Bedeutung von proinflammatorischen Zytokinen bei Pankreatitis wurde in einer kürzlich durchgeführten Studie an 84 Patienten mit AP hervorgehoben, die auf bekannte Polymorphismen in TNF α , Interleukin 1 (IL-1), IL-1-Rezeptorantagonist (IL1RN), IL-6 untersucht wurden und IL-10. Die Studie zeigte, dass der TNF α -238 AG-Genotyp, jedoch nicht der TNF α -308 SNP, mit Organversagen (Schock und / oder Atemversagen) während der AP assoziiert war. Nachfolgende Studien konnten jedoch keine Assoziation dieses SNP mit AP-Anfälligkeit, Ätiologie oder Schweregrad nachweisen (Whitcomb 2013).

1.3. Diagnose, Differentialdiagnose und Klinik

Patienten mit AP haben typischerweise Bauchschmerzen. Begleiterscheinungen sind häufig Übelkeit und Erbrechen. Eine genaue Diagnose ist wichtig, da viele andere Krankheiten mit ähnlichen Symptomen auftreten, einschließlich Choledocholithiasis, akuter Cholangitis, akuter Cholezystitis, Leberabszess, Subphrenium-Abszess und Magen-/Zwölffingerdarmgeschwüren. Die Differentialdiagnose, die ähnliche Symptome aufweist, aber möglicherweise lebensbedrohlich ist, umfasst perforierte Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre, perforierte Gallenblase, Darmischämie, obstruktiver Ileus, rupturiertes Aortenaneurysma, Aortendissektion oder Hinterwandinfarkt.(Algül und Schmid 2009; Whitcomb 2006; Lowenfels et al. 2009).

Die Diagnose eines AP erfordert nach der Atlanta-Klassifikation mindestens zwei der folgenden Kriterien: (1) typische Bauchschmerzen; (2) Erhöhung der Lipase und / oder Amylase im Serum um mindestens das Dreifache der oberen Grenze des Normalbereichs; und (3) charakteristische Befunde bei der Darstellung des Abdomens. Zu den Standardbildgebungsverfahren gehören die transabdominale Sonographie und die Kontrastmittel-Computertomographie (Kontrastmittel-CT). In Fällen, in denen eine Kontraindikation für eine kontrastmittelverstärkte CT besteht, wird häufig die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt.(Huber und Schmid 2011; Banks et al. 2013).

Symptome

Das klinische Leitsymptom der AP sind dumpfe, heftige Oberbauchschmerzen, die gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen können und häufig einer Analgesie mit Opioiden bedürfen(Phillip et al. 2013). Die Intensität und Lokalisation der Schmerzen korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der AP. Begleitende Symptome der AP können Erbrechen,

Darmparalyse, Fieber, „prallelastischer Gummibauch“, Tachykardie, Hypotonie, Angst und Vigilanzstörungen sein(Phillip et al. 2014).

Bei schwerer Pankreatitis kann der Patient aufgrund begrenzter Zwerchfellausschläge infolge von Bauchschmerzen eine Zyanose und eine flache, schnelle Atmung aufweisen. Zusätzlich können Flüssigkeitsansammlungen um die Bauchspeicheldrüse und im Pleuraraum zu einer beeinträchtigten Sauerstoffversorgung führen. Subkutane Nekrose in den Flanken und in der Nabelgegend können als Gray-Turner-Zeichen bzw. als Cullen-Zeichen auftreten.

Laborparameter

- Amylase

Die Messung der Serumamylase ist ein seit langem etablierter und immer noch nützlicher Test. Ein Messwert, der mindestens dreimal größer als die Obergrenze des Normalwerts ist, lässt auf die Diagnose eines AP schließen. Eine leichte Erhöhung der Amylase reicht jedoch für die Diagnose AP nicht aus. Die Amylasekonzentration steigt im Serum im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 12 Stunden nach Auftreten der Symptome an, der Spiegel erreicht nach 12 bis 72 Stunden seinen Höchstwert und kehrt in der Regel innerhalb von 5 Tagen auf normale Werte zurück (Keim et al. 1998). Der Serumamylasespiegel hat keinen klinischen Wert für die Vorhersage und / oder Verfolgung des klinischen Verlaufs von Patienten mit akuter Pankreatitis.

- Lipase

Die Messung der Serumlipase ist ebenfalls ein etablierter Labortest. Ähnlich wie bei der Amylase spricht ein Serumlipasewert, der mindestens dreimal höher als der Normalbereich ist, für die Diagnose einer akuten Pankreatitis. Die Serumlipasekonzentrationen bleiben im Vergleich zu Amylasekonzentrationen im Serum über einen längeren Zeitraum hoch, was gegenüber der Amylasemessung bei Patienten mit prolongiertem Verlauf von Vorteil ist. Normalerweise steigen die Serumlipasespiegel innerhalb von 4 bis 8 Stunden nach Einsetzen der Symptome an, erreichen nach 24 Stunden ihren Höhepunkt und kehren nach 8 bis 14 Tagen auf den Normalwert zurück (Keim et al. 1998). Darüber hinaus ist die Serumlipase spezifischer für die Bauchspeicheldrüse als die Serumamylase. Auch für die Lipase gilt

ähnlich wie für die Amylase: der Serumlipasespiegel hat keinen klinischen Wert für die Vorhersage und Verfolgung des Verlaufs einer akuten Pankreatitis.

- Andere Laborparameter

Zusätzlich zu Serumlipase und / oder Serumamylase sollten ebenfalls Leukozyten, Hämatokrit, Calcium, Natrium, Kalium, Gesamtprotein, Kreatinin, Harnstoff, ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Bilirubin, Serumglucose, Gerinnungsparameter, pH Lactatdehydrogenase (LDH) und C-reaktives Protein bestimmt werden.

Der Unterscheidung der biliären Pankreatitis von anderen Ursachen einer akuten Pankreatitis sollte höchste Priorität eingeräumt werden, da sie wesentlichen Einfluss auf den weiteren Verlauf einnimmt. In der Regel können Laborparameter und bildgebende Verfahren, einschließlich Abdomenultraschall, EUS und MRCP, zur Unterscheidung zwischen biliärer und nicht biliärer Pankreatitis verwendet werden.

Erhöhte biochemische Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und Aminotransferasen (AST, ALT) können auf eine biliäre Pankreatitis hinweisen, müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Fast 15 bis 20% der Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis weisen jedoch normale Leberwerte auf (Kochar et al. 2015). Umgekehrt sind erhöhte Parameter der Cholestase und der Aminotransferasen nicht spezifisch für eine biliäre Pankreatitis und können durch viele andere Krankheiten verursacht werden. Klinisch sollten daher eine biliäre Ätiologie nicht unbedingt nur auf der Grundlage von Leberwerten ein- oder ausgeschlossen werden (Kochar et al. 2015).

Bildgebung

Die Bildgebung des Abdomens spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung und Behandlung des Patienten mit Verdacht auf AP. Darüber hinaus kann es helfen, die Ätiologie zu klären und Komplikationen zu bewerten, die sich im Verlauf der Krankheit entwickeln können. Eine nicht-invasive Bildgebung ist besonders bei kritisch kranken Patienten erforderlich. Der Abdominalultraschall ist ein weit verbreitetes nicht-invasives diagnostisches Instrument bei Patienten mit akuten Bauchschmerzen (Kozarek 2001). Bei der Mehrzahl der Patienten ist die Ultraschalluntersuchung des Abdomens jedoch aufgrund des Meteorismus oder Fettleibigkeit

von begrenztem Wert. Die kontrastmittelverstärkte CT ist die am häufigsten verwendete bildgebende Methode zur Diagnose von AP, zur Bestimmung der Ätiologie und zur Beurteilung von Komplikationen. Die kontrastmittelverstärkte CT ist weit verbreitet und die Untersuchungszeit ist im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) sehr kurz. Eine kontrastmittelverstärkte CT ist auch bei kritisch kranken Patienten möglich. Bei Patienten mit einer Kontraindikation für eine kontrastmittelverstärkte CT ist die Magnetresonanztomographie eine hervorragende Alternative.

1.4. Management und Therapie

In den meisten Fällen einer akuten Pankreatitis ist eine stationäre Therapie nicht erforderlich, eine ambulante Betreuung der Patienten ist in aller Regel ausreichend. Eine stationäre Aufnahme mit engmaschigem Monitoring der Vitalparameter und regelmäßiger Evaluation der Erkrankungsschwere ist bei einem zu erwartenden moderaten oder schweren Verlauf der AP erforderlich. Die große Schwierigkeit besteht daher darin, die schweren Verlaufsformen von den milden zu unterscheiden. Dies gelingt nach wie vor nicht mit großer Sicherheit. Allerdings gibt es mehrere klinische Parameter, die bei der Identifikation solcher Patienten helfen, die ein großes Risiko aufweisen, eine schwere Pankreatitis zu entwickeln. Neben patientenbezogenen Faktoren gibt es klinisch-chemische Laborparameter, aber auch sogenannte Scores, die als Entscheidungshilfe dienlich sind.

Zu den patientenbezogenen und laborchemischen Risikofaktoren für eine prognostisch schwere Pankreatitis gehören(Lankisch et al. 2015; Phillip et al. 2013; Weiss et al. 2019):

PROGNOSTISCH UNGÜNSTIG	PROGNOSTISCH GÜNSTIG
PATIENTENALTER > 55 JAHRE UND EIN BODY-MASS-INDEX (BMI) > 30; [13,103,165]	
SERUM-HARNSTOFF (> 25 MG/DL) BEI AUFNAHME UND/ODER EIN ANSTIEG WÄHREND DER ERST 24 STUNDEN	

ERHÖHTER CRP-WERT (> 150 MG/L) SIRS-KRITERIEN HYPOKALZÄMIE; [4,37,165,166]	
	EIN NORMALER HÄMATOKRIT (< 44%) NORMOGLYKÄMIE

Tabelle 2: Patientenbezogene und laborchemische Risikofaktoren für eine prognostisch schwere Pankreatitis

Scoring-Systeme

Aus der Intensivmedizin bekannte Scoring-Systeme fanden über die letzten Jahre eine zunehmende Verwendung. Diese Scoring-Systeme lassen durchaus relevante prognostische Aussagen zu, sind unterschiedlich komplex und unterscheiden sich im Profil ihrer Vor- und Nachteile (Phillip et al. 2014).

Der sogenannte HAPS-Score (Harmless Acute Pancreatitis Score) aus der Lüneburger Schule Paul Lankischs ist hingegen ein sehr einfacher und nützlicher Score, der aus drei einfach zu bestimmenden Parametern ermittelt wird:

- Keine peritonealen Reizzeichen wie Loslassschmerz oder Abwehrspannung
- Normaler Hämatokrit (< 43% für Männer bzw. < 39,6% für Frauen)
- Serum-Kreatinin normal (< 2 mg/dL)

Ein positiver HAPS, bei dem alle drei Parameter zum Aufnahmezeitpunkt zutreffen, sagt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (PPW: 98-98,7%) einen harmlosen Verlauf der AP voraus (Lankisch et al. 2009; Oskarsson et al. 2011).

Der BISAP-Score (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) wurde in einer großen Studien aus 18000 Patienten in 177 Krankenhäusern ermittelt und validiert, um Patienten mit einem schweren Verlauf der Pankreatitis möglichst früh und mit einfachen Mitteln zu identifizieren (Wu et al. 2008). Die folgenden fünf Parameter haben sich dabei als hoch prädiktiv für die Schwere des Verlaufs erwiesen:

- B: Harnstoff-Stickstoff (BUN, Blood Urea Nitrogen) > 25 mg/dl
- I: Mentaler Status eingeschränkt (Glasgow Coma Scale < 15)
- S: SIRS (nach den o.g. SIRS-Kriterien)

- A: Alter über 60 Jahre
- P: Pleuraerguss

Für jeden zutreffenden Parameter wird 1 Punkt vergeben. Die Mortalität ist von der Summe der Punkte abhängig und beträgt bei 0 Punkten 0.1-0.2%. Bei einem Patient mit 5 Punkte ist mit einer Mortalität von 22,5-26,7% zu rechnen(Wu et al. 2008). Ein BISAP-Score ≥ 3 ist ein Prädiktor für einen schweren Verlauf der AP mit einer Sensitivität von 83% und einem PPW von 76,9%(Wu et al. 2008; Bone et al. 1992; Cho et al. 2013).

