

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Intensivstation – Klinikum rechts der Isar

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

**Untersuchungen zur Risikoprädiktion und  
Outcome bei 121 Patienten mit  
nekrotisierender Pankreatitis  
(1994 - 2007)**

Katja Vanessa Hauptvogel

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

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

Prüfer der Dissertation:

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

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

Die Dissertation wurde am 04.06.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1. DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	4
1.2. EPIDEMIOLOGIE .....	4
1.3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE .....	5
1.4. PATHOPHYSIOLOGIE .....	6
1.5. DIAGNOSESICHERUNG .....	8
1.6. DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	12
1.7. THERAPIE .....	13
1.8. KOMPLIKATIONEN .....	17
<b>2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>20</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	21
3.2. PATIENTENREKRUTIERUNG UND DATENERHEBUNG.....	21
3.3. THERAPEUTISCHES MANAGEMENT .....	23
3.4. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	24
3.5. ERCP BEI BILIÄRER PANKREATITIS .....	25
3.6. CT - GESTEUERTE PUNKTION.....	28
3.7. TRANSGASTRISCHE ZYSTENDRAINAGE.....	29
3.8. STATISTISCHE METHODEN.....	30
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	33
4.1.1. ANZAHL EINGESCHLOSSENER PATIENTEN .....	33
4.1.2. ALTER, GESCHLECHT UND LABORPARAMETER .....	34
4.1.3. ÄTIOLOGIE DER NP .....	38
4.2. HÄUFIGKEITEN .....	40
4.2.1. SYMPTOME UND KLINISCHE ERSCHEINUNGEN .....	40
4.2.2. THERAPEUTISCHES VORGEHEN .....	40
4.2.3. HÄUFIGKEIT VON KOMPLIKATIONEN .....	44

4.3.	UNTERSUCHUNGEN HINSICHTLICH DER RISIKOPRÄDIKTION .....	47
4.3.1.	ENDPUNKT „TOD“ .....	48
4.3.2.	ENDPUNKT „LIEGEDAUER AUF INTENSIVSTATION“ .....	52
4.3.3.	ENDPUNKT „MAX. APACHE-II-SCORE“ .....	55
4.3.4.	ENDPUNKT „INTUBATION“ .....	57
4.3.5.	ENDPUNKT „NIERENERSATZTHERAPIE“ .....	60
4.3.6.	ENDPUNKT „KATECHOLAMINE JA/NEIN“ .....	62
4.4.	MIKROBIOLOGISCHE DATEN.....	65
4.5.	EINFLUSS DER INFEKTION EINER NEKROSE.....	67
4.6.	EINFLUSS DER ÄTIOLOGIE AUF DIE MORTALITÄT .....	68
4.7.	UNTERSUCHUNGEN ZUR PRÄDIKTION DER GENESE .....	69
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
5.1.	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE .....	71
5.2.	DISKUSSION DES INTERVENTIONELLEN VORGEHENS/DRAINAGEN/CT .....	74
5.3.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	76
5.3.1.	MORTALITÄT .....	76
5.3.2.	PROGNOSEPARAMETER .....	78
5.3.3.	EINFLUSS DER INFEKTION .....	88
5.3.4.	GESCHLECHTERVERTEILUNG .....	90
5.3.5.	ÄTIOLOGIE .....	90
<b>6.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>92</b>
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>97</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>99</b>
<b>10.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>110</b>
10.1.	BERECHNUNG APACHE-II-SCORE .....	110
10.2.	BERECHNUNG RANSON-SCORE: .....	111
10.3.	BERECHNUNG BISAP-SCORE.....	111
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>112</b>
<b>12.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Definition und Klassifikation**

Die akute Pankreatitis beschreibt einen akut-entzündlichen, primär nicht-infektiösen Prozess des Pankreas unterschiedlicher Genese. Ihre milde Verlaufsform tritt als ödematöse Pankreatitis mit Ödembildung und konsekutiver peripankreatischer Fettgewebsnekrose ohne Parenchymnekrosen in Erscheinung. Diese Form tritt mit einem Anteil von 80-85% wesentlich häufiger auf, als die akute, hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis, welche sich durch Fettgewebs- und Gewebsnekrosen der Bauchspeicheldrüse selbst und angrenzender Organe in unterschiedlichem Ausmaße auszeichnet.

### **1.2. Epidemiologie**

Die Inzidenz der AP hat in den letzten zwei Jahrzehnten, sowohl in den USA als auch in europäischen Ländern einen Anstieg erfahren. (44, 61, 117) Sie liegt pro Jahr durchschnittlich bei 10-46 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. (42) Der Anstieg ist zum einen auf den zunehmenden Alkoholkonsum zurückzuführen, zum anderen spiegelt sich eine Zunahme an Gallensteinleiden in der wachsenden Inzidenz wider. (29, 116) Die Epidemiologie wird durch die Ursachen der AP definiert. So sind Männer im Verhältnis von 3 : 2 häufiger betroffen als Frauen (3), was unter anderem mit einem geringeren Alkoholkonsum unter den Frauen in Zusammenhang zu stellen ist. (33, 42, 48, 50)

Insgesamt sind 80% der Fälle ätiologisch durch Gallenwegserkrankungen und Alkoholkonsum bedingt.

Der Altersgipfel der Betroffenen liegt bei 40 – 60 Jahren.

Bei 80% der Patienten verläuft die Pankreatitis mild und ödematös, welche in der Regel ohne ernsthafte Komplikationen ausheilt. In 20% der Fälle handelt es sich jedoch um eine nekrotisierende Pankreatitis, welche sich durch eine deutlich

höhere Morbidität und Mortalität auszeichnet. (86, 126) Während die Mortalität bei der unkomplizierten Verlaufsform unter 1% liegt, wird die der schweren, nekrotisierenden Form selbst in spezialisierten Zentren noch mit 15 – 25% angegeben. (11, 12, 37, 118)

Die Letalität wird in eine frühe und eine späte eingeteilt, wobei die erstere im Zeitraum von 14 Tagen nach stationärer Aufnahme im Wesentlichen durch Organversagen bestimmt wird. Die Spätletalität umfasst den Zeitraum danach und ist meist Folge septischer Komplikationen.

Bei Kindern sind die ausschlaggebenden Trigger der AP meist Traumata, Systemkrankheiten, Infektionen und Medikamente; genetische Ursachen stellen hingegen eine Rarität dar. (13, 51)

### **1.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die akute Pankreatitis weist keine einheitliche Ätiologie auf, sondern kann durch unterschiedliche Noxen ausgelöst werden. Ihre Klärung hat nicht nur Bedeutung für die prognostische Einschätzung des weiteren Verlaufs (alkoholische Pankreatitis prognostisch ungünstiger), sondern beeinflusst auch das weitere therapeutische Vorgehen. Den Löwenanteil bilden – beide Geschlechter gemeinsam betrachtet – die biliäre Genese mit 50-60%, gefolgt von der alkoholischen mit 30-40%. (57) Differenziert man die Geschlechter, ist bei den Männern die Ätiologie mit 45% (vs. 25% Choledocholithiasis) häufiger alkoholassoziiert, bei den Frauen hingegen überwiegt die biliäre Genese mit 56% (vs. 13% Alkohol). Neben diesen beiden Hauptursachen kommen noch zahlreiche weitere Faktoren wie Hyperlipidämie, Hyperkalzämie, Virusinfekte (Mumps), Medikamente, die Post-ERCP-Pankreatitis, posttraumatische Zustände oder hereditäre Faktoren als Auslöser der akuten Pankreatitis in Frage. Letztgenannte sind allerdings als seltene Ursachen einzustufen. (57, 128) Findet sich weder ein Hinweis für einen alkoholischen, noch für einen biliären Einfluss auf den Ausbruch der Erkrankung und hat man auch seltene Ursachen ausgeschlossen, bezeichnet man die Pankreatitis als „idiopathisch“.

Die Pankreatitis biliärer Genese lässt sich pathophysiologisch mit einem Sekretionsstau infolge einer Pankreasgangobstruktion erklären. (128)

Einen weiteren Beitrag kann ein Gallereflux leisten, der zwar für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung nicht zwingend erforderlich ist, die Erkrankungsschwere jedoch negativ beeinflusst.

Die Pathogenese der alkoholischen Pankreatitis ist noch nicht eindeutig geklärt. Bis heute sind folgende 4 Hypothesen in Diskussion: (73, 128)

1. Die Refluxtheorie beruft sich auf eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi, induziert durch Alkoholkonsum und konsekutivem duodenopankreatischen Reflux. Ein Spasmus des Sphinkter Oddi und dem daraus resultierenden biliopankreatischen Rückfluss – ebenfalls alkoholassoziiert – muss in Betracht gezogen werden.
2. Die Hypothese der Pankreasgangobstruktion basiert auf Beobachtungen, dass bei Alkoholkonsum vermehrt präzipitierte Proteine im Pankreassekret vorzufinden sind, die ihrerseits zu einem Pankreasgangverschluss führen.
3. Die dritte Hypothese beruht auf direkt toxischen Effekten des Alkohols auf das Pankreas, wobei Äthanol eine vorzeitige Proteasen- und Trypsinogenaktivierung bewirkt.
4. Die vierte Hypothese beinhaltet die Pankreasperfusion, welche in Folge von Alkoholexposition abnimmt, und so zu einer reduzierten Oxygenierung der Bauchspeicheldrüse führt. (73)

#### **1.4. Pathophysiologie**

Die Initiierung der akuten Pankreatitis folgt einem vergleichbaren Reaktionsablauf, unabhängig von der jeweiligen Genese.