Der aus der Glasgower Schule ermittelte Ranson-Score ist einer der ältesten Scores zur Prognoseabschätzung einer AP. Er setzt sich zusammen aus den in Tabelle 3 aufgeführten Parametern zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 48 Stunden(Ranson et al. 1974). Jeder Parameter ist mit Punkten versehen und ermöglicht daher die Ermittlung eines Gesamtpunktwertes. Bei ≥ 3 Ranson-Punkten ist mit einer hohen Sensitivität (83,9%) und Spezifität (78%) von einer schweren Pankreatitis auszugehen. Eine endgültige Prognoseabschätzung ist aber erst 48 Stunden nach Aufnahme möglich(Khanna et al. 2013; Yeung et al. 2006).

Bei Aufnahme	Nach 48 Stunden
Alter > 55 Jahre	Volumendefizit > 6L
Leukozyten > 16 G/L	Harnstoff-Stickstoff-Anstieg um > 5 mg/dL
ASAT > 255 U/L	Basendefizit > 4 mmol/L
LDH > 350 U/L	PaO ₂ < 60 mmHg
Blutzucker > 200 mg/dL	Serum-Kalzium < 2 mmol/L
	Hämatokrit-Abfall um > 10%

Punktwert	Mortalität
0–2 Punkte	< 1 %
3–4 Punkte	15 %
5–6 Punkte	40 %
Punktwert	Mortalität
0–2 Punkte	< 1 %

ASAT: Aspartat-Aminotransferase; LDH: Lactatdehydrogenase; PaO₂:

Tabelle 3:Ranson-Kriterien zur Prognoseeinschätzung einer AP nach Ranson et. al. (Ranson et al. 1974)

Ein allgemein in der Intensivmedizin eingesetzter, aber auch für die akute Pankreatitis validierter Score ist der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), der 12 Akutparameter mit Punkten für das Patientenalter und bestehenden Vorerkrankungen verrechnet (Lankisch et al. 2002b). Mit einem schweren Verlauf der AP ist ab einem Wert von 8 APACHE-II-Punkten zu rechnen. Die Sensitivität beträgt 65-83%, die Spezifität 77-91%, der positiv prädiktive Wert (PPW) 23-69% und der negativ prädiktive Wert (NPW) 86-99% (Gravante et al. 2009; Yeung et al. 2006). Dieser relativ komplexe Score liefert wie der Ranson-Score erst frühestens nach 48 Stunden eine ausreichende Prognose für den Verlauf und limitiert daher den Nutzen in der frühen Phase der Pankreatitis (Huber und Schmid 2011; Lankisch et al. 2015; Whitcomb 2006; Basit et al. 2020).

Prognostisch ungünstig

Ranson-Score ≥ 3 ,

BISAP-Score ≥ 3 ,

APACHE-II-Score ≥ 8 oder eine vermuteter Organschaden

Tabelle 4:Ranson-Score und seine prognostische Aussagekraft(Basit et al. 2020)

Trotz intensiver Forschung gibt es bisher noch keine pharmakologische Therapie der AP (Pezzilli 2009). Deshalb sind supportive Maßnahmen und ein optimales Management der lokalen und systemischen Komplikationen die Eckpfeiler einer erfolgreichen Behandlung der AP.

Die Therapie der akuten Pankreatitis ist im Wesentlichen symptomatisch und ergibt sich auf der Grundlage pathophysiologischer Erkenntnisse. Eine kausale Therapie ist im aller Regel nur bei der biliären Pankreatitis gegeben. Ein im Gallengang impakterter Stein als Ursache der AP kann durch eine ERC (Endoskopisch retrograde Cholangiographie) entfernt werden und damit einer ursächlichen Therapie zugeführt werden. Und dennoch gibt es keine eindeutigen Empfehlungen darüber, wann und bei welchen Patienten eine ERC durchgeführt werden sollte. Unbestritten ist die Notfall-ERCP innerhalb von 24 Stunden, wenn eine biliäre Pankreatitis mit einer Cholangitis einhergeht. Ein Bilirubinwert von > 5 mg/dl, erhöhte Cholestaseparameter und Lebertransaminasenerhöhung sind eine unbedingte Indikation zur ERC. Eine biliäre Pankreatitis mit Nachweis eines Konkrements im Ductus Hepatocholedochus, aber ohne Hinweise auf eine Cholangitis muss nicht einer Notfall-ERC

zugeführt werden, in weniger erfahrenen endoskopischen Zentren allzumal (Neoptolemos et al. 1988; Phillip et al. 2014; Sarr 2013; White et al. 1976; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines ab 2013; Fölsch et al. 1997). Diese Zusammenhänge hatte gerade die Fölsch-Studie aufgezeigt (Fölsch et al. 1997).

Typischerweise benötigen Patienten mit einer akuten Pankreatitis eine ausgeprägte Flüssigkeitszufuhr. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es im Zuge des SIRS und der Freisetzung von Zytokinen/Chemokinen zu einem Capillaryleak-Syndrom kommt, in dessen Folge ein intravasaler Flüssigkeitsverlust durch Extravasation ins Interstitium eintritt. Ein erhöhter Anteil des korpuskulären Blutanteils, gemessen am Hämatokrit, ist dann die Folge. Eine frühe adäquate Volumensubstitution verbessert wie in vielen Studien gezeigt die Prognose der AP (Fisher und Gardner 2012; Trikudanathan et al. 2012). Umstritten ist nach wie vor die Menge der Flüssigkeitssubstitution und die Methode der Flüssigkeitssteuerung. Generell gilt, dass die Flüssigkeitssubstitution dem klinischen Zustand, dem Alter, dem Gewicht und an bestehende renale und kardiale Vorerkrankungen des Patienten angepasst werden sollte (Haydock et al. 2013). Neuere Studien beschreiben ein gutes intensivmedizinisches Monitoring mittels PICCO (Puls Contour Cardiac Output) (Huber und Schmid 2011). Ringer-Laktatlösungen sind isotonischen Kochsalzlösungen wahrscheinlich überlegen (Wu et al. 2011).

Entgegen veralteter Überzeugungen von opioidinduzierten Papillenspasmen ist ein restriktiver Einsatz von Opioiden zur Analgesie der AP längst überholt. Ähnlich unbewiesen ist der Einsatz von Lokalanästhetika wie Novocain oder Procain, wenngleich deren Einsatz weit verbreitet ist (Banks und Freeman 2006; Basurto Ona et al. 2013; Thompson 2001; Pezzilli et al. 2007). Eine schmerzadaptierte Analgesie nach dem WHO-Stufenschema ist daher durchzuführen. Während die milde AP oft mit nichtopioiden Analgetika abgedeckt werden kann, ist bei schwereren Verläufen eine parenterale Analgesie mit starken Opioiden erforderlich (Pezzilli et al. 2007).

Auch die strikte Nahrungsrestriktion ist überaltert. Heute wird eine frühzeitige orale, wenn nicht toleriert, dann eine naso-gastrale/-jejunale Ernährung empfohlen. Sie führt zur Reduktion von systemischen und pankreatischen Infektionen, Krankenhausverweildauer und Mortalität (Li et al. 2013; Yi et al. 2012). Sehr wahrscheinlich begünstigt dies die Integrität der mukosalen Barriere und verhindert die bakterielle Translokation, die durchaus zu einer bakteriellen Superinfektion von Nekrosen führen kann (Banks und Freeman 2006; Derveniz et al. 2003; Ammori et al. 2003; Rahman et al. 2003). Der Einsatz von Antibiotika ist weiterhin

umstritten. Die prospektiv randomisierten Studien hierzu haben alle Schwächen in der Konzeption. Entweder sind zu gesunde Patienten mit AP eingeschlossen worden oder der Zeitpunkt des Einsatzes von Antibiotika ist nicht homogen (Bassi et al. 2003; Jiang et al. 2012; Sharma und Howden 2001; Villatoro et al. 2010; Wittau et al. 2011). Grundsätzlich gilt nach Metaanalysen, dass bei schwerer akuter Pankreatitis der prophylaktische Einsatz durchaus erwogen werden kann, wenngleich auch hierfür keine Evidenzen Grad A bestehen. Unbestritten ist der Einsatz von Antibiotika bei superinfizierten Nekrosen (Ferrer et al. 2014). Der Einsatz von Probiotika hingegen ist nach der PROPATRIA Studie obsolet (Besselink et al. 2008).

1.5. Komplikation der akuten Pankreatitis

Die Komplikationen der akuten Pankreatitis ergeben sich aus den pathophysiologischen Grundlagen der lokalen und systemischen Entzündung. Der Übersicht halber sind diese in der folgenden Tabelle dargestellt (Weiss et al. 2019; Whitcomb 2006; Wolfgang Huber, Roland M. Schmid; Banks et al. 2013; Lee et al. 1992; Phillip et al. 2011):

Komplikationen	Ursachen
Lokal	
Intrapankreatisch Nekrosen, Abszesse, Pseudozysten mit/ohne Infektion	Grunderkrankung
Extrapankreatisch Lokale Stenose der benachbarten Hohlgane (Ductus choledochus, Duodenum und Kolon)	Pankreaskopfschwellung bei interstitieller, Kopfnekrosen bei nekrotisierender Pankreatitis
Oberer Gastrointestinaltrakt Gastrointestinale Blutung	Alkoholische Gastritis; Mallory-Weiss- Syndrom; peptische Ulzera, intrapancreatische Blutung; Ösophagusvarizen als Folge von Milzvenen-/Pfortaderthrombosen
Dünndarm Paralytischer Ileus, sehr selten Dünndarminfarkte	Ileus bei nekrotisierender Pankreatitis nahezu obligat, Folge der Grunderkrankung; Dünndarminfarkte, Folge der peripankreatischen Nekroseprozesse
Milzbeteiligung Milzruptur (lebensbedrohliche Blutung) ^[SEP] Arrosion der Milzgefäße (lebensbedrohliche Blutung) Milzinfarkt/-hämatom (zusätzliche Schmerzsymptomatik) Milzvenenthrombose, eventuell Ösophagusvarizenausbildung/ -blutung	Übergreifen der Pankreatitis auf die benachbarten Gefäße und durch Vordringen von Pankreaspseudozysten in die Milzregion oder in die Milz selbst
Systemisch	
Schock	Intravasaler Volumenmangel, eventuell freiwerdende toxische Substanzen
Respiratorische Insuffizienz	Hypoventilation, bedingt durch schmerzhafte Abwehrspannung des Abdomens und/oder Pleuraergüsse; wahrscheinlich auch Freisetzung ^[SEP] von toxischen Substanzen. Eine Störung des Surfactant der Lunge durch Phospholipase A wird diskutiert. Hierdurch Entstehung von Lysolecithin und Fettsäuren, die zu einer weiteren Zerstörung der Lungenoberfläche führen können
Nierenversagen	Schock: Hypovolämie; eventuell toxische Substanzen
Kardiale Komplikationen	Infarkttypische EKG-Veränderungen bei bis zu ^[SEP] 50 Prozent der Patienten. Seltener Perikardergüsse, die zur Herzbeuteltamponade führen können, Ursache unklar
Pankreatische Enzephalopathie	Ursache unklar, frühere Häufigkeitsangaben wahrscheinlich auf Atropinpsychosen zurückzuführen, da früher hohe Dosen von Atropin zur Enzymsekretionshemmung empfohlen wurden

Tabelle 5: Komplikationen der akuten Pankreatitis

Besonders das Management der pankreatischen Nekrosen hat sich in den letzten Jahren, v.a. dank der Studien aus der Dutch Pancreatitis Study Group, grundlegend geändert. Die aus den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts bekannte, offene chirurgische Nekrosektomie ist mittlerweile obsolet. Heute werden Nekrosen minimal invasiv, entweder transgastrisch unter Einsatz von sogenannten self-expanding-metalstents (SEMS) oder video-assistiert von

retroperitoneal (VARD), ausgeräumt. Auch der Zeitpunkt der Nekrosektomie hat sich geändert (van Santvoort et al. 2010b; van Santvoort et al. 2010a; Hollemans et al. 2019). Hat man früher bereits zum Beginn (früher als 4 Wochen) der Entzündung eine Ausräumung des abgestorbenen Gewebes vorgenommen, so gilt heute eher die Strategie des Abwartens, bis sich diese Nekrosen abgekapselt haben. Solche abgekapselten Nekrosen nennt man heute nach der Revision der Atlanta Kriterien von 2013 Walled-off Nekrosen (Banks et al. 2013). Daher hat sich gerade für die Nekrosen ein Algorithmus entwickelt, der Klinikern als Leitfaden sehr dienlich ist.