Den Beginn der Kaskade bildet die vorzeitige intrapankreatische Aktivierung von Trypsinogen, welches unter physiologischen Bedingungen durch das Enzym Enterokinase im Duodenum aktiviert wird. Im Gefolge werden weitere digestive Enzyme (Chymotrypsinogen, Proelastase, Lipase, Amylase, Ribonuklease, Proprotease) aktiv, was bei fortbestehender Synthese in einem Sekretionsblock endet. Damit sind die Voraussetzungen für eine akute Pankreatitis gegeben: die Pankreasproenzyme – angesammelt in Zymogengranula – werden bereits intrazellulär aktiviert, schädigen die Azinuszelle und lösen die Entzündung der Bauchspeicheldrüse aus. (84, 112)

Nun gibt es mehrere Hypothesen, welche die vorzeitige Trypsinogenaktivierung erklären. Die größte Aufmerksamkeit wird hierbei der Autoaktivierung von Trypsinogen und der Aktivierung durch Cathepsin B, einer lysosomalen Protease, geschenkt.

Einen weiteren pathogenetischen Einfluss hat Calcium, welches eine entscheidende Rolle für die sekretorische Funktion der Azinuszelle spielt. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Noxen, welche eine akute Pankreatitis begünstigen, in einer verstärkten intrazellulären Calcium-Freisetzung resultieren und somit durch Zymogenaktivierung, Zerstörung des Cytoskeletts und über eine mitochondriale Dysfunktion im Zellschaden enden. Da die Trypsinogenaktivierung calciumabhängig zu sein scheint, könnte eine Calciumelevation den verschiedenen ätiologischen Faktoren ein gemeinsamer Trigger sein. (121)

Experimentelle Studien, in denen Sauerstoffradikalfänger den Pankreasschaden signifikant eindämmten, weisen auf eine pathophysiologische Rolle von oxidativem Stress hin. Erklären kann man dies durch eine Aktivierung von Leukozyten, der chemotaktischen Wirkung und der Hochregulation von Zytokinen, hervorgerufen durch Sauerstoffradikale. (109)

Der bereits eingetretene Azinuszellschaden setzt über die Freisetzung von Zytokinen und vasoaktiven Substanzen die Entzündungskaskade in Gang. (47)

Für die Frühphase der akuten Pankreatitis entscheidende Mediatoren sind Studien zufolge TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 8, 10. Die Zytokinfreisetzung endet schließlich in der Expression von Adhäsionsmolekülen und Rekrutierung von Leukozyten, was die inflammatorische Aktivität im Pankreasparenchym signifikant erhöht. (108)

Fatal wirkt sich die Mikrozirkulationsstörung im Pankreas – hervorgerufen durch Vasokonstriktion von Arteriolen, der gesteigerten Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel, sowie der intravasalen Gerinnungsaktivierung – auf den weiteren Verlauf der akuten Pankreatitis aus. Denn die Hypoxie ist die Hauptdeterminante, die mit dem Schweregrad korreliert und einen Übergang von der milderen, ödematösen in die schwere hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis ermöglicht. (69, 72, 73, 124)

## 1.5. Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung der AP setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen. Anamnestisch geben Betroffene meist heftige Schmerzen, sowohl epigastrisch als auch im rechten oberen Quadranten des Abdomens an, die häufig gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen. (19, 36) Der Schmerz ist typischerweise kontinuierlich, kann mehrere Tage andauern und ist desöfteren mit Übelkeit und Erbrechen vergesellschaftet. Gibt der Patient an, diese Symptomatik schon einmal gehabt zu haben, ist dies prognostisch günstiger zu bewerten, da wiederholte Schübe seltener nekrotisierend und schwer verlaufen als der primäre Schub. (57) Um die Klärung der Ätiologie zu erleichtern, sind außerdem das Maß an Alkoholkonsum, das Vorliegen von Gallensteinen, Koliken, Stuhlfärbung, Urindunkelfärbung anamnestisch zu erheben.

Körperliche Untersuchungen ergeben nicht selten Fieber (60%), Anzeichen einer Darmparalyse (70%) und den charakteristischen Gummibauch (60%) (8, 104). Beim Letztgenannten handelt es sich um die fehlende Abwehrspannung aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas. Pankreatitis-Hautzeichen, die von Exsudaten aus Nekrosearealen herrühren und sich als livide oder bräunliche Verfärbungen darstellen, treten selten auf und sind Ausdruck einer schweren Verlaufsform. Sie sind entweder periumbilikal (Cullen-Zeichen) oder in der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) lokalisiert.

Als Laborparameter behaupten sich die Amylase und Lipase, zwei Enzyme, die bei der AP aus den Azinuszellen freigesetzt werden. (87) Bei ähnlicher Sensitivität (82-100%) übertrifft die Lipase – bei Werten über der 3fachen Norm – die Amylase an Spezifität (96 vs. 88%). (34) Erhöhte Serum-Amylase-Konzentrationen treten z.B. ebenfalls bei Makroamylasämie, reduzierter GFR, Erkrankungen der Speicheldrüsen auf und liefern in solchen Fällen, in Bezug auf die AP, falsch positive Ergebnisse. (115) Ein weiterer Vorteil der Lipase-Bestimmung ergibt sich aus deren längeren Halbwertszeit, so dass die Lipase für einen längeren Zeitraum erhöhte Werte liefert als die Amylase. Das größere diagnostische Fenster ist vor allem bei verzögerter Klinikeinweisung hilfreich. (114) Eine zusätzliche Amylase-Bestimmung bietet im Vergleich zur alleinigen Lipase-Bestimmung keinen diagnostischen Zugewinn. (67) Anzumerken ist jedoch, dass die Höhe der



Enzymanstiege nicht mit der Erkrankungsschwere korreliert, weil zum Beispiel eine Totalnekrose des Pankreas rasch einen Abfall der Lipase nach sich zieht. (80) Außerdem fehlt bei 10-30% der Patienten eine Erhöhung der Enzyme vollständig. (89)

Gemeinsamen, interdisziplinären, deutschen Leitlinien zufolge, ist die Diagnose AP bei akutem Bauchschmerz, kombiniert mit eindeutiger Erhöhung von Amylase bzw. Lipase zu stellen.

Laborparameter, die den Verdacht auf eine biliäre Genese unterstützen, sind Anstiege von GOT, GPT, aP oder Bilirubin, wobei ein Anstieg der GPT auf über 300% der Norm, einen positiv prädiktiven Wert von 95% für eine biliäre Pankreatitis hat. (57)

Ergänzend sind bildgebende Verfahren durchzuführen, insbesondere um Differentialdiagnosen auszuschließen.

Der hohe Stellenwert der Sonographie ist nicht nur in der raschen Verfügbarkeit begründet, sondern auch im Nachweis von Konkrementen mit oder ohne Cholestase. In diesem Fall sollte die Diagnose „biliäre Pankreatitis“ möglichst nicht verzögert werden, damit rasch eine endoskopische Stein Entfernung eingeleitet werden kann. Die häufig begleitende Darmparalyse erschwert jedoch die sonographische Einsehbarkeit des Organs und auch um das Ausmaß an Nekrosearealen abzugrenzen, ist diese Untersuchungsmethode unzureichend. (2, 129)



Bild 1: Cholestase



Bild 2: Erweiterter DHC

Liegt trotz fehlendem sonographischen Nachweis von Gallensteinen weiterhin der Verdacht einer biliären Genese vor, kann zur weiteren Bildgebung der EUS eingesetzt werden, der vor allem zum Nachweis präpapillärer Konkreme als wertvoll einzuschätzen ist. (94) Ein steinfreier Gallengang schließt eine biliäre Genese jedoch nicht aus, da Konkreme bereits abgegangen sein können oder eine Mikrolithiasis vorliegen kann.



Bild 3:  
Endosonographisch  
Stein im DHC und in  
Gallenblase

Das KM-CT ist zwar zur Diagnosestellung der AP nicht zwingend erforderlich, wird jedoch als Standard zur Beurteilung von Pankreasnekrosen eingesetzt. (116, 129) Diese Untersuchung sollte idealerweise 3-4 Tage nach Symptombeginn durchgeführt werden. Damit kann das Problem der KM-Minderanreicherung, aufgrund einer kapillären Minderperfusion durch das Pankreasödem und der dadurch vorgetäuschten Nekrose umgangen werden. (11, 125)

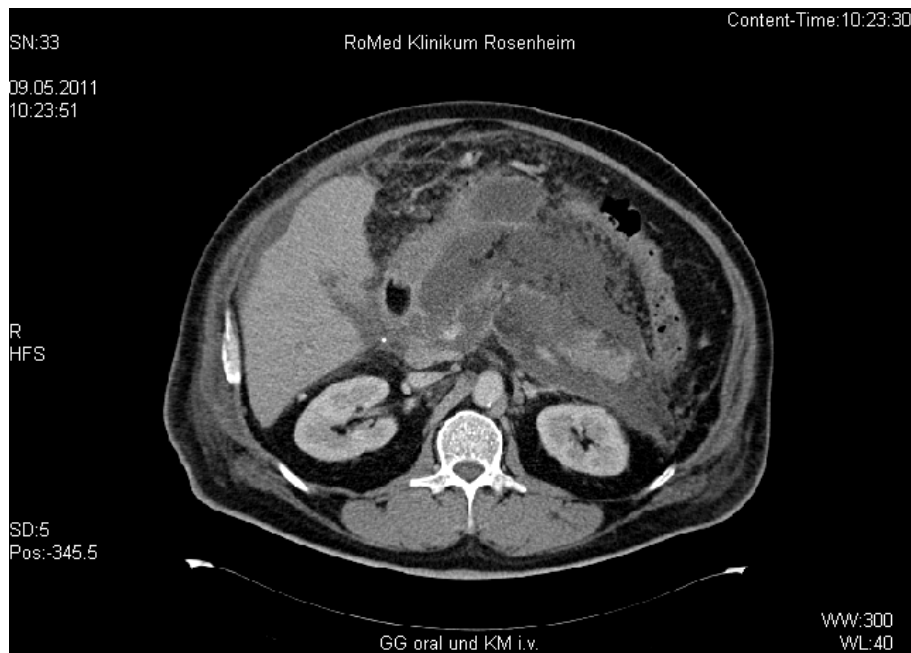


Bild 4 – CT: Nekrotisch exsudative Pankreatitis, lediglich der Pankreasschwanz ist noch gut perfundiert, der Pankreaskopfbereich stellt sich kaum noch dar, vom Korpus finden sich nur leichte Rest-Perfusionsareale.

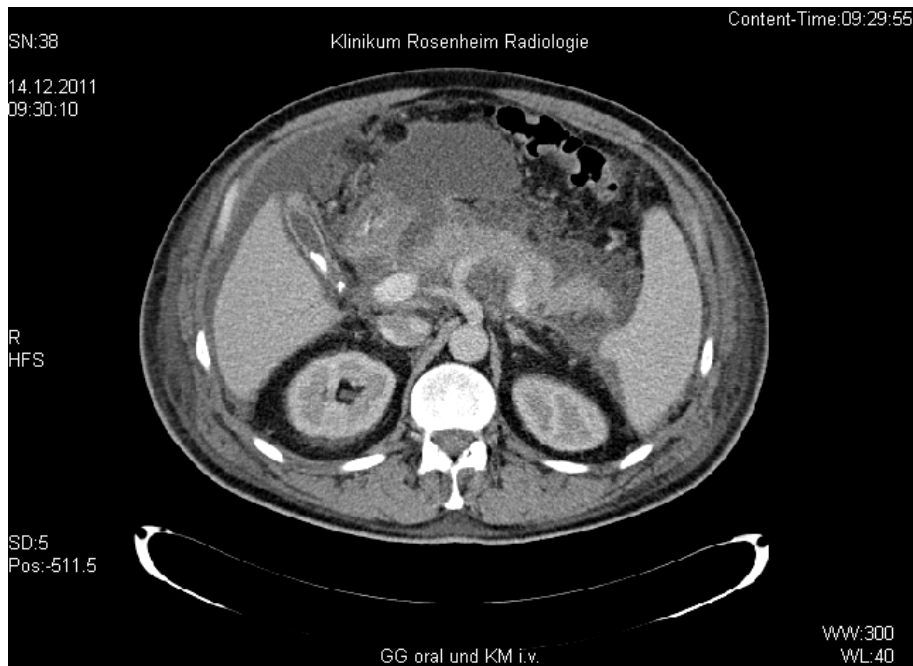


Bild 5 – CT: Nachweis von ausgedehnten Flüssigkeitskolektionen peripankreatisch mit beginnender Flüssigkeitsabkapselung retrogastral und in Höhe des Pankreaskopfes.

Die ERCP ist in der Frühphase – im Falle einer biliären Pankreatitis – überwiegend als therapeutische Interventionsmöglichkeit von Bedeutung. Einer sofortigen Intervention bedarf eine Cholangitis oder Cholangiosepsis bei GPT-Anstieg auf über das dreifache der oberen Norm. Bei den übrigen Fällen der biliären Pankreatitis ist die ERCP binnen 72 Stunden ausreichend. (39) Ansonsten hat die ERCP in der Akutdiagnostik allenfalls einen begrenzten Stellenwert.

### 1.6. Differentialdiagnosen

Eine AP ist nicht immer leicht zu diagnostizieren und kann übersehen werden. Zum einen kann dies der Fall sein, wenn die AP in seiner fulminanten Form Arzt und Patient so überwältigt, dass ein schnelles Versterben des Patienten dem Arzt keine Zeit für eine korrekte Diagnostik lässt. Zum anderen wird insbesondere bei postoperativer Genese die Möglichkeit, dass es sich um eine AP handelt, häufig nicht in Erwägung gezogen. (73, 109)

Deshalb ist es von großer Bedeutung bei Oberbauchschmerzen neben dem Myokardinfarkt (Hinterwand), Mesenterialinfarkt, der Ulkusperforation oder dem Aortenaneurysma, stets auch eine Pankreatitis in Betracht zu ziehen.

Aufgrund der Vielfalt möglicher Differentialdiagnosen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von großer Wichtigkeit. Die Analyse des Schmerzbildes bei der Anamneseerhebung lässt bereits Rückschlüsse auf die Genese der Beschwerden ziehen. Typisch für die Pankreatitis ist der viszerale Schmerz, der sich durch seine ungenaue Lokalisation und seinen dumpfen, wellenförmigen Charakter auszeichnet. Der Patient ist in der Regel unruhig und leidet häufig zusätzlich an Übelkeit und Erbrechen, auch eine reflektorische Darmparalyse und Schocksymptomatik können begleitend hinzutreten.

Aufgabe des behandelnden Arztes ist es, einen Myokardinfarkt differentialdiagnostisch auszuschließen, da auch Hinterwandinfarkte vegetative Symptome, wie viszerale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen aufweisen können.

Bei entsprechendem Verdacht sollte ein EKG angefertigt werden und evtl. zusätzlich Blut für Laborwerte (CK, Troponin) abgenommen werden.

Fehlinterpretationen sind sowohl beim symptomatischen Aortenaneurysma, das durch Expansion des Aneurysmasackes von Flanken- und Rückenschmerzen begleitet ist, sowie bei der mesenterialen Ischämie möglich, die meist generalisierte, abdominale Beschwerden verursacht. Sonographie, CT bzw. Angio-CT können den Verdacht bestätigen bzw. ausschließen. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die Diagnostik des Ulkusleidens, da Komplikationen, wie die Ulkusperforation eine AP imitieren können.

Zusammenfassend muss darauf hingewiesen werden, dass sämtliche Differentialdiagnosen im Hinterkopf bedacht werden müssen und schließlich erst bei Beweis des Gegenteils ausgeschlossen werden können.

## **1.7. Therapie**

Die Therapie der AP setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen und ist vom Schweregrad und auch der Genese der Pankreatitis abhängig.

In den letzten Jahren hat sich ein Trend hin zur konservativen Therapie entwickelt, was nicht zuletzt auf Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis der AP, Verbesserungen der Bildgebung und eine umfassendere Intensivtherapie zurückzuführen ist. Die Klärung des Schweregrades ist essentiell, um weitere Behandlungs- und Überwachungskonsequenzen festzulegen. Während bei leichten Verlaufsformen auf eine Intensivüberwachung verzichtet werden kann, ist sie bei der schweren Pankreatitis obligat. Dabei ist es dringend erforderlich zu klären, ob im eigenen Krankenhaus alle möglicherweise in Frage kommenden interventionellen und operativen Gegebenheiten vorhanden sind, oder ob eine Verlegung in ein entsprechend ausgerüstetes Zentrum notwendig ist. Die Wichtigkeit dieser Maßnahme wird durch die höhere Letalität bei verzögerter Überweisung in ein interdisziplinäres Zentrum unterstrichen. (31, 81) Ist die Entscheidung über das adäquate Behandlungszentrum gefallen, beginnt man mit der Basistherapie. Da der Patient klinisch in den meisten Fällen an erheblicher Schmerzsymptomatik leidet, ist die Analgesie eine wichtige Säule der Basistherapie. Sie erfolgt primär intravenös, wobei sowohl Procainhydrochlorid als Dauerinfusion (im Regelfall 2g/24h) oder auch Opiate, wie Buprenorphin, Pethidin, Pentazocin und Tramadol zum Einsatz kommen. Bei der Behandlung mit Procain muss der Arzt besonders auf Herzrhythmusstörungen, als mögliche Nebenwirkung, achten; bei der Opiatwahl sollten Substanzen mit möglichst geringem Papillenspasmus (oben genannte) bevorzugt werden. Bei Versagen dieser Therapie bietet die Periduralanästhesie eine Alternative.