Und dennoch gibt es für viele Komplikationen der AP keine richtigen Empfehlungen. Eine seltene, aber akut letal ausgehende Komplikation ist die Pseudoaneurysmablutung aus den benachbarten arteriellen Gefäßen, v.a. aus der A. lienalis. Unter einem Pseudoaneurysma versteht man in diesem Zusammenhang die entzündliche Ausweitung und Ausdünnung der arteriellen Gefäße. Diese „Aussackungen“ können so dünn sein, dass eine akute arterielle Blutung droht. Am häufigsten befallen ist die A. lienalis, die entlang der Bauchspeicheldrüse verläuft.

Der Blutkreislauf des Pankreas

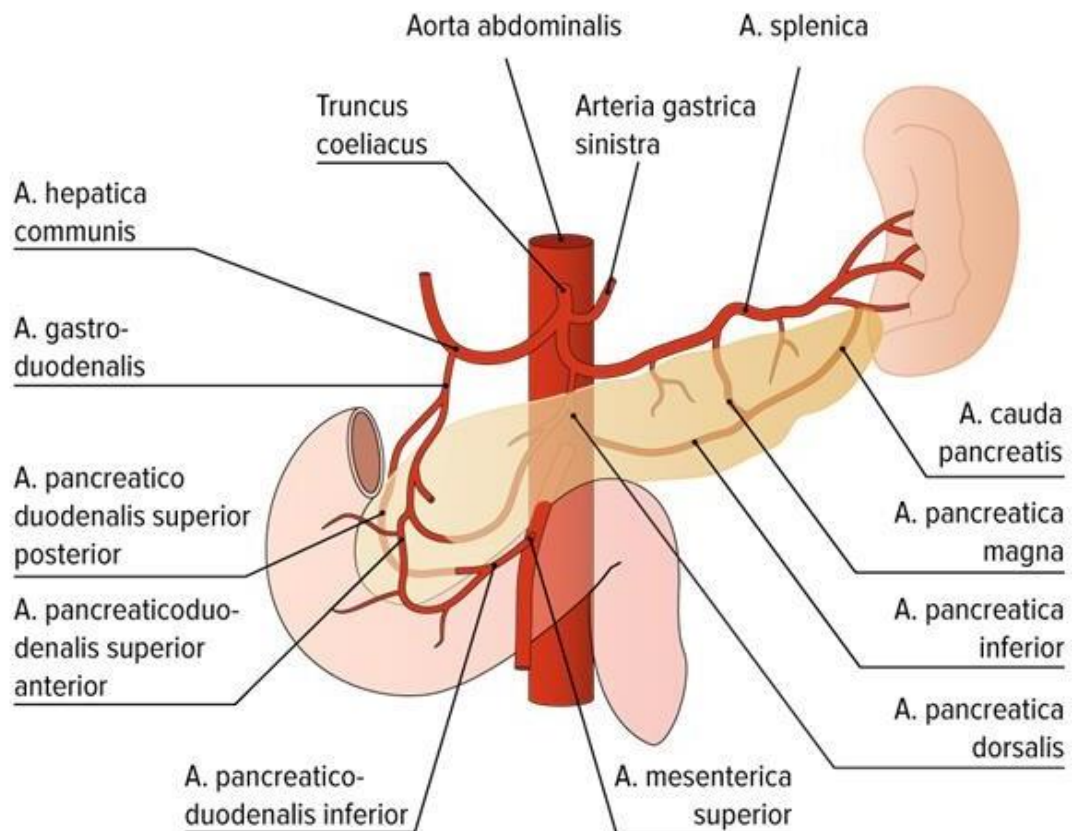


Abbildung 5: Blutkreislauf des Pankreas nach <https://www.medizin-kompakt.de/truncus-coeliacus>

Gerade für diese Komplikation gibt es außer unizentrischen, eher Einzelfall-bezogenen Berichten keine Erkenntnisse zur Häufigkeit und zum Management.

2. Fragestellung und Motivation

Arterielle Blutungen aus den benachbarten Gefäßen der Bauchspeicheldrüse im Zuge einer akuten Pankreatitis systematisch in einer retrospektiven unizentrischen Studie zu erfassen, war der Inhalt dieser vorgelegten Studie im Rahmen einer Doktorarbeit. Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität ist ein supramaximal versorgendes Krankenhaus mit langjähriger Expertise im Bereich der Pankreaserkrankungen. Daher bestand das Ziel darin, alle Patienten mit einem Schub einer akuten Pankreatitis retrospektiv zu erfassen und die Inzidenz arterieller Blutungen zu dokumentieren. Dazu war eine enge Kooperation mit dem Institut für interventionelle Radiologie notwendig. Dieses Institut ist für die Behandlung solcher Komplikationen verantwortlich. In seltenen Fällen werden solche Patienten auch chirurgisch versorgt. Auch solche Fälle wurden in die Dokumentation aufgenommen. Das Ziel dieser Arbeit war die Inzidenzbestimmung dieser Komplikation im Kollektiv am Klinikum rechts der Isar. Gleichzeitig beabsichtigen die Verantwortlichen dieser Studie die Identifikation wichtiger Risikofaktoren. Schließlich sollte aus diesen Erkenntnissen ein Algorithmus zur Behandlung dieser Komplikationen auf der Grundlage der Kohortenanalyse erstellt werden.

3. Material und Methoden

3.1. Ethische Grundlage

Die Studie wurde durch ein positives Votum der Ethikkommission an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt und durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten lag in allen Fällen vor.

3.2. Patientenkollektiv

Es wurde die klinikinterne Datenbank genutzt, um Patienten mit dem Diagnoseschlüssel nach der internationalen Krankheitsklassifikation (ICD) – 10 K85 und K86 zu identifizieren. Die Codes K85 und K86 stehen jeweils für folgende Diagnosen:

K85.00-K85.91

K85.00	Idiopathische akute Pankreatitis: Ohne Angabe einer Organkomplikation
	Idiopathische akute Pankreatitis
K85.01	Idiopathische akute Pankreatitis: Mit Organkomplikation
	Idiopathische akute Pankreatitis mit Organkomplikation
K85.10	Biliäre akute Pankreatitis: Ohne Angabe einer Organkomplikation
	Biliäre akute Pankreatitis
	Biliäre Pankreaskopfpankreatitis
	Gallenstein-Pankreatitis
K85.11	Biliäre akute Pankreatitis: Mit Organkomplikation
	Biliäre akute Pankreatitis mit Organkomplikation
K85.20	Alkoholinduzierte akute Pankreatitis: Ohne Angabe einer Organkomplikation
	Alkoholinduzierte akute Pankreatitis
	Alkoholinduzierte Pankreatitis
K85.21	Alkoholinduzierte akute Pankreatitis: Mit Organkomplikation
	Alkoholinduzierte Pankreasnekrose
	Alkoholinduzierte Pankreatitis mit Organkomplikation
K85.30	Medikamenten-induzierte akute Pankreatitis: Ohne Angabe einer Organkomplikation
	Medikamenteninduzierte akute Pankreatitis
	Medikamenteninduzierte Pankreatitis
K85.31	Medikamenten-induzierte akute Pankreatitis: Mit Organkomplikation
	Medikamenteninduzierte Pankreatitis mit Organmanifestation
K85.80	Sonstige akute Pankreatitis: Ohne Angabe einer Organkomplikation
K85.81	Sonstige akute Pankreatitis: Mit Organkomplikation
K85.90	Akute Pankreatitis, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer Organkomplikation
	Akute interstitielle Pankreatitis
	Akute ödematöse Pankreatitis
	Akute Pankreasentzündung
	Akute Pankreasinfektion
	Akute Pankreatitis
	Akute Pankreatitis anulare
	Akute rezidivierende Pankreatitis
	Bauchspeicheldrüsenentzündung
	Pankreasentzündung
	Pankreaskopfpankreatitis
	Pankreatitis
	Subakute Pankreatitis
K85.91	Akute Pankreatitis, nicht näher bezeichnet: Mit Organkomplikation
	Akute hämorrhagische Pankreatitis
	Akute nekrotisierende Pankreatitis
	Akute Pankreaseiterung
	Akute Pankreasnekrose
	Eitrige Pankreasnekrose
	Eitrige Pankreatitis
	Gangränöse Pankreatitis
	Hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis
	Hämorrhagische Pankreasnekrose
	Hämorrhagische Pankreatitis
	Infektiöse Pankreasnekrose
	Nekrotisierende Pankreatitis
	Pankreasabszess
	Pankreasgangabszess
	Pankreasgangrän

Tabelle 6: Internationale Krankheitsklassifikation (ICD) – 10 K85

K86.0-K86.9

K86.0	Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
	Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
	Alkoholische Pankreasschädigung
	Alkoholtoxische Pankreasinsuffizienz
	Alkoholtoxische Pankreatopathie
K86.1	Sonstige chronische Pankreatitis
	Chronisch-rezidivierende Pankreatitis
	Chronische fibröse Pankreatitis
	Chronische infektiöse Pankreatitis
	Chronische interstitielle Pankreatitis
	Chronische Pankreatitis
	Chronische rekurrende Pankreatitis
	Chronische zystische Pankreatitis
	Kalzifizierende Pankreatitis
	Rezidivierende Pankreatitis
K86.2	Pankreaszyste
	Pankreasgangzyste
	Pankreaszyste
	Peripankreatische Zyste
	Zystische Pankreaskrankheit
K86.3	Pseudozyste des Pankreas
	Pankreaspseudozyste
K86.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Pankreas
	Achyliapancreatica
	Aseptische Pankreasnekrose
	Atrophie des Ductus pancreaticus
	Dilatation des Ductus pancreaticus
	Endokrine Pankreasinsuffizienz
	Erworbene Pankreasdeformität
	Exkretorische Pankreasinsuffizienz
	Exokrine Pankreasinsuffizienz
	Infantilismus pancreaticus
	Lipocaicmangel
	Nichttraumatische Pankreasruptur
	Obstruktion des Ductus pancreaticus
	Pankreasachylie
	Pankreasatrophie
	Pankreasblutung
	Pankreasdegeneration
	Pankreasfettgewebsnekrose
	Pankreasfibrose
	Pankreasfistel
	Pankreashämorrhagie
	Pankreasinsuffizienz
	Pankreaskalzifikation
	Pankreasnekrose
	Pankreasparenchymunterfunktion
	Pankreassklerose
	Pankreasstauung
	Pankreasstein
	Pankreasüberfunktion
	Pankreaszirrhose
	Pankreatikoduodenale Fistel
	Pankreatischer Infantilismus
	Pankreatischer Zwergwuchs
	Pankreolithiasis
	Stein im Bauchspeicheldrüsengang
	Stein im Ductus pancreaticus
	Stein im Pankreasgang
	Störung der exokrinen Pankreasfunktion
	Totale Pankreasinsuffizienz
	Verminderte Funktion des Pankreasparenchyms
	Verschluss des Ductus pancreaticus

K86.9	Krankheit des Pankreas, nicht näher bezeichnet
	Krankheit der Bauchspeicheldrüse
	Pankreaskrankheit
	Pankreasschädigung
	Pankreatopathie

Tabelle 7: Internationale Krankheitsklassifikation (ICD) – 10 K86

Der Untersuchungszeitraum umfasste die Spanne vom Januar 2002 bis Dezember 2012. Auch für diesen Zeitraum wurden alle Patienten im Klinikum rechts der Isar untersucht, die einer transarteriellen Embolisation (TAE) unterzogen wurden. Die jeweiligen Datenbanken wurden aufeinander abgeglichen, um die Patienten zu identifizieren, die zum einen eine K85 bzw. K86 Diagnose hatten und gleichzeitig eine TAE bekamen.

In dem oben angegebenen Zeitraum wurden 7382 Fälle einer Pankreatitis bei 3421 Patienten dokumentiert. Diese Zahlen belegen auch, dass ein Teil der Patienten mit mehreren Schüben im klinikinternen System erfasst wurden.

Ein vollständiger Datensatz (abzüglich der Fälle, die aufgrund von Datenschutzrichtlinien nicht aufgenommen werden konnten) lag in 4529 Fällen vor, was einem Prozentsatz von 61 entspricht.

Dabei unterteilten sich diese Patientenfälle in 1302 Patienten mit akuter Pankreatitis (AP) und 2119 Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP).

Eine graphische Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs findet sich in der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 6).

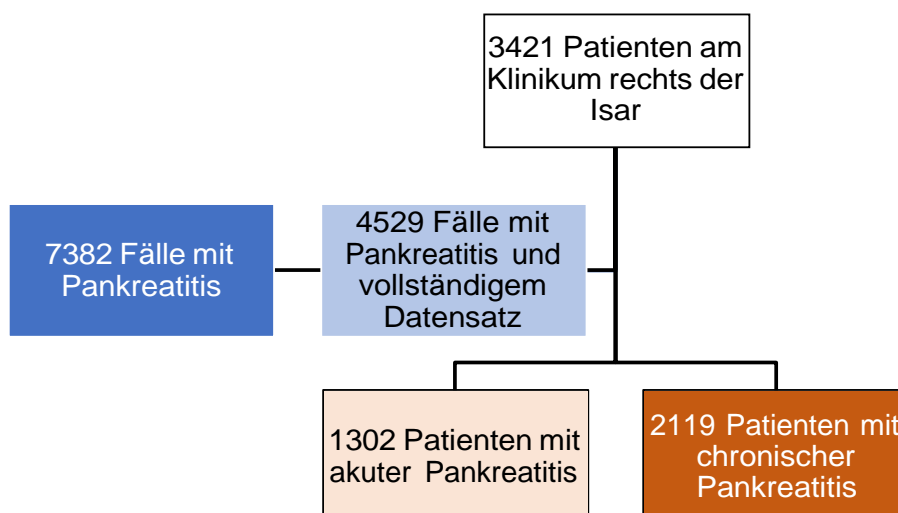


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraum Januar 2002 bis Dezember 2012

3.3. Statistische Auswertung

Alle statistischen Untersuchungen erfolgten unter Zuhilfenahme des IBM SPSS Statistic 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Die Parameter der Datenbank wurden in einem Arbeitsblatt einer Excel Tabelle gespeichert. Diese Dateien wurden zur Auswertung in das SPSS Statistikprogramm übertragen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Macintosh (Version 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Daten wurden zunächst deskriptiv untersucht und auf fehlerhafte Eingaben, Extremwerte sowie Ausreißer geprüft.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für quantitative Merkmale der arithmetische Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum bei Vorliegen einer Normalverteilung ausgewertet. Für schiefe Verteilungen, also nicht normalverteilte Merkmale wurde der Median, sowie analog zum Median die Quartile angegeben.

Der Vergleich von Mittelwerten bei normalverteilten Variablen wurde mittels des T-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Merkmalen wurde bei unabhängigen Stichproben der U-Test nach Mann-Whitney herangezogen.

Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanz-Niveau von 5% bei 2-seitiger Überprüfung angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Wie bereits oben unter 3.2 erwähnt sind nach der Recherche 3421 Patienten mit der ICD-10 Diagnose K85 und K86 identifiziert worden. Nach „Matching“ dieser Patienten mit der TAE (transarterielle Embolisation) -Datenbank der interventionellen Radiologie wurden insgesamt 14 Patienten mit einer Pankreatitis und einer dokumentierten Intervention zur Blutstillung bei akuter Pankreatitis identifiziert.

Die Charakteristika dieser Patienten sind in

Tabelle 8 dargestellt:

Parameter	Median	Spannweite (Range)	Interquartilsabstand (IQR)
Geschlecht (Männlich/Weiblich)	10/4		
Alter in Jahren	60	40-77	52-69
Körpergewicht, kg	87	60-120	74-105
Körpergröße, cm	180	150-184	159-181
Body Mass Index, BMI; kg/m²	27,8	22,9-32,8	23,4-32,5
Klinikumaufenthalt in Tagen	39	3-368	13-131
Intensivstationsaufenthalt in Tagen	11	0-368	1-37
Zeitpunkt vom Beginn der AP zur Blutung in Tagen	42	4-213	17-104
Zeitpunkt vom Beginn der CP zur Blutung in Tagen	60		

Tabelle 8: Patientencharakteristika; Legende: AP = akute Pankreatitis, CP = chronische Pankreatitis

Das Körpergewicht, die Größe und der BMI-Wert waren nur für 50 % der Patienten (7/14) verfügbar.

Zwischen den so erfassten Patienten mit einer intraabdominellen Blutung (Median 60 Jahre, Spannweite (Range) 40-77 Jahre, Interquartilsabstand (eng. IQR) 52-69 Jahr) und den

anderen ohne diese Komplikation (Median 58 Jahre, Spannweite (Range) 12-94 Jahre, IQR 47-68) bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0.379$) in Bezug auf das Alter.

Von den 14 Patienten mit einer intraabdominellen Blutung (IAB) hatten 11 eine akute, einer eine chronische ($n = 1$) und zwei einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis ($n = 2$). Von den 11 Patienten mit einer AP und einer IAB hatten 10 den ersten Schub dieser Erkrankung (10/11 entspricht 91 %). 8 der 11 Patienten mit AP entwickelten eine nekrotisierende Pankreatitis (8/11 entspricht 73 %). Die Ursache der AP ist in der folgenden Tabelle (Tabelle 9) dargestellt:

Ätiologie	Häufigkeit
	n / %
Alkoholisch	3 (27 %)
Biliär	3 (27 %)
Post-ERCP	2 (18 %)
Idiopathisch	2 (18 %)
Pancreas divisum	1 (9 %)

Tabelle 9: Ätiologie der Patienten mit AP und IAB

Neun ($n = 9$) aller Patienten mit Pankreatitis und IAP wurden intensivmedizinisch behandelt (9/14; 64 %). In 43 % der Fälle waren eine maschinelle Beatmung notwendig (6/14), 36 % benötigten zur Kreislaufunterstützung Katecholamine (5/14) und ebenso 36 % dieser Patienten entwickelten nach den Leitlinien des Acute Kidney Injury Networks eine akutes Nierenversagen (ANV) (5/14). Vier ($n = 4$) dieser Patienten mit dem ANV mussten sich einer Dialyse unterziehen (Mehta et al. 2007).

4.2. Zeitpunkt der Blutung bei Pankreatitis

Im Median dauerte es vom Zeitpunkt des Schmerzbeginns bis zur Arrosionsblutung 42 Tage (Spannweite 4 – 213; IQR 17 – 104). Bei zwei Patienten mit einem akuten Schub einer CP dauerte es zwischen dem Schmerzbeginn und der Blutungskomplikation gerade mal 5 bzw. 14 Tage. Der Patient mit einer Erstdiagnose einer CP ohne einen akuten Schub entwickelte nach 60 Monaten eine IAB.

4.3.

Beteiligte arterielle Gefäße während der IAB bei Pankreatitis

In 93 % der Fälle (13/14) handelte es sich bei den IAB um eine arterielle Hämorrhagie, lediglich in einem Fall fand sich eine diffuse venöse Blutung ohne Lokalisationsmöglichkeit. Die Beteiligung aller arteriellen Gefäße findet sich in der Abbildung 7.

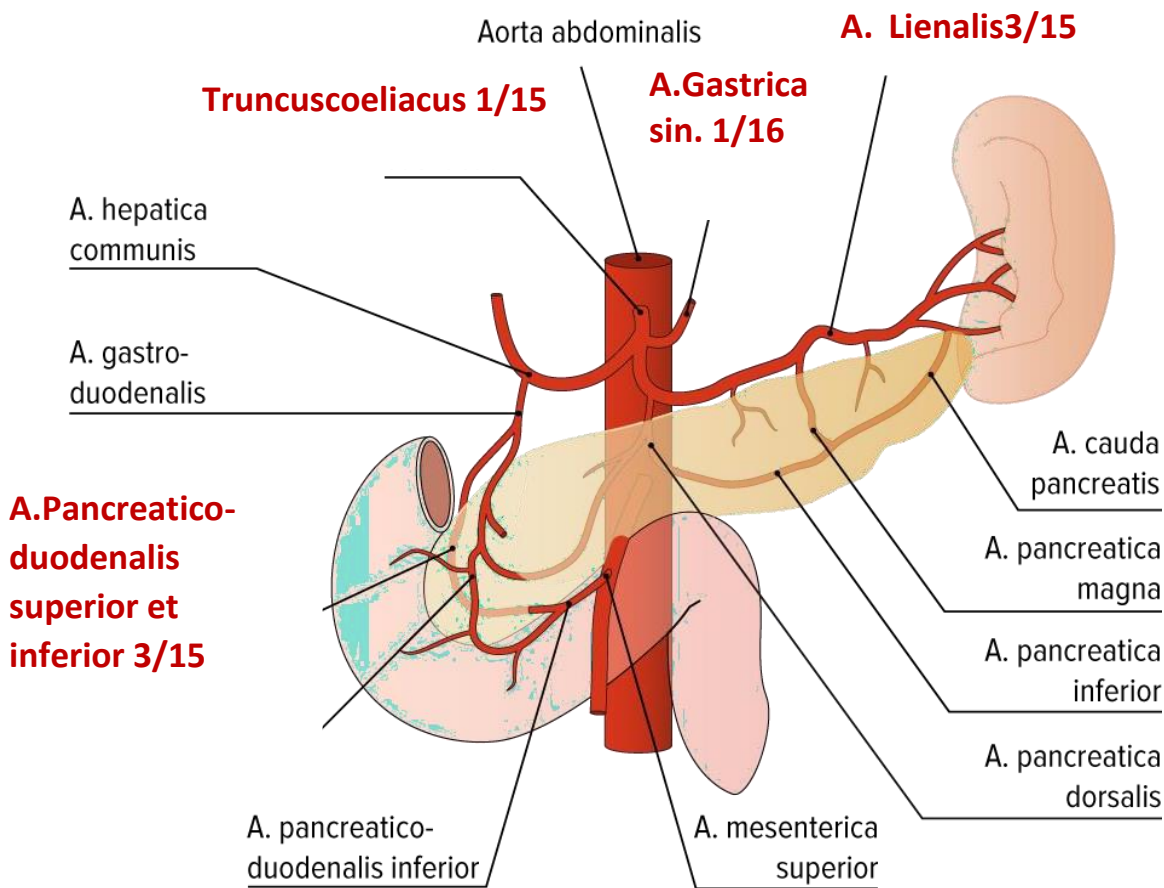


Abbildung 7: beteiligte Gefäße während der IAB bei einer Pankreatitis

In einigen Fällen waren mehrere Blutungsquellen erkennbar. In einem Fall war die Blutungsquelle nicht diagnostizierbar. In 8 der 14 Fälle (57 %) zeigte sich im Kontrastmittelverstärkten Computertomographie oder Angiographie ein blutendes oder scheinbar blutendes Aneurysma.