Maßgebend ist auch eine ausreichende Volumensubstitution, um den häufig unterschätzten Flüssigkeitsverlust, v.a. nach retroperitoneal, auszugleichen und den Mikrozirkulationsstörungen entgegenzusteuern. (7, 23, 113) Dass sich eine Hämatokrieterhöhung prognostisch ungünstig auswirkt, betont den Stellenwert der Substitutionstherapie. (24, 82) In einer retrospektiven Studie wurde die Letalität durch eine frühzeitige, forcierte Rehydrierung reduziert. Die Steuerung einer adäquaten Volumenzufuhr gestaltet sich bei der schweren Pankreatitis meist schwierig, da häufig die Angst der Überwässerung, insbesondere pulmonal, im Wege steht. Die Eignung des ZVD oder Pulmonalkatheters wurde in zahlreichen Studien widerlegt. Ein erhöhter intraabdomineller Druck im Rahmen der

Pankreatitis führt häufig zu einer Überschätzung der Vorlast, da es sich bei beiden um druckgesteuerte Parameter handelt. Neuere Studien zeigen einen besseren Vorhersagewert für volumenbasierte Vorlastparameter, wie GEDV (Globales enddiastolisches Volumen) bzw. ITBV (Intrathorakales Blutvolumen) - beide mittels PiCCO-Monitoring zu erheben. (59)

Sind Kreislaufparameter trotz Volumensubstitution nicht stabil, können Katecholamine erforderlich sein.

Was die Ernährung betrifft, sollte zu Beginn einer AP eine Nahrungskarenz angeordnet werden, um Übelkeit und Erbrechen als Folge der Magenentleerungsstörung zu vermeiden und um den häufig manifesten paralytischen Ileus nicht zu verstärken. Ist eine orale Ernährung nach 5 bis 7 Tagen nicht möglich, liegt eine schwere Verlaufsform vor; sind bereits Komplikationen wie Abszesse, Pseudozysten und Fisteln auszumachen, oder ist ein chirurgischer Eingriff geplant, so ist eine parenterale Ernährung indiziert. Sie erfolgt durch übliche Glucose-Aminosäuren-Gemische und kann um Lipidinfusionen ergänzt werden. Eine Wiederaufnahme der oralen Ernährung richtet sich im Wesentlichen nach dem klinischen Verlauf des Patienten und sollte aufgrund des Infektionsrisikos, das bei jedem invasiven Eingriff besteht, nicht unnötig hinausgezögert werden.

Ob eine initial nasojejunale oder nasogastrale Ernährung den Verlauf der Pankreatitis günstig beeinflusst, wird bis heute kontrovers diskutiert. (62, 75, 92)

Eine Stressulkuetherapie ist bei schweren Verlaufsformen sinnvoll und kann intravenös durch Omeprazol oder Pantoprazol appliziert werden. Zusätzlich platziert man nicht selten eine Magensonde, um den sauren Mageninhalt absaugen zu können.

Zur Thromboseprophylaxe und um einer disseminierten intravasalen Gerinnung vorzubeugen, wird empfohlen, Heparin niedrig dosiert zu verabreichen.

Eine Substitution von Gerinnungsfaktoren, z.B. mit FFP oder Antithrombin, kann beim Auftreten von Gerinnungsstörungen ebenfalls notwendig werden und richtet sich nach dem laborchemisch nachgewiesenen Defizit.

Entscheidend beeinflusst wird der natürliche Verlauf der AP auch durch das Auftreten von Pankreasnekrosen und deren Infektion. (11, 20, 107) Diagnostisch sichern lässt sich eine Infektion am besten durch eine ultraschall- oder CT - gesteuerte Punktion fraglicher Nekrosen. (9, 43) Ihre Inzidenz nimmt mit dem Nekroseausmaß und mit steigender Verlaufsauer der Pankreatitis zu (64) und liegt bei 40-70 % mit dem Höhepunkt während der zweiten und dritten Woche nach Symptomatikbeginn. Weil die Infektion von Pankreasnekrosen eine entscheidende Rolle spielt, was die Morbidität und Mortalität der AP betrifft, ist eine frühe Prävention dieser Komplikation erstrebenswert. Während eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei der leichten ödematösen Verlaufsform nicht gerechtfertigt zu sein scheint, wird ihr Einsatz bei der nekrotisierenden Pankreatitis kontrovers debattiert. Die Ergebnisse von Studien und Metaanalysen variieren. Aussagen über eine signifikante Reduktion der Anzahl infizierter Nekrosen und extrapancreatischer Infektionen nach Antibiotika-Prophylaxe, verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe, sind ebenso in der Literatur vertreten wie die Aussage, eine solche Therapie habe keinen positiven Einfluss auf das Auftreten von infizierten Nekrosen. (96, 105) Einige Studien zeigen eine Letalitätssenkung, andere Untersuchungen belegen keinen Benefit gegenüber unbehandelten Patienten. (27, 32, 54, 65) Liegt der Verdacht einer infizierten Nekrose im Raum und ist eine Feinnadelaspiration des Pankreas bereits durchgeführt worden, ist die Behandlung wie folgt durchzuführen: es sollte zunächst ein pankreasgängiges Antibiotikum wie Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacin oder Piperacillin/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol (26, 63) angesetzt werden. Bestätigen mikrobiologische Befunde eine Infektion, ist die begonnene Therapie für insgesamt etwa 10 bis 14 Tage gemäß dem Antibiogramm fortzuführen. Kann der Verdacht nicht bestätigt werden, sollte die Antibiotika - Therapie schnellstmöglich abgesetzt werden. (54)

Endoskopische Verfahren spielen insbesondere bei der biliären Pankreatitis eine entscheidende Rolle. Hier steht die ERCP mit Papillotomie als kausale Therapiemöglichkeit zur Verfügung. (35, 93)



Sie ist immer dann indiziert, wenn Zeichen einer Cholangitis und / oder Sepsis bzw. ein Verschlussikterus vorliegen. Ziel dieser Intervention ist eine Sanierung des Gallengangs bei obstruierender Choledocholithiasis. (35, 68)

Eine zeitnahe Cholezystektomie nach ausgelöster biliärer Pankreatitis ist sicherlich sinnvoll, da bei diagnostizierter Cholezystolithiasis mit erneuten Steinabgängen und somit erneuten Schüben zu rechnen ist. Dies gilt insbesondere bei fehlender Papillotomie.

Der Stellenwert der Chirurgie, was die AP gezielt betrifft, ist stark in den Hintergrund gedrängt worden. Während früher noch jeder Nekrosenachweis eine OP-Indikation darstellte, wird heute die sterile Nekrose weitgehend konservativ behandelt. Kommt es trotz maximaler Intensivtherapie zu einem progressiven Organversagen, sollte ein operativer Eingriff individuell in Betracht gezogen werden. Die unvollständige Datenlage und ein ausstehender Vergleich zwischen konservativem und operativem Vorgehen bei infizierten Nekrosen, erlauben keine eindeutige Empfehlung, wie in diesem Fall vorzugehen ist. Hat man sich jedoch für eine Operation entschlossen, sollte der Zeitpunkt – so fern keine spezifischen Komplikationen vorliegen – nicht zu früh gewählt werden, um dem Immunsystem eine Demarkation der Nekrosen zu ermöglichen. Der Zeitpunkt zwischen der 3. und 4. Erkrankungswoche scheint günstig zu sein (119), erleichtert das technische Vorgehen und reduziert möglicherweise die Mortalität. (28)

Die operative Sanierung besteht aus der Nekrosektomie in Kombination mit einem Lavage – Verfahren (25, 37, 100), um postoperativ das Exsudat und den Detritus suffizient zu entfernen.

Infizierte Pseudozysten und Pankreasabszesse können versuchsweise durch eine primäre perkutane Drainage behandelt werden. Fehlt jedoch der Nachweis für eine Infektion, sollte auf eine Drainage verzichtet werden, da sie das Risiko, das sterile Gewebe zu infizieren, in sich birgt.

### **1.8. Komplikationen**

Die Komplikationen der AP können lokaler, also intra- und extrapankreatisch, sowie systemischer Natur sein. (76, 78) Die lokale Ausbildung von Nekrosen,

Abszessen und Pseudozysten treten mit oder ohne Infektion in Erscheinung und lassen sich auf die Grunderkrankung zurückführen. Eine Pankreaskopfschwellung bei interstitieller, Kopfnekrosen bei nekrotisierender Pankreatitis können eine Stenose benachbarter Hohlorgane herbeiführen und so durch Verlegung des Ductus choledochus, des Duodenum oder des Kolons das Krankheitsbild aggravieren.

Eine häufige Komplikation der nekrotisierenden Verlaufsform ist der paralytische Ileus, der als Folge der Grunderkrankung zu werten ist. Bei der AP wird die Paralyse direkt durch retroperitoneale Affektionen hervorgerufen.

Eher selten in Erscheinung treten gastrointestinale Blutungen, z.B. hervorgerufen durch alkoholische Gastritis, sowie intrapankreatische Blutungen und Dünndarminfarkte, als Folge der peripankreatischen Nekroseprozesse. Eine Beteiligung der Milz, welche durch ein Übergreifen der Pankreatitis auf die benachbarten Gefäße und durch ein Vordringen von Pankreaspseudozysten in Richtung Milz verursacht werden kann, ist ebenso rar. Als Beispiele hierfür sind die Milzruptur, die Arrosion der Milzgefäße, ein Milzinfarkt oder -hämatom zu nennen. Die beiden erstgenannten sind in der Lage lebensbedrohliche Blutungen herbeizuführen, letztgenanntes Beispiel verstärkt die bereits vorhandene Schmerzsymptomatik.