4.4. Diagnostik der intraabdominellen Blutung

In 13 von 13 Fällen (100 %) gelang die Lokalisation der Blutung mittels einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie (KM-CT). Nur in einem Fall wurde eine direkte Angiographie ohne ein KM-CT durchgeführt. Und dennoch waren nur in 8 von 14 Fällen eine aktive Blutung mittels Digitaler Subtraktions-Angiographie (DSA) nachweisbar. Das entspricht 57 % der Fälle.

4.5. Therapie der intraabdominellen Blutung

Mit Ausnahme eines Falles (13/14, 93%) gelang die Blutstillung durch transarterielles Coiling bzw. Embolisation. In dem einen Fall war weder mittels KM-CT eine Blutung nachweisbar, noch konnte mittels DAS ein Aneurysma nachgewiesen werden. Aus diesem Grund erfolgte kein Coiling. Entsprechend der Blutungsquelle wurden folgende Arterien gecoint:

Gefäß	Anzahl der Coils
A. Lienalis	7
A. Gastroduodenalis	3
A. Pancreaticoduodenalis	3
A. Gastricasinistra	1
A. Hepatics sinistra	1
A. Hepatic communis	1

Tabelle 10: Häufigkeit der betroffenen Gefäße

Der Median der Coilanzahl pro Patient betrug 5 (Spannweite 0 - 16; IQR 4 - 10). Die Abbildung 8 zeigt einen Fall einer IAB aus einem Pseudoaneurysma.



Abbildung 8: Darstellung einer Pseudoaneurysmablutung vor und nach einer transarteriellen Embolisation. Die digitale Subtraktionsangiographie zeigt eine Blutung aus der A. lienalis (A), A. pancreaticoduodenalis inf. (B) und der A. gastroduodenalis (C). Die vergrößerten Bildabschnitte (gestrichelte Linien) zeigen die eingebrachten Coils.

4.6. Risikofaktoren und Interventionen vor Eintritt der IAB

Einer (n = 1) von 14 Patienten (7 %) hatte einen chirurgischen Eingriff vor dem Ausbruch der intraabdominalen Blutung. In 57 % der Fälle (8/14) bekamen die Patienten eine

intraabdominelle Drainage infolge nekrotischer Areale im Retroperitoneum bzw. intraperitoneal. 6 dieser 8 Patienten (75 %) hatten eine perkutane und 5 von 8 (63 %) eine transgastrische Drainage. Der Median der Anzahl der perkutanen (Spannweite 1 – 6) und der transgastrischen (Spannweite 1 – 5) betrug in beiden Gruppen 2.

4.7. Folgen der intraabdominellen Blutung

Fünf (n = 5) von 14 Patienten verstarben vor der Entlassung aus dem Krankenhaus. Das entspricht einer Krankenhausmortalität von 36 %. Neun (n = 9) dieser Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation verstarben 3 Patienten, was einem Anteil von 33 % entspricht. Im Median war die Zeitspanne zwischen Blutung und Exitus letalis bei allen Patienten 15 Tage (Spannweite 1 – 152 Tage, IQE 3 – 141). Nur ein Patient starb direkt unmittelbar infolge einer intraabdominellen Blutung. In 2 der 14 Fälle war eine Reembolisation mittels Coils notwendig (14 %). Der Zeitpunkt zwischen dem Primär-Coiling und der Rezidivblutung betrug 0 bzw. 9 Tage.

5. Diskussion

Arrosionsblutungen intraabdominaler Gefäße sind eine schwerwiegende Komplikation bei akuter und chronischer Pankreatitis. Unsere retrospektive unizentrische Studie belegt, dass intraabdominelle Blutungen aus Pseudoaneurysmen bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis letal verlaufen können, aber durch eine stringente und zielgerichtete Diagnostik und Therapie adäquat behandelt werden können. Entscheidend hierfür ist neben der zügigen Kontrastmittel-verstärkten Computertomographie der schnelle Zugang zur digitalen Substraktionsangiographie mit der Möglichkeit einer sofortigen transarteriellen Embolisation (TAE).

Symptome einer intraabdominellen Blutung bei Patienten mit Pankreatitis sind Bauchschmerzen, Blutungen aus Drainagen, hämorrhagischer Schock und eine Abnahme des Hämoglobins (Choi et al. 2004). Bei mindestens zwei dieser Symptome sollte eine Sofortdiagnose mittels Kontrastmittelverstärkten Computertomographie oder Arteriographie durchgeführt werden (Yamashita et al. 2007; Makowiec et al. 2005). In unserem Kollektiv stammten bis auf eine Blutung alle IAB aus arteriellen Gefäßen. Aufgrund der Nähe zur Bauchspeicheldrüse war die Arteria lienalis das am stärksten betroffene Gefäß, gefolgt von der Arteria gastroduodenalis und der Arteria pancreaticoduodenalis (Flati et al. 1995).

Dieser Umstand legt auch nahe, dass die während der Pankreatitis ins Interstitium freigesetzten Enzyme eine Verdauungsreaktion des umliegenden Gewebes in Gang setzen, die auch die umliegenden Gefäße betreffen. Enzyme wie Trypsin können dabei die extrazelluläre Matrix angreifen und auch die Verseifungsreaktion induzieren. Diese Enzyme führen wahrscheinlich auch zu einer Digestion der Serosa und Adventitia der umliegenden arteriellen Gefäße. Dies führt zu einer instabilen Gefäßwand und schließlich zur Aneurysmaformation. Da diese Aneurysmaformationen im Zuge der Inflammation auftreten, werden sie Pseudoaneurysma genannt.

Bei intraabdominalen Blutungen, die mittels CE-CT oder Angiographie diagnostiziert wurden, sollte eine interventionelle Angiographie und Stenting (Herzog et al. 2011; Boudghène et al. 1993; Stösslein et al. 1998), Coiling (Stösslein et al. 1998) oder Embolisation (Zelenák et al. 2012; Flati et al. 2003)) durchgeführt werden (Flati et al. 2003). Die Embolisation von Blutungen aufgrund einer Gefäßverengung zeigte in kleinen Serien von postoperativen Patienten (Sato et al. 1998) und Patienten mit Pankreatitis gute Ergebnisse

(Perrot et al. 1999; Stösslein et al. 1998). Nach einigen Fallserien scheint TAE bei der Behandlung von Pseudoaneurysmen und Blutungen wirksam zu sein und kann zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Kontrolle von akuten Blutungen führen (Flati et al. 1995; Flati et al. 2003; Perrot et al. 1999). Umgekehrt können Laparotomie und Ligation von Blutgefäßen aufgrund von Adhäsionen und Gewebeverlust bei solchen Patienten schwierig sein (Mendelson et al. 2005; Tsiotos et al. 1996). Laparotomie zur Therapie von Blutungen sollte nur bei hämodynamisch instabilen Patienten oder bei erfolglosem Coiling in Betracht gezogen werden (Andriulli et al. 2007; Annane et al. 2013; Bai et al. 2012; Banks 2002; Bassi et al. 2003; Flati et al. 1995; Flati et al. 2003; Yamashita et al. 2007; Makowiec et al. 2005; Mendelson et al. 2005), während bei diffus venösen intraabdominalen Blutungen das „chirurgische Packing“ das Verfahren der Wahl ist (Andersson et al. 2010). In den meisten Fällen scheint TAE ausreichend zu sein, um Blutungskomplikationen zu kontrollieren. Selbst in unserer Studie war kein primärer chirurgischer Ansatz erforderlich, um die Blutung zu stoppen, obwohl 5/14 (36%) Patienten sich in einem instabilen Zustand befanden und eine periinterventionelle Katecholamintherapie erforderten. Bei zwei Patienten trat ein Rückfall der Blutung auf. Während bei einem Patienten eine weitere TAE mit zusätzlichem Coiling durchgeführt wurde, konnte die Blutung bei dem zweiten Patienten nur durch Ligation der Milzarterie nach Laparotomie gestoppt werden.

Gemeinsam mit anderen Studien können wir belegen, dass die Arterien aus dem Truncus Coeliacus die häufigste Blutungsquelle darstellen (Abbildung 8) (Flati et al. 1995). Bei normaler Anatomie sollte bei Patienten mit instabilem Zustand und nicht identifizierter intraabdominaler Blutungsquelle eine sofortige Angiographie des Zöliakie-Rumpfes durchgeführt werden (Abbildung 7).

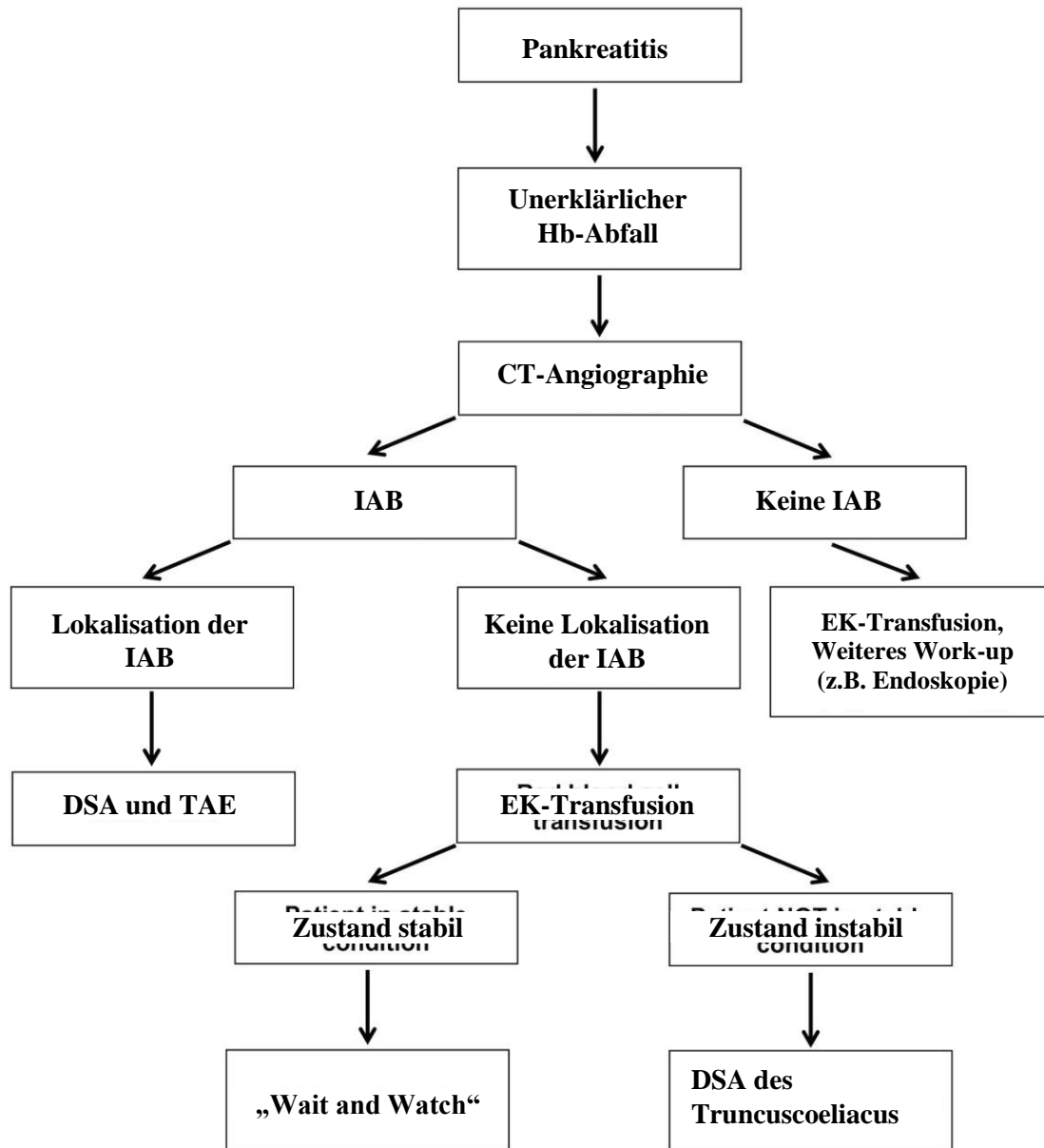


Abbildung 9: Vorgeschlagener Algorithmus zum Management der intraabdominellen Blutung im Kontext der Pankreatitis.