Die systemischen Komplikationen sind ebenso vielfältig und beeinflussen den weiteren Verlauf der AP erheblich. Zu nennen ist der Schock, ausgelöst durch den massiven Flüssigkeitsverlust ins Retroperitoneum, der im Rahmen einer schweren systemischen Entzündungsreaktion mit generalisierter, vaskulärer Hyperpermeabilität und Einschwemmung vasoaktiver toxischer Substanzen bei der AP auftreten kann.

Die respiratorische Insuffizienz, als Folge von Pleuraergüssen und die durch schmerzhafte Abwehrspannung bedingte Hypoventilation sind weitere Kriterien, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich machen.

Eine ausreichende Volumensubstitution ist entscheidend, um ein drohendes Nierenversagen durch die Hypovolämie und möglicherweise toxische Substanzen zu verhindern.

Metabolische Komplikationen, wie Elektrolytstörungen und Störungen des Säure-/Basenhaushalts können ebenfalls Folge einer AP sein.

Infarkttypische EKG - Veränderungen, die bei bis zu 50 % der Patienten zu beobachten sind, führen manchmal zu Fehldiagnosen. Andere kardiale Komplikationen, wie Perikardergüsse und die daraus resultierende Herzbeuteltamponade sind eher eine Rarität.

## 2. Zielsetzung und Fragestellung

Bei einer multifaktoriellen Thematik werden viele Einflussgrößen erfasst, was die Analyse eines großen Datensatzes erforderlich macht. Um ein möglichst großes Kollektiv von intensivpflichtigen Patienten gewinnen zu können, erfolgte in diesem Fall eine retrospektive Analyse von 121 Patienten, die zwischen 1994 und 2007 mit schwerer Pankreatitis sowie Erfüllen spezieller Aufnahmekriterien auf der gastroenterologischen Intensivstation im Rechts der Isar aufgenommen wurden.

Die Hauptfragen, mit denen sich diese Arbeit auseinandersetzt, sind folgende:

### 1. Prädiktoren

Hierbei wurden sowohl die prognostischen Faktoren bei Aufnahme erfasst, als auch zusätzliche Faktoren, die sich erst während des Aufenthaltes entwickelten. Welche Prognosefaktoren für den Tod, den Schweregrad des Verlaufs und mögliche Organversagen haben klinische Relevanz und eine gute prädiktive Aussagekraft?

### 2. Genese der Pankreatitis bei Intensivpatienten

Mit welcher Häufigkeit sind die entsprechenden Ätiologien bei intensivpflichtigen Patienten vertreten? Korreliert eine bestimmte Genese häufiger mit einer Aufnahme auf Intensivstation als andere?

### 3. Einfluss infizierter Nekrosen

Ist eine infizierte Nekrose prognostisch ungünstiger als eine sterile Nekrose? Korreliert eine Infektion mit der Mortalität, der Länge der intensivpflichtigen Aufenthaltsdauer oder dem maximalen APACHE-II-Score?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv setzt sich insgesamt aus 121 Personen zusammen, wovon 78 männlichen und 43 weiblichen Geschlechts sind. Das mediane Alter beträgt 58 Jahre bei einem Range von 22 bis 87 Jahren. Die retrospektiv erfassten Patienten wurden zwischen Januar 1994 und Juni 2007 auf der gastroenterologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik im Rechts der Isar, TU München aufgenommen. Die Aufnahme auf die Intensivstation zählte gemeinsam mit der gesicherten Diagnose einer schweren Pankreatitis als Einschlusskriterium. Außerdem mussten für die Aufnahme in die Datenbank folgende Kriterien erfüllt sein:

- 1) Mindestens 1 x Lipase und/oder Amylase > 3-fache obere Norm PLUS
- 2) Typischer Schmerzcharakter PLUS
- 3) Mindestens ein prognostisch ungünstiger Parameter, wie:
  - a) Organversagen
  - b) APACHE-II-Score  $\geq 8$
  - c) CRP  $\geq 15$ mg/dl
  - d) Hypocalcämie
  - e) Hämatokrit > 44% (Mann) bzw. > 40% (Frau) bei Aufnahme
  - f) Blutzucker > 125 mg/dl bei Aufnahme
  - g) Nachweis von Nekrosen im CT

#### **3.2. Patientenrekrutierung und Datenerhebung**

Mit Hilfe der Aufnahmebücher („Renner“) der gastroenterologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik am RDI wurden im Zeitraum von Januar 1994 bis Juni 2007 die Patientenaufnahmen mit der Diagnose „schwere akute Pankreatitis“ ermittelt. Die Daten wurden initial retrospektiv ausgewertet, ab 1999 durch prospektiv erhobene Daten. Anhand dieser Informationen war es möglich, geeignete Patienten und Patientinnen zu erfassen, die entsprechenden

Krankenakten im Krankenblattarchiv des Klinikums Rechts der Isar einzusehen und Daten aus elektronischen Patientenakten über das SAP zu erheben.

Als Datenquellen stand somit die gesamte Krankenakte einschließlich Laborberichten, Kardex, histologischen, endoskopischen, radiologischen, sonographischen und mikrobiologischen Befunden, sowie Anamnesebogen und Arztbriefe der betroffenen Patienten zur Verfügung.

Um die entsprechende Datenerhebung durchführen zu können, war eine strukturierte Auswertung umfangreicher Akten der intensivpflichtigen Patienten notwendig. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte zunächst mithilfe einer Excel-Tabelle. Hiermit konnte eine systematische Datenerhebung aus den vorliegenden Informationsmaterialien gewährleistet werden.

Neben demographischen Daten, wie Alter und Geschlecht, wurden klinische Parameter ermittelt. Hierunter fanden sowohl die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Vorstellung im Krankenhaus Eingang in die Datenbank, als auch die Menge des Alkohol- und Nikotinkonsums, die Länge des Intensivaufenthaltes, die Ätiologie der Pankreatitis, die Anzahl der Tage auf Normalstation, die Präsenz von Aszites, Ileus-/Subileuszeichen, sowie Cullen`s, Turner`s Sign. Die Ätiologie wurde folgendermaßen festgemacht: Patienten, die neben der Pankreatitis an einer Gallenerkrankung litten, fielen in die Kategorie biliäre Pankreatitis; diejenigen, die zwar eine Gallenerkrankung hatten, jedoch keine Pankreatitis vor der ERCP entwickelt hatten, wurden der Kategorie Post-ERCP-Pankreatitis zugesprochen; alle Personen, die regelmäßig vermehrten Alkoholkonsum genossen und keine andere offensichtliche Ursache der Pankreatitis aufwiesen, zählen zu der alkoholassoziierten Form; andere seltene Ursachen, wie Viruserkrankungen oder medikamentös induzierte Entzündungen wurden separat kategorisiert.

Außerdem wurde der Verlauf sämtlicher Laborparameter verfolgt, darunter die Entzündungsparameter CRP, Leukozyten, die Cholestasewerte GOT, GPT, Bilirubin, desweiteren Hämatokrit, Calcium, alkalische Phosphatase, Lipase, LDH, Kreatinin und Werte der Blutgasanalyse (pO<sub>2</sub>, pH, Bikarbonat, Base Excess). Einige dieser Werte dienten unter anderem der Berechnung relevanter Scores

(APACHE-II, Ranson; s. Anhang), um den Schweregrad der Pankreatitis beurteilen zu können. Um den APACHE-II-Score zu ermitteln, waren die Körpertemperatur, der mittlere arterielle Blutdruck, die Herz- und Atemfrequenz, der arterielle pH-Wert, der pO<sub>2</sub>, Bikarbonat, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten, der Glasgow Coma Score und das Alter erforderlich (Anhang 1). Zur Berechnung des Ranson-Scores waren das Alter, die Leukozyten, GOT, LDH und der Blutzuckerwert bei Aufnahme, sowie der Hämatokrit-Abfall, der Harnstoff-Anstieg, die Flüssigkeitsbilanz, der Calcium-Wert und das Basendefizit innerhalb der ersten 48 Stunden notwendig (Anhang 2).

Die Anzahl der CTs pro Patient, sowie deren radiologische Beurteilung wurden ebenso notiert, wie das Vorhandensein und die Liegedauer perkutaner Drainagen. Aus den mikrobiologischen Daten punktierter Patienten wurden die Keime und – falls vorhanden – das Ergebnis des Antibiogramms ausgewertet.

### **3.3. Therapeutisches Management**

Alle Patienten, auf denen die Ergebnisse der Studie basieren, wurden nach Aufnahme auf die Intensivstation, wie folgt therapiert:

Gemäß eines standardisierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmus erhielten sie als Antibiotikatherapie 3 x 1 g/d Imipenem. Als Alternative kamen ebenso die Präparate Piperacillin/Combactam, Ofloxacin oder Ciprofloxacin sowie Vancomycin zum Einsatz.

Die Patienten wurden mit Protonenpumpenhemmern, entweder Pantoprazol oder Omeprazol, im Sinne einer Stressulkusprophylaxe behandelt.

Im Falle eines Herz-Kreislaufversagens, im Rahmen eines Multiorganversagens, wurden Katecholamine verabreicht.

Die Schmerzbekämpfung erfolgte in den ersten Jahren des Untersuchungszeitraumes u.a. mit einem Novocainefusor. Dieser wurde jedoch im Verlauf zunehmend verdrängt von Opiaten (Buprenorphin, Pentazocin), meist ergänzt durch alternative Analgetika, wie Metamizol.