Patienten mit schwerem AP haben in jedem Fall eine hohe Mortalität von bis zu 48% (Harrison et al. 2007). Bei Patienten mit AP, die durch eine intraabdominelle Blutung von bis zu 60% kompliziert ablaufen, scheint die Mortalität sogar noch höher zu sein (Flati et al. 1995). In einigen Studien wurde eine dreimal höhere Wahrscheinlichkeit für einen tödlichen Ausgang bei Patienten mit schwerem AP und hämorrhagischen Komplikationen als bei Patienten mit schwerem AP ohne Blutungskomplikationen berichtet (Andersson et al. 2010). Andere vermuten jedoch, dass hämorrhagische Komplikationen an sich nur einen geringen Einfluss auf die Mortalität haben (Sharma et al. 2008). Blutungskomplikationen scheinen eher

die Schwere der Erkrankung als die direkte Todesursache wieder zu spiegeln (Sharma et al. 2008; Otah 2002). In unserer Studie beobachteten wir eine Krankenhausmortalität von 36%, die erheblich niedriger ist als zuvor beschrieben (Flati et al. 1995). Ein Patient starb an den Folgen einer intraabdominalen Blutung, 3 Patienten starben an septischen Komplikationen und ein Patient starb nach Überweisung in ein anderes Krankenhaus aus unbekanntem Gründen. Fortschritte in der interventionellen Radiologie in den letzten Jahren sind möglicherweise für die niedrigere Mortalität in unserer Studie verantwortlich.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (57%) wurde ein intraabdominaler Katheter platziert, um die infizierte Nekrose vor der Blutung zu entlasten. Zusätzlich zu Pseudozysten, Nekrosen und Abszessen wurden intraabdominelle Drainagen mit einem erhöhten Risiko für intraabdominelle Blutungen in Verbindung gebracht (Otah 2002). Perkutane oder transgastrische Drainagen können daher mechanistisch zu einer Drucknekrose und Erosion der Gefäße führen, wodurch intraabdominelle Blutungen hervorgerufen werden

In Fällen von intraabdominalen Blutungen bei Patienten mit Pankreatitis sollte TAE als erstes interventionelles Verfahren in Betracht gezogen werden. Aufgrund der weit verbreiteten Verfügbarkeit und minimalen Invasivität der DSA sowie der verbesserten technischen Möglichkeiten der interventionellen Radiologie ist aus unserer Sicht die TAE daher eine zentrale Komponente des vorgeschlagenen Algorithmus (Abbildung 9).

Limitationen

Die Pseudoaneurysmablutung bleibt eine möglicherweise letal ausgehende akute Komplikation einer Pankreatitis, wenngleich auch unsere Studie zeigt, dass diese Form der Hämorrhagie eher selten ist. Dennoch ist Vorsicht geboten. Diese Daten stammen aus einem Kollektiv zwischen 2002 und 2012. In diesem Zeitraum war das Management weitestgehend konservativ, nachdem in den 90 Jahren des letzten Jahrhunderts die chirurgische Nekrosektomie sehr weit verbreitet war. Mit den Studien der Dutch Pancreatitis Study Group hat sich das minimal invasive Vorgehen durchgesetzt (van Santvoort et al. 2010b; van Santvoort et al. 2010a; Hollemans et al. 2019). Video-assistierte retroperitoneale Debridements oder endoskopische Nekrosektomie unter Einsatz von selbsteexpandierenden Metallstents gehören mittlerweile zum Repertoire der Therapie der Pankreatitis. Mit diesen „minimal“-invasiven Methoden steigt auch das Risiko der Verletzung abdominalen Gefäße. Da die Gefäßwand durch die Entzündungen fragil wird, haben sich Befürchtungen bestätigt, wonach die Inzidenz solcher Blutungen zunehmen wird. Auch der Einsatz von Metallstents zur Nekrosektomie trägt dazu bei. Daher sollte unsere Studie trotz Limitation im Sinne einer unizentrischen und retrospektiven Erhebung das Augenmerk auf diese Komplikation erhöhen.

6. Zusammenfassung

Eine seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation der Pankreatitis ist eine spontane Blutung aus (Pseudo-) Aneurysmen abdomineller Gefäße. Die optimalen diagnostischen und therapeutischen Strategien sind nach wie vor unklar. Wir haben zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 eine retrospektive Analyse aller Patienten mit Pankreatitis und intraabdominalen Blutungen an einem deutschen High-Volume Zentrum durchgeführt. Blutungen traten demnach bei <1% (14 / 3.421) der Patienten mit Pankreatitis auf. Die am meisten betroffenen Gefäße waren Arteria lienalis, Arteria gastroduodenalis und Arteria pancreaticoduodenalis. Alle Blutungen konnten durch Transarterielle Embolisation (TAE) gestoppt werden. Rezidivierende Blutungen nach Coilembolisation traten bei 2/14 (14%) Patienten auf. In Fällen von intraabdominalen Blutungen bei Patienten mit Pankreatitis sollte die TAE als erstes interventionelles Verfahren in Betracht gezogen werden.

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hana Algül, der diese Arbeit mit großem Einsatz und mit vielen fachlichen Anregungen betreut hat.

Mein weiterer tiefer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Veit Phillip, der mich mit viel Engagement und Tatkraft unterstützt hat.

Besonders danke ich dem Kollegen aus der Radiologie, Prof. Dr. Jochen Gaa, der tatkräftig die Arbeit jederzeit unterstützt hat und mit der Bereitstellung der interventionell behandelten Patienten zur erfolgreichen Publikation beigetragen hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen beteiligten Untersuchern und den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II, des Instituts für Radiologie und der Viszeralchirurgie.

Schließlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern und meiner Ehefrau Mariya, die mich während der gesamten Zeit liebevoll und geduldig unterstützt haben. Ihnen und besonders meiner lieben und leider zu früh verstorbenen Mutter ist diese Dissertation gewidmet.

8. Literaturverzeichnis

- Algül, Hana; Schmid, Roland M. (2009): Akute Pankreatitis: Atiologie, Diagnostik und Therapie. In: *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 32 (7), S. 242–247.
- Algül, Hana; Treiber, Matthias; Lesina, Marina; Schmid, Roland M. (2007): Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas--a potential role for pancreatic stellate cells? In: *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology* 4 (8), S. 454–462. DOI: 10.1038/ncpgasthep0881.
- Ammori, B. J.; Becker, K. L.; Kite, P.; Snider, R. H.; Nylén, E. S.; White, J. C.; G R Barclay, M Larvin, M J McMahon (2003): Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. In: *Pancreas* 27 (3), S.239–243. DOI: 10.1097/00006676-200310000-00008.
- Andersson, E.; Ansari, D.; Andersson, R. (2010): Major haemorrhagic complications of acute pancreatitis. In: *The British journal of surgery* 97 (9), S. 1379–1384. DOI: 10.1002/bjs.7113.
- Andriulli, Angelo; Loperfido, Silvano; Napolitano, Grazia; Niro, Grazia; Valvano, Maria Rosa; Spirito, Fulvio; Alberto Pilotto, Rosario Forlano (2007): Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. In: *The American journal of gastroenterology* 102 (8), S. 1781–1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
- Annane, Djillali; Siami, Shidasp; Jaber, Samir; Martin, Claude; Elatrous, Souheil; Declère, Adrien; Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret (2013): Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. In: *JAMA* 310 (17), S. 1809–1817. DOI: 10.1001/jama.2013.280502.
- Bai, Harrison X.; Giefer, Matthew; Patel, Mohini; Orabi, Abraham I.; Husain, Sohail Z. (2012): The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. In: *Journal of clinical gastroenterology* 46 (8), S. 656–661. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
- Banks, Peter A. (2002): Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. In: *Gastrointestinal endoscopy* 56 (6 Suppl), S226-30. DOI: 10.1067/mge.2002.129022.
- Banks, Peter A.; Bollen, Thomas L.; Dervenis, Christos; Gooszen, Hein G.; Johnson, Colin D.; Sarr, Michael G.; Gregory G Tsiotos, Santhi Swaroop Vege (2013): Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. In: *Gut* 62 (1), S. 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- Banks, Peter A.; Freeman, Martin L. (2006): Practice guidelines in acute pancreatitis. In: *The American journal of gastroenterology* 101 (10), S. 2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
- Basit, Hajira; Ruan, Gordon J.; Mukherjee, Sandeep (2020): StatPearls. Ranson Criteria. Treasure Island (FL).
- Bassi, C.; Larvin, M.; Villatoro, E. (2003): Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.
- Basurto Ona, Xavier; Rigau Comas, David; Urrútia, Gerard (2013): Opioids for acute pancreatitis pain. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (7), CD009179. DOI: 10.1002/14651858.CD009179.pub2.
- Besselink, Marc Gh; van Santvoort, Hjalmar C.; Buskens, Erik; Boermeester, Marja A.; van Goor, Harry; Timmerman, Harro M.; Vincent B Nieuwenhuijs, Thomas L Bollen, Bert van Ramshorst, Ben Jm Witteman, Camiel Rosman, Rutger J Ploeg, Menno A Brink, Alexander Fm Schaapherder, Cornelis Hc Dejong, Peter J Wahab, Cees Jhm van Laarhoven, Erwin van der Harst, Casper HJ van Eijck, Miguel A Cuesta, Louis Ma Akkermans, Hein G Gooszen (2008): Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 371 (9613), S. 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X.

- Binmoeller, K. F.; Soehendra, N. (1995): Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts. In: *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 5 (4), S. 805–816.
- Bone, R. C.; Balk, R. A.; Cerra, F. B.; Dellinger, R. P.; Fein, A. M.; Knaus, W. A.; R M Schein, W J Sibbald (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM
- Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In: *Chest* 101 (6), S. 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
- Boudghène, Frank; L’Herminé, Claude; Bigot, Jean-Michel (1993): Arterial Complications of Pancreatitis: Diagnostic and Therapeutic Aspects in 104 Cases. In: *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 4 (4), S. 551–558. DOI: 10.1016/S1051-0443(93)71920-X.
- Caro, L. G.; Palade, G. E. (1964): Protein synthesis, storage, and discharge in the pancreatic exocrine cell. An autoradiographic study. In: *The Journal of cell biology* 20, S. 473–495. DOI: 10.1083/jcb.20.3.473.
- Chiari, H. (1896): Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. In: *Z Heilik* 17, S. 69–96. Online verfügbar unter <https://ci.nii.ac.jp/naid/10007027702/>.
- Cho, Young-Seok; Kim, Hyung-Keun; Jang, Eun-Chul; Yeom, Ju-Ok; Kim, Sun-Young; Yu, Ji-Youn; Yun-Ji Kim, Kyong-Rock Do, Sung-Soo Kim, Hiun-Suk Chae (2013): Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. In: *Pancreas* 42 (3), S. 483–487. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318267c879.
- Choi, Seong Ho; Moon, Hyoun Jong; Heo, Jin Seok; Joh, Jae Won; Kim, Yong Il (2004): Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. In: *Journal of the American College of Surgeons* 199 (2), S. 186–191. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005.
- Choudhary, Abhishek; Bechtold, Matthew L.; Arif, Murtaza; Szary, Nicholas M.; Puli, Srinivas R.; Othman, Mohamed O.; Wilson P Pais, Mainor R Antillon, Praveen K Roy (2011): Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. In: *Gastrointestinal endoscopy* 73 (2), S. 275–282. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.039.
- Dervenis, Christos; Smailis, Dimitrios; Hatzitheoklitos, Efthimios (2003): Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 10 (6), S. 415–418. DOI: 10.1007/s00534-002-0727-5.
- Ferrer, Ricard; Martin-Loeches, Ignacio; Phillips, Gary; Osborn, Tiffany M.; Townsend, Sean; Dellinger, R. Phillip; Antonio Artigas, Christa Schorr, Mitchell M Levy (2014): Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. In: *Critical care medicine* 42 (8), S. 1749–1755. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000330.
- Fisher, Jessica M.; Gardner, Timothy B. (2012): The "golden hours" of management in acute pancreatitis. In: *The American journal of gastroenterology* 107 (8), S. 1146–1150. DOI: 10.1038/ajg.2012.91.
- Flati, G.; Salvatori, F.; Porowska, B.; Talarico, C.; Flati, D.; Proposito, D.; E Talarico, M Carboni (1995): Severe hemorrhagic complications in pancreatitis. In: *Annali italiani di chirurgia* 66 (2), S. 233–237.
- Flati, Giancarlo; Andrén-Sandberg, Ake; La Pinta, Massimo; Porowska, Barbara; Carboni, Manlio (2003): Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment. In: *Pancreas* 26 (1), S. 8–14. DOI: 10.1097/00006676-200301000-00002.
- Fölsch, U. R.; Nitsche, R.; Lütke, R.; Hilgers, R. A.; Creutzfeldt, W. (1997): Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. In: *The New England journal of medicine* 336 (4), S. 237–242. DOI: 10.1056/NEJM199701233360401.
- Freire-Moran, Laura; Aronsson, Bo; Manz, Chris; Gyssens, Inge C.; So, Anthony D.; Monnet, Dominique L.; Cars, Otto (2011): Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—Time to react is now. In: *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 14 (2), S. 118–124. DOI: 10.1016/j.drug.2011.02.003.

- Frossard, Jean-Louis; Steer, Michael L.; Pastor, Catherine M. (2008): Acute pancreatitis. In: *The Lancet* 371 (9607), S. 143–152. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5.
- Gravante, G.; Garcea, G.; Ong, S. L.; Metcalfe, M. S.; Berry, D. P.; Lloyd, D. M.; Dennison, A. R. (2009): Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. In: *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* 9 (5), S. 601–614. DOI: 10.1159/000212097.
- Gunjaca, Ivan; Zunic, Josip; Gunjaca, Mihaela; Kovac, Zdenko (2012): Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity. In: *Inflammation* 35 (2), S. 758–763. DOI: 10.1007/s10753-011-9371-z.
- Halangk, W.; Lerch, M. M.; Brandt-Nedelev, B.; Roth, W.; Ruthenbuerger, M.; Reinheckel, T.; W Domschke, H Lippert, C Peters, J Deussing (2000): Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. In: *The Journal of clinical investigation* 106 (6), S. 773–781. DOI: 10.1172/JCI9411.
- Harrison, David A.; D'Amico, Giovanna; Singer, Mervyn (2007): The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. In: *Critical care medicine* 35 (7), S. 1703–1708. DOI: 10.1097/01.CCM.0000269031.13283.C8.
- Haydock, Matthew D.; Mittal, Anubhav; Wilms, Heath R.; Phillips, Anthony; Petrov, Maxim S.; Windsor, John A. (2013): Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. In: *Annals of surgery* 257 (2), S. 182–188. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827773ff.
- Herzog, Torsten; Suelberg, Dominique; Belyaev, Orlin; Uhl, Waldemar; Seemann, Marcus; Seelig, Matthias H. (2011): Treatment of acute delayed visceral hemorrhage after pancreatic surgery from hepatic arteries with covered stents. In: *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 15 (3), S. 496–502. DOI: 10.1007/s11605-010-1260-5.
- Holleman, Robbert A.; Bakker, Olaf J.; Boermeester, Marja A.; Bollen, Thomas L.; Bosscha, Koop; Bruno, Marco J.; Erik Buskens, Cornelis H Dejong, Peter van Duijvendijk, Casper H van Eijck, Paul Fockens, Harry van Goor, Wilhelmina M van Grevenstein, Erwin van der Harst, Joos Heisterkamp, Eric J Hesselink, Sijbrand Hofker, Alexander P Houdijk, Tom Karsten, Philip M Kruyt, Cornelis J van Laarhoven, Johan S Laméris, Maarten S van Leeuwen, Eric R Manusama, I Quintus Molenaar, Vincent B Nieuwenhuijs, Bert van Ramshorst, Daphne Roos, Camiel Rosman, Alexander F Schaapherder, George P van der Schelling, Robin Timmer, Robert C Verdonk, Ralph J de Wit, Hein G Gooszen, Marc G Besselink, Hjalmar C van Santvoort (2019): Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. In: *Gastroenterology* 156 (4), S. 1016–1026. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.045.
- Huber, W.; Schmid, R. M. (2011): Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Aktuelle Empfehlungen. In: *Der Internist* 52 (7), 823-30, 832. DOI: 10.1007/s00108-010-2796-x.
- Jiang, Kun; Huang, Wei; Yang, Xiao-Nan; Xia, Qing (2012): Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. In: *World journal of gastroenterology* 18 (3), S. 279–284. DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.279.
- Keim, V.; Teich, N.; Fiedler, F.; Hartig, W.; Thiele, G.; Mössner, J. (1998): A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. In: *Pancreas* 16 (1), S. 45–49. DOI: 10.1097/00006676-199801000-00008.
- Khanna, Ajay K.; Meher, Susanta; Prakash, Shashi; Tiwary, Satyendra Kumar; Singh, Usha; Srivastava, Arvind; Dixit, V. K. (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. In: *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery* 2013, S. 367581. DOI: 10.1155/2013/367581.
- Kobayashi, Go; Fujita, Naotaka; Imaizumi, Kazuomi; Irisawa, Atsushi; Suzuki, Masaki; Murakami, Akihiko; Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama (2013): Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled

trial. In: *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 25 (3), S. 295–302. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01372.x.

Kochar, Bharati; Akshintala, Venkata S.; Afghani, Elham; Elmunzer, B. Joseph; Kim, Katherine J.; Lennon, Anne Marie; Mouen A Khashab, Anthony N Kalloo, Vikesh K Singh (2015): Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. In: *Gastrointestinal endoscopy* 81 (1), 143-149.e9. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045.

Kozarek, R. A. (2001): Therapeutic pancreatic endoscopy. In: *Endoscopy* 33 (1), S. 39–45. DOI: 10.1055/s-2001-11187.

Lankisch, P. G.; Assmus, C.; Maisonneuve, P.; Lowenfels, A. B. (2002): Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. In: *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* 2 (5), S. 469–477. DOI: 10.1159/000064713.

Lankisch, Paul Georg; Apte, Minoti; Banks, Peter A. (2015): Acute pancreatitis. In: *The Lancet* 386 (9988), S. 85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.

Lankisch, Paul Georg; Warnecke, Bettina; Bruns, Dirk; Werner, Hans-Martin; Grossmann, Franziska; Struckmann, Karl; Gisbert Brinkmann, Patrick Maisonneuve, Albert B Lowenfels (2002): The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. In: *Pancreas* 24 (3), S. 217–222. DOI: 10.1097/00006676-200204000-00002.

Lankisch, Paul Georg; Weber-Dany, Bettina; Hebel, Kathrin; Maisonneuve, Patrick; Lowenfels, Albert B. (2009): The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 7 (6), 702-5; quiz 607. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.020.

Lee, S. P.; Nicholls, J. F.; Park, H. Z. (1992): Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. In: *The New England journal of medicine* 326 (9), S. 589–593. DOI: 10.1056/NEJM199202273260902.

Lenhart, Dipti K.; Balthazar, Emil J. (2008): MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. In: *AJR. American journal of roentgenology* 190 (3), S. 643–649. DOI: 10.2214/AJR.07.2761.

Lerch, Markus M.; Aghdassi, Ali A. (2010): The role of bile acids in gallstone-induced pancreatitis. In: *Gastroenterology* 138 (2), S. 429–433. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.012.

Lerch, Markus M.; Gorelick, Fred S. (2013): Models of acute and chronic pancreatitis. In: *Gastroenterology* 144 (6), S. 1180–1193. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.043.

Lerch, Markus M.; Saluja, Ashok K.; Rünzi, Michael; Dawra, Rajinder; Saluja, Manju; Steer, Michael L. (1993): Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. In: *Gastroenterology* 104 (3), S. 853–861. DOI: 10.1016/0016-5085(93)91022-A.

Leser, H. G.; Gross, V.; Scheibenbogen, C.; Heinisch, A.; Salm, R.; Lausen, M.; K Rückauer, R Andreesen, E H Farthmann, J Schölmerich (1991): Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. In: *Gastroenterology* 101 (3), S. 782–785. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90539-w.

Li, Jie-Yao; Yu, Tao; Chen, Guang-Cheng; Yuan, Yu-Hong; Zhong, Wa; Zhao, Li-Na; Chen, Qi-Kui (2013): Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. In: *PLoS one* 8 (6), e64926. DOI: 10.1371/journal.pone.0064926.

Lowenfels, Albert B.; Maisonneuve, Patrick; Sullivan, Thomas (2009): The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. In: *Current gastroenterology reports* 11 (2), S. 97–103. DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4.

Makowiec, Frank; Riediger, Hartwig; Euringer, Wulf; Uhl, Markus; Hopt, Ulrich T.; Adam, Ulrich (2005): Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection. In: *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 9 (9), S. 1293–1299. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.08.003.