Im Falle einer klinischen Verschlechterung oder eines negativen Verlaufs der Entzündungsparameter (Leukozytose > 10 G/l oder Leukopenie, Anstieg des

Plasma-CRP, Fieber > 38,5 °C, Bauchschmerzen, die eine lokale Peritonitis vermuten ließen) wurden wiederholt CT-Untersuchungen und Punktionen durchgeführt. Konnten Flüssigkeitsansammlungen oder verflüssigte Nekrosen nachgewiesen werden, erfolgte das Einlegen von perkutanen und/oder transgastrischen Drainagen. Infektionen wurden anhand von Gramfärbungen oder Kulturen aus dem Drainagematerial nachgewiesen.

Die chirurgische Intervention war ausschließlich Punktionskomplikationen oder Flüssigkeitsansammlungen vorenthalten, die einer radiologisch-gesteuerten Drainage unzugänglich waren oder bei Nachweis einer Darmperforation.

Die Patienten wurden intensiv hämodynamisch überwacht, um weiteren Komplikationen vorzubeugen. Zur Überwachung wurde bis 1999 auf den Zentralen Venendruck (ZVD/CVP), sowie den Pulmonalkatheter (PAC) zurückgegriffen, ab 2000 diente das Picco-System zum Monitoring.

Eine Intubation mit anschließender mechanischer Ventilation erfolgte gemäß des ARDS-net Protokolls. Hierbei handelt es sich um ein protektives Beatmungsschema speziell für Acute-Respiratory-Distress-Patienten (ARDS). Ziel ist es, Beatmungsparameter, wie Atemzugvolumen und PEEP so zu wählen, dass der beatmungsbedingte Lungenschaden und seine Konsequenzen für den Gesamtorganismus reduziert werden.

### **3.4. Mikrobiologische Untersuchungen**

Im Falle einer Pseudozystenbildung oder beim Auftreten von Nekrosearealen, wurde eine Punktion des entsprechenden Herdes durchgeführt. Das Punktat/Aspirat wurde mikrobiologisch auf Keime untersucht, welche in grampositive, gramnegative Keime, Anaerobier und Pilze unterteilt wurden.

Insgesamt wurden 59 von 121 Patienten einer Punktion unterzogen, wovon bei 43 Patienten mindestens ein Keim nachgewiesen werden konnten.

Die Probeentnahmen wurden jeweils auf ein flüssiges Nährmedium (Glucose, Thioglycollate) transferiert und zusätzlich auf einem festen Agar (Columbia



Schafsblut-Agar, Schokoladen-Agar, McConkey-Agar, anaerobes Schädler-Agar, anaerobes Schädler-KV-Agar und Sabouroud-Agar) aufgetragen. Anschließend wurde das Kulturmedium bei 37°C inkubiert. Die aeroben Kulturen wurden für 48 Stunden bebrütet und erstmals nach 24 Stunden abgelesen.

Die anaeroben Kulturen wurden vorerst nach 48 Stunden ausgewertet und falls erforderlich weiter bebrütet.

Um Bakterien im Blut nachzuweisen, wurde jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkultur angelegt (BacTec System, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland), wobei man je 10 ml venöses Blut pro Flasche injizierte. Die Blutkulturen verblieben für 5 Tage bei 37°C im Inkubator.

Aus Kontrollzwecken und um ein technisches Scheitern des BacTec-Systems auszuschließen, wurde jedes Fläschchen am Ende der Bebrütung unter aeroben (Schokoladen-Agar in 10% CO<sub>2</sub>) und unter anaeroben Bedingungen (anaerobes Schädler Agar) subkultiviert.

Kultivierbare Keime wurden mit Hilfe des ATB, API oder Vitek-Systems (BioMérieux, Nürtingen, Deutschland) identifiziert. Um antimikrobielle Hemmstoffe herauszufiltern, wurden etwa 10 µl jeder Probe auf eine Agar-Platte aufgetragen, die eine Suspension sporenbildender Bakterien enthält. War der Patient bereits antibiotisch vorbehandelt und wies folglich auch die entnommene Probe Antibiotikamengen auf, wird dies durch einen Inhibitionssaum um die Applikationsstelle herum sichtbar. Die Antibiotikaempfindlichkeit kultivierter Bakterien wurde im Rahmen eines Antibiogramms, entweder mit dem Platten-Diffusions-Test oder mit dem MK-Test mit Hilfe des VITEK – Systems (BioMérieux, Nürtingen, Deutschland) oder des Etest – Systems (AB Biodisk, Solna, Schweden) getestet, entsprechend der Empfehlungen des CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute).

### **3.5. ERCP bei biliärer Pankreatitis**

Bei der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) handelt es sich um eine endoskopische Methode, Gallen- und Pankreasgänge mit Kontrastmittel darzustellen. Sie bedarf einer Röntgeneinheit in Kombination mit

einer Durchleuchtungsröhre zur Überwachung der Verteilung des Kontrastmittels und zur Vermeidung einer Überfüllung des Pankreasgangsystems. Derzeit kommen je nach Zentrum verschiedene Duodenoskope unterschiedlicher Hersteller zur Anwendung.

In der Medizinischen Klinik II im Rechts der Isar der TU München werden kommerziell erhältliche Standard-ERCP-Geräte der Firmen Olympus und Storz verwendet (z.B. Olympus Modell TF J 160R; Olympus, Hamburg, Deutschland).

Während der endoskopischen Eingriffe wurde zur Sedierung Midazolam und/oder Propofol verwendet. Obwohl sehr häufig eingesetzt, ist der Nutzen

von Anticholinergika zur Prämedikation nicht belegt. Auf den zusätzlichen Einsatz von Rachenanästhetika kann bei ausreichender Sedierung verzichtet werden.

Dem nüchternen, prämedizierten Patienten wird das Endoskop in Linksseitenlage eingeführt. Das Gerät wird unter Sicht bis zur Papilla Vateri vorgeschoben, die anschließend mit einem durch den Biopsiekanal eingeführten Hohlkatheter intubiert wird.

Nach erfolgreicher Kanülierung der Papille wird das Kontrastmittel unter röntgenologischer Kontrolle instilliert. Bei der Darstellung der Gallenwege ohne den Ductus pancreaticus spricht man von Endoskopisch-Retrograder Cholangiographie (ERC). Bei alleiniger Betrachtung des Pankreas handelt es sich um eine Endoskopisch-Retrograde Pankreatographie (ERP). Werden beide Vorgehensweisen kombiniert angewandt, so spricht man von Endoskopisch-Retrograder Cholangio-Pankreatographie (ERCP).



Bild 6 – ERCP :

Konkrementsuspekte KM-Aussparung im distalen präpapillären Ductus choledochus. Das vorgeschaltete intra- und extrahepatische Gallengangsystem zeigt sich dilatiert.

Bild 7 – ERCP:

Distal im Choledochus kommt eine große KM-Aussparung zur Darstellung mit kürzerstreckigen filiformen Restlumen des Choledochus, vorgeschaltet der Choledochus dabei deutlich erweitert, die intrahepatischen Gallenwege dabei nicht dargestellt.



Bei einem Großteil der Patienten wurde die ERCP mit der endoskopischen Papillotomie (EPT) kombiniert. Bei Personen mit einer Gallensteinleiden-assoziierten akuten Pankreatitis, die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands, nicht einer Cholezystektomie zugeführt werden können, stellt die prophylaktische endoskopische Sphinkterotomie eine bedeutende Option dar, um weiteren Schüben vorzubeugen. Die Endoskopische Papillotomie (im angloamerikanischen Raum „Endoscopic-Sphincterotomy – EST“) unterscheidet sich in ihrer Vorbereitung nur gering von der ERCP. Von besonderem Interesse sind die Gerinnungsparameter, da es durch den notwendigen Schnitt in der Nähe der A. retroduodenalis bzw. der A. gastroduodenalis vermehrt zu Blutungen kommen kann. Die Eröffnung der Papille erfolgt durch Papillotome der Firma Olympus (Olympus, Hamburg, Germany), welche über einen Terumo-Draht eingeführt werden. Nach Dilatation der maßgeblichen Strikturen, kann unterstützend ein Polyethylen-Stent platziert werden, dessen Größe zwischen 7 F (French) und 11.5 F variiert.

Im Falle steigender Cholestaseparameter, Fieber oder Ikterus muss ein notfallmäßiger Stentaustausch in Betracht gezogen werden.

Durch die Papillotomie werden kleine Steine spontan entleert. Steine bis maximal 15 mm können mit dem Ballonkatheter oder (häufiger) mit einem Dormiakörbchen entfernt werden. Größere Steine müssen zuvor mittels mechanischer Lithotrypsie zertrümmert werden.

### **3.6. CT - gesteuerte Punktion**

Die CT-Untersuchungen wurden nach einem standardisierten Verfahren durchgeführt. Zunächst wird die Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch geklärt; je nach Herdlokalisierung wird der Patient in Rücken-, Bauch- oder Schräglage punktiert. Anschließend erstellt man zur Lokalisation der zu punktierenden Läsion ein digitales Übersichtsbild (sogenannter „scout view“), aus dem hervorgeht, in welchem Bereich Schichtaufnahmen angefertigt werden müssen. In der Höhe des relevanten Befundes werden dann axiale Einzelschichten ohne Schichtzwischenräume erstellt. Die Planung des

risikoärmsten Zugangsweges, sowie der Stichrichtung erfordert insgesamt drei bis fünf Schichtaufnahmen. Nach Markierung der Hauteinstichstelle und Hautdesinfektion erfolgt eine Infiltrationsanästhesie, z.B mit 5-10 ml 1%igem Lidocain. Danach erfolgt der Einstich mit der Punktionsnadel, deren Lage mit ein bis zwei weiteren Scans kontrolliert wird, bevor sie endgültig bis zur entsprechenden Läsion vorgeschoben werden kann.

### **3.7. Transgastrische Zystendrainage**

Eine Möglichkeit, Pseudozysten zu drainieren, bietet das endoskopische Vorgehen der transgastrischen Drainage durch die Magenwand.

Zur Vorbereitung dieses Eingriffs ist ein Abdomen-CT mit Kontrastmittel ratsam, um die Lokalisation der Pseudozysten in Beziehung zum Magen und Duodenum zu präzisieren. Zudem können vaskuläre Strukturen, die möglicherweise den Weg der transgastrischen Punktion kreuzen, dargestellt werden.

Ein endoskopischer Ultraschall sollte ebenfalls erfolgen, um das Ausmaß der Zysten zu visualisieren und die optimale Punktionsstelle festzulegen.

Der Eingriff findet nach durchgeführter Antibiotika-Prophylaxe am sedierten Patienten (z.B. Midazolam + Pethidin) unter kontinuierlicher Kontrolle der Sauerstoff-Sättigung statt.

Die transgastrische Punktion mit Hilfe des Zystogastrostoms erfolgt unter EUS-Führung. Anschließend wird eine Ballon-Dilatation auf 8-10mm vorgenommen, um das Einlegen von Pigtail-Drainagen und eines nasozystischen Katheters zu ermöglichen. Der Katheter wird vorerst belassen, um eine Lavage und Durchspülung zu gewährleisten, die regelmäßig mit bis zu 2 Litern pro 24 Stunden durchgeführt wird. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis das gesamte Zystenmaterial entfernt und das Granulationsgewebe, das die Zystenhöhle umrandet, vollständig sichtbar ist.

Ab dem Zeitpunkt der ersten Intervention wurden regelmäßig Kulturen entnommen, um eine Infektion auszuschließen.

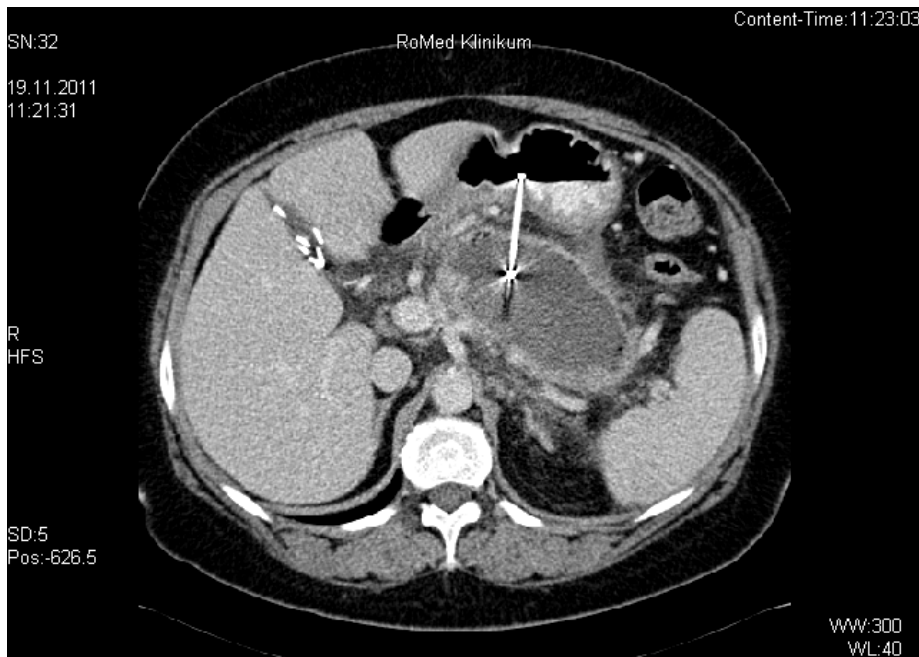


Bild 8 – CT: Zustand nach cystogastralem Stent mit regelrechter Lage des Stentes.

Obwohl die endoskopische Vorgehensweise weniger invasiv ist als andere Strategien (z.B. das perkutane Vorgehen), ist sie nicht frei von Komplikationen. Die Häufigste ist eine Infektion der Pseudozysten. Selten kann es zu leichten Blutungen an der Punktionsstelle kommen, welche für gewöhnlich gut während der endoskopischen Prozedur kontrolliert werden können. Eine Perforation der Peritonealhöhle ist eher ungewöhnlich und spricht in der Regel gut auf konservative Therapie an. Die Verfügbarkeit des EUS reduziert das Auftreten dieser Komplikation zusätzlich.

### 3.8. Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Alle Daten wurden anonymisiert und zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren wurden die Spearman-Korrelationen errechnet.

Mittelwertvergleiche kontinuierlicher Merkmale zwischen zwei unabhängigen Untersuchungsgruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Gruppenvergleiche erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test (dichotome Größen) bzw. Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (metrische Größen).

Ferner wurden nach entsprechender Vor-Selektion mittels univariater Methoden multiple Regressionsanalysen durchgeführt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Im Rahmen der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) konnte eine Grenzwertoptimierung durchgeführt werden.

In ROC-Kurven werden die Wertepaare von Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Tests für alle möglichen Cut-Off-Punkte innerhalb des Messbereiches aufgetragen. Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an allen Kranken, die Spezifität den Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an den Nicht-Kranken. Üblicherweise verwendet man einfach jeden Messpunkt als Cut-Off-Wert, berechnet Sensitivität und Spezifität und erhält so die Punkte der ROC-Kurve. Hierbei werden die Spezifität entlang der Abzisse, die Sensitivität entlang der Ordinate aufgetragen. Die Abzisse repräsentiert meist die Werte 1 minus Spezifität. Dies hat seine Ursache darin, dass bei der ROC-Kurven-Analyse ursprünglich die Falsch-Positiv-Rate verwendet wurde, und diese ist - wie leicht nachzurechnen - gleich 1 minus Spezifität.

Tab. 1 – Definition statistischer Kenngrößen

<b>Negativ-prädiktiver Wert:</b>	$\frac{\text{Richtig-Negative}}{\text{Richtig-Negative} + \text{Falsch-Negative}}$
<b>Positiv-prädiktiver Wert:</b>	$\frac{\text{Richtig-Positive}}{\text{Richtig-Positive} + \text{Falsch-Positive}}$
<b>Sensitivität:</b>	$\frac{\text{Richtig-Positive}}{\text{Richtig-Positive} + \text{Falsch-Negative}}$
<b>Spezifität:</b>	$\frac{\text{Richtig-Negative}}{\text{Richtig-Negative} + \text{Falsch-Positive}}$

Der diagnostische Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen (links unten - rechts oben) unterscheidet. Im Idealfall (100%ige Trennschärfe) liegt die Kurve auf der linken bzw. oberen Begrenzungs-Seite des umschließenden Quadrates. Je größer also der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests.

Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

#### 4.1.1. Anzahl eingeschlossener Patienten

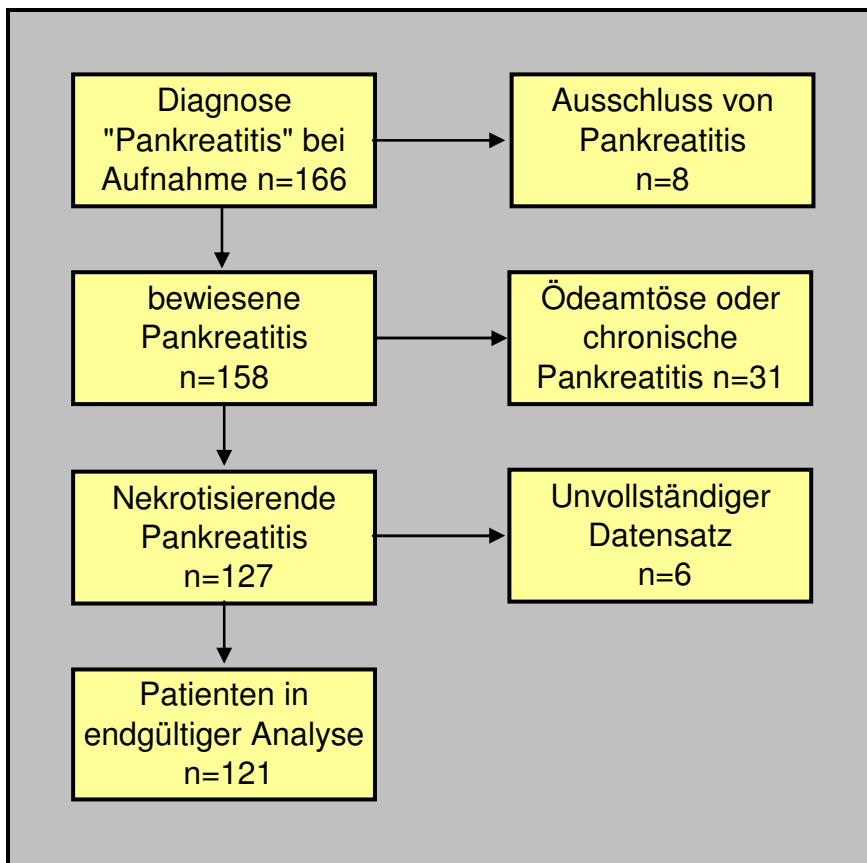


Abb. 1

Auf der gastroenterologischen Intensivstation im Rechts der Isar wurden im Zeitraum von 1994 bis 2007 insgesamt 166 Patienten mit der primären Diagnose „Pankreatitis“ aufgenommen. Die Diagnose musste bei 8 Patienten revidiert werden.