- Mehta, Ravindra L.; Kellum, John A.; Shah, Sudhir V.; Molitoris, Bruce A.; Ronco, Claudio; Warnock, David G.; Levin, Adeera (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In: *Critical care (London, England)* 11 (2), R31. DOI: 10.1186/cc5713.
- Mendelson, Richard M.; Anderson, James; Marshall, Martin; Ramsay, Duncan (2005): Vascular complications of pancreatitis. In: *ANZ journal of surgery* 75 (12), S. 1073–1079. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03607.x.
- Neoptolemos, J. P.; Carr-Locke, D. L.; London, N. J.; Bailey, I. A.; James, D.; Fossard, D. P. (1988): Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. In: *Lancet (London, England)* 2 (8618), S. 979–983. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)90740-4.
- Oskarsson, V.; Mehrabi, M.; Orsini, N.; Hammarqvist, F.; Segersvärd, R.; Andrén-Sandberg, A.; Sadr Azodi, O. (2011): Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. In: *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* 11 (5), S.464–468. DOI: 10.1159/000331502.
- Otah, Eseroghene (2002): Visceral Artery Pseudoaneurysms Following Pancreatoduodenectomy. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 137 (1), S. 55. DOI: 10.1001/archsurg.137.1.55.
- Perides, George; Laukkanen, Johanna M.; Vassileva, Galya; Steer, Michael L. (2010): Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. In: *Gastroenterology* 138 (2), S. 715–725. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.052.
- Perrot, M. de; Berney, T.; Bühler, L.; Delgadillo, X.; Mentha, G.; Morel, P. (1999): Management of bleeding pseudoaneurysms in patients with pancreatitis. In: *The British journal of surgery* 86 (1), S. 29–32. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.00983.x.
- Pezzilli, R.; Uomo, G.; Gabbrielli, A.; Zerbi, A.; Frulloni, L.; Rai, P. de; L Castoldi, G Cavallini, V Di Carlo (2007): A prospective multicentresurvey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. In: *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 39 (9), S. 838–846. DOI: 10.1016/j.dld.2007.05.014.
- Pezzilli, Raffaele (2009): Pharmacotherapy for acute pancreatitis. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 10 (18), S. 2999–3014. DOI: 10.1517/14656560903382630.
- Phillip, Veit; Huber, Wolfgang; Hagemes, Frank; Lorenz, Sandra; Matheis, Ulrike; Preinfalk, Sigrid; Tibor Schuster, Florian Lippl, Bernd Saugel, Roland M Schmid (2011): Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 9 (11), 995-1000.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.016.
- Phillip, Veit; Schuster, Tibor; Hagemes, Frank; Lorenz, Sandra; Matheis, Ulrike; Preinfalk, Sigrid; Florian Lippl, Bernd Saugel, Roland M Schmid, Wolfgang Huber (2013): Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. In: *Pancreas* 42 (4), S. 647–654. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182714565.
- Phillip, Veit; Steiner, Jörg M.; Algül, Hana (2014): Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. In: *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 5 (3), S. 158–168. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.158.
- Rahman, Sakhawat H.; Ammori, Basil J.; Holmfield, John; Larvin, Michael; McMahon, Michael J. (2003): Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. In: *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 7 (1), S. 26–36. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2.
- Ranson, J. H.; Rifkind, K. M.; Roses, D. F.; Fink, S. D.; Eng, K.; Spencer, F. C. (1974): Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. In: *Surgery, gynecology & obstetrics* 139 (1), S. 69–81.
- Rinderknecht, H. (1988): Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? In: *International journal of pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology* 3 (2-3), S. 105–112.

DOI: 10.1007/BF02798921.

Sah, Raghuwansh P.; Dawra, Rajinder K.; Saluja, Ashok K. (2013): New insights into the pathogenesis of pancreatitis. In: *Current opinion in gastroenterology* 29 (5), S. 523–530. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328363e399.

Sah, Raghuwansh P.; Saluja, Ashok (2011): Molecular mechanisms of pancreatic injury. In: *Current opinion in gastroenterology* 27 (5), S. 444–451. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e346.

Sarr, Michael G. (2013): Early fluid "resuscitation/therapy" in acute pancreatitis: which fluid? What rate? What parameters to gauge effectiveness? In: *Annals of surgery* 257 (2), S. 189–190. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318280e19e.

Sato, N.; Yamaguchi, K.; Shimizu, S.; Morisaki, T.; Yokohata, K.; Chijiwa, K.; Tanaka, M. (1998): Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 133 (10), S. 1099–1102. DOI: 10.1001/archsurg.133.10.1099.

Seewald, Stefan; Ang, Tiing Leong; Teng, Karl C. Yu Kim; Soehendra, Nib (2009): EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis. In: *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 21 Suppl 1, S61-5. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00860.x.

Sharma, Praveen Kumar; Madan, Kaushal; Garg, Pramod Kumar (2008): Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? In: *Pancreas* 36 (2), S. 141–145. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318158466e.

Sharma, V. K.; Howden, C. W. (2001): Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. In: *Pancreas* 22 (1), S. 28–31. DOI: 10.1097/00006676-200101000-00005.

Sherman, S.; Lehman, G. A. (1991): ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. In: *Pancreas* 6 (3), S. 350–367. DOI: 10.1097/00006676-199105000-00013.

Stösslein, F.; Zimmermann, L.; Bulang, T. (1998): Embolization treatment of bleeding complications in pancreatitis. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 5 (3), S. 344–347. DOI: 10.1007/s005340050057.

Thompson, D. R. (2001): Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. In: *The American journal of gastroenterology* 96 (4), S. 1266–1272. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x.

Trikudanathan, Guru; Navaneethan, Udayakumar; Vege, Santhi Swaroop (2012): Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. In: *Pancreas* 41 (6), S. 827–834. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824c1598.

Tsiotos, G. G.; Munoz Juarez, M. M.; Sarr, M. G. (1996): Intraabdominal hemorrhage complicating surgical management of necrotizing pancreatitis. In: *Pancreas* 12 (2), S. 126–130. DOI: 10.1097/00006676-199603000-00003.

UK guidelines for the management of acute pancreatitis (2005). In: *Gut* 54 Suppl 3, iii1-9.

van Baal, Mark C.; Besselink, Marc G.; Bakker, Olaf J.; van Santvoort, Hjalmar C.; Schaapherder, Alexander F.; Nieuwenhuijs, Vincent B.; Hein G Gooszen, Bert van Ramshorst, Djamila Boerma (2012): Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. In: *Annals of surgery* 255 (5), S. 860–866. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182507646.

van Santvoort, Hjalmar C.; Besselink, Marc G.; Bakker, Olaf J.; Hofker, H. Sijbrand; Boermeester, Marja A.; Dejong, Cornelis H.; Harry van Goor, Alexander F Schaapherder, Casper H van Eijck, Thomas L Bollen, Bert van Ramshorst, Vincent B Nieuwenhuijs, Robin Timmer, Johan S Laméris, Philip M Kruyt, Eric R Manusama, Erwin van der Harst, George P van der Schelling, Tom Karsten, Eric J Hesselink, Cornelis J van Laarhoven, Camiel Rosman, Koop Bosscha, Ralph J de Wit, Alexander P Houdijk, Maarten S van Leeuwen, Erik Buskens, Hein G Gooszen (2010): A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. In: *The New England journal of medicine* 362 (16), S. 1491–1502. DOI: 10.1056/NEJMoa0908821.

- van Santvoort, Hjalmar C.; Besselink, Marc G.; Bakker, Olaf J.; Vleggaar, Frank P.; Timmer, Robin; Weusten, Bas L.; Gooszen, Hein G. (2010): Endoscopic necrosectomy in necrotising pancreatitis: indication is the key. In: *Gut* 59 (11), S. 1587. DOI: 10.1136/gut.2009.192815.
- Villatoro, Eduardo; Mulla, Mubashir; Larvin, Mike (2010): Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (5), CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub3.
- Vu, M. K.; van der Veek, P. P.; Frölich, M.; Souverijn, J. H.; Biemond, I.; Lamers, C. B.; Masclee, A. A. (1999): Does jejunal feeding activate exocrine pancreatic secretion? In: *European journal of clinical investigation* 29 (12), S. 1053–1059. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1999.00576.x.
- Weiss, Frank Ulrich; Laemmerhirt, Felix; Lerch, Markus M. (2019): Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. In: *Visceral medicine* 35 (2), S. 73–81. DOI: 10.1159/000499138.
- Whitcomb, D. C.; Gorry, M. C.; Preston, R. A.; Furey, W.; Sossenheimer, M. J.; Ulrich, C. D.; S P Martin, L K Gates Jr, S T Amann, P P Toskes, R Liddle, K McGrath, G Uomo, J C Post, G D Ehrlich (1996): Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. In: *Nature genetics* 14 (2), S. 141–145. DOI: 10.1038/ng1096-141.
- Whitcomb, David C. (2006): Clinical practice. Acute pancreatitis. In: *The New England journal of medicine* 354 (20), S. 2142–2150. DOI: 10.1056/NEJMcp054958.
- Whitcomb, David C. (2012): Genetics of alcoholic and nonalcoholic pancreatitis. In: *Current opinion in gastroenterology* 28 (5), S. 501–506. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328356e7f3.
- Whitcomb, David C. (2013): Genetic risk factors for pancreatic disorders. In: *Gastroenterology* 144 (6), S. 1292–1302. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.069.
- White, A. F.; Baum, S.; Buranasiri, S. (1976): Aneurysms secondary to pancreatitis. In: *AJR. American journal of roentgenology* 127 (3), S. 393–396. DOI: 10.2214/ajr.127.3.393.
- Witt, Heiko; Apte, Minoti V.; Keim, Volker; Wilson, Jeremy S. (2007): Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. In: *Gastroenterology* 132 (4), S. 1557–1573. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001.
- Wittau, Mathias; Mayer, Benjamin; Scheele, Jan; Henne-Bruns, Doris; Dellinger, E. Patchen; Isenmann, Rainer (2011): Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 46 (3), S. 261–270. DOI: 10.3109/00365521.2010.531486.
- Wolfgang Huber, Roland M. Schmid: Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 25/2007.
- Wong, Grace S. W.; Teoh, Narcissus; Dowsett, John D.; Bell, Cameron J.; Kellow, John E. (2005): Complications of sphincter of Oddi manometry: biliary-like pain versus acute pancreatitis. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 40 (2), S. 147–153. DOI: 10.1080/00365520410009465.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013): IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. In: *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 13 (4 Suppl 2), e1-15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
- Wroński, Marek; Cebulski, Włodzimierz; Karkocha, Dominika; Słodkowski, Maciej; Wysocki, Lukasz; Jankowski, Mieczysław; Krasnodębski, Ireneusz W. (2013): Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis. In: *Surgical endoscopy* 27 (8), S. 2841–2848. DOI: 10.1007/s00464-013-2831-9.
- 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. In: *Gut* 57 (12), S. 1698–1703. DOI: 10.1136/gut.2008.152702.
- Wu, Bechien U.; Hwang, James Q.; Gardner, Timothy H.; Repas, Kathryn; Delee, Ryan; Yu, Song; Benjamin Smith, Peter A Banks, Darwin L Conwell (2011): Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 9 (8), 710-717.e1. DOI:

10.1016/j.cgh.2011.04.026.

Yamashita, Yo-ichi; Taketomi, Akinobu; Fukuzawa, Kengo; Tsujita, Eiji; Harimoto, Norifumi; Kitagawa, Dai; Yosuke Kuroda, Hiroto Kayashima, Kenzo Wakasugi, Yoshihiko Maehara (2007): Risk factors for and management of delayed intraperitoneal hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. In: *The American Journal of Surgery* 193 (4), S. 454–459. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.09.008.

Yasuda, I.; Nakashima, M.; Iwai, T.; Isayama, H.; Itoi, T.; Hisai, H.; H Inoue, H Kato, A Kanno, K Kubota, A Irisawa, H Igarashi, Y Okabe, M Kitano, H Kawakami, T Hayashi, T Mukai, N Sata, M Kida, T Shimosegawa (2013): Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. In: *Endoscopy* 45 (8), S. 627–634. DOI: 10.1055/s-0033-1344027.

Yeung, Yuk Pang; Lam, Billy Yeung Kit; Yip, Andrew Wai Chun (2006): APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. In: *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT* 5 (2), S. 294–299.

Yi, Fengming; Ge, Liuqing; Zhao, Jie; Lei, Yuan; Zhou, Feng; Chen, Zhifen; Youqing Zhu, Bing Xia (2012): Meta-analysis: totalparenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 51 (6), S. 523–530. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6685.

Zelenák, Kamil; Sinák, Igor; Janík, Ján; Laca, Ludovít; Talapková, Renáta (2012): Bleeding in acute pancreatitis treated by transcatheter arterial embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). In: *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten* 41 (5), S. 380–382. DOI: 10.1024/0301-1526/a000226.

Zhang, Hong; Neuhöfer, Patrick; Song, Liang; Rabe, Björn; Lesina, Marina; Kurkowski, Magdalena U.; Matthias Treiber, Thomas Wartmann, Sara Regnér, Henrik Thorlacijs, Dieter Saur, Gregor Weirich, Akihiko Yoshimura, Walter Halangk, Joseph P Mizgerd, Roland M Schmid, Stefan Rose-John, Hana Algül (2013): IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. In: *The Journal of clinical investigation* 123 (3), S. 1019–1031. DOI: 10.1172/JCI64931