Von den 158 nachgewiesenen Pankreatitiden, fielen 31 in die Kategorie „ödematös“, also die mildere Variante der akuten Pankreatitis oder waren chronischer Verlaufsform. Nach Ausschluss der Fälle, bei denen der Datensatz

unvollständig war, wurden letztendlich 121 Patienten in die Studie eingeschlossen.

#### 4.1.2. Alter, Geschlecht und Laborparameter

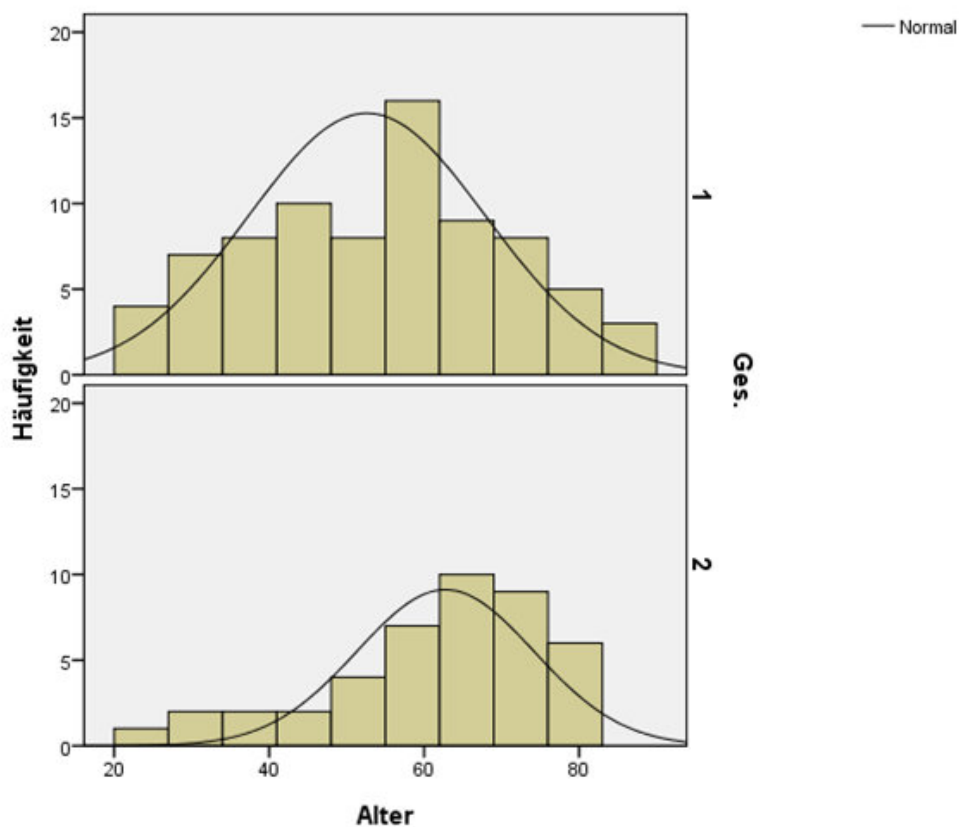
*Tabelle 2*

<b><u>Charakteristika:</u></b>	<b><u>Auswertung:</u></b>
– Alter:	– 56.4 +/- 16.0 Jahre
– Geschlecht:	– 43 w, 78 m
– APACHE-II-Score max.:	– 22.4 +/- 12.9
– CRP max.:	– 28.5 +/- 13.5 mg/dl
– Lipase:	– 2543 +/- 4086 U/l
– LDH:	– 1340 +/- 3463 U/l

Das mediane Alter der 121 Patienten bei Stationsaufnahme betrug 58 Jahre, der Mittelwert betrug 56.4 +/- 16. Jahre. Der jüngste Patient zählte 22 Jahre, der älteste Patient wurde 1913 geboren und war somit bei Vorstellung im Klinikum Rechts der Isar (2000) 87 Jahre alt.

Die Geschlechterverteilung lehnt sich in etwa den aktuellen epidemiologischen Daten an. Unser Patientengut setzte sich zu 64,5 % aus Männern und 35,5 % aus Frauen zusammen.

Betrachtet man die Altersverteilung getrennt nach Geschlechtern, so sieht man in den folgenden Histogrammen (*Diagramm 1*) einen deutlichen Unterschied. Während bei den Männern der Altersgipfel vor dem 60. Lebensjahr liegt, so kann man bei den Frauen den Alterspeak eindeutig nach dem 60. Lebensjahr erkennen. Auch statistischen Berechnungen zufolge (Mann-Whitney-Test), ist das weibliche Geschlecht statistisch signifikant älter als das männliche Geschlecht ( $p=0,016$ ).



*Diagramm 1; 1=männlich, 2=weiblich*

Tab. 3, 4 und 5 bieten einen Überblick über die Patientencharakteristika unseres Patientengutes, bestehend aus 121 Patienten mit akuter Pankreatitis.

Tab. 3

Parameter	Mittelwert +/- SD	Median
Alter	56,35 +/- 16,03	58
Geschlecht	78 m, 43 w (64,5 % vs. 35,5 %)	
Größe in cm	171,28 +/- 8,59	170
Gewicht in kg	78,67 +/- 16,58	78
Zeit bis zur Aufnahme ab Sy-Beginn in h	53,12 +/- 122,857	12
Temp. bei Aufnahme auf ICU	37,72 +/- 0,94	37,7
Temp. max. ICU	38,98 +/- 0,93	39
HF bei Aufnahme auf ICU	102,71 +/- 21,35	100
HF min. ICU	67,47 +/- 17,5	70
HF max. ICU	138,88 +/- 36,4	130
Anzahl Tage auf Normalstation vor ICU	2,23 +/- 8,023	0
Ranson 0h	1,88 +/- 1,09	2
Ranson 48h	2,25 +/- 1,40	2
APACHE-II-Score bei Aufnahme	13,95 +/- 8,26	12
APACHE-II-Score max.	22,43 +/- 12,87	20

Tab. 4

Parameter	Mittelwert +/- SD	Median
Hämatokrit bei Aufnahme auf ICU	36,05 +/- 7,84	34,75
Hämatokrit min. ICU	28,14 +/- 5,36	26,9
Hämatokrit max. ICU	38,67 +/- 6,67	37,6
CRP bei Aufnahme auf ICU	21,08 +/- 13,07	21,3
CRP max. ICU	28,47 +/- 13,47	27,85
Leukozyten bei Aufnahme auf ICU	15,31 +/- 7,05	14,47
Leukozyten min. ICU	8,89 +/- 3,90	8,7
Leukozyten max. ICU	23,29 +/- 10,65	19,28
Blutzucker bei Aufnahme auf ICU	163,7 +/- 59,9	154
Blutzucker max. ICU	244,5 +/- 107	228
Calcium bei Aufnahme auf ICU	1,98 +/- 0,30	2,01
Calcium min. ICU	1,78 +/- 0,30	1,85
Kreatinin bei Aufnahme auf ICU	1,83 +/- 2,74	1
Kreatinin max. ICU	2,30 +/- 2,51	1,2
Harnstoff bei Aufnahme auf ICU	30,5 +/- 25,8	19
Harnstoff max. ICU	47,09 +/- 41,34	27
CK bei Aufnahme auf ICU	200,9 +/- 655	48
CK max. ICU	1515,2 +/- 12441	82,5

Tab. 5

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert +/- SD</b>	<b>Median</b>
<b>Amylase bei Aufnahme auf ICU</b>	532,8 +/- 897,5	268
<b>Amylase max. ICU</b>	588 +/- 1029	216
<b>Lipase bei Aufnahme auf ICU</b>	1842,8 +/- 3119,93	786
<b>Lipase max. ICU</b>	2542,8 +/- 4086	902
<b>LDH bei Aufnahme auf ICU</b>	701 +/- 1696,24	397
<b>LDH max. ICU</b>	1340 +/- 3463	539
<b>GOT bei Aufnahme auf ICU</b>	131,32 +/- 717,81	33
<b>GOT max. ICU</b>	465,8 +/- 2380,7	54,5
<b>GPT bei Aufnahme auf ICU</b>	56,63 +/- 76,124	23,5
<b>GPT max. ICU</b>	176,9 +/- 557,7	38
<b>γ-GT bei Aufnahme auf ICU</b>	155,64 +/- 5,43	93
<b>γ-GT max. ICU</b>	300 +/- 341,8	175
<b>AP bei Aufnahme auf ICU</b>	128,5 +/- 180,88	128,5
<b>AP max. ICU</b>	381,7 +/- 464,3	216
<b>Bilirubin bei Aufnahme auf ICU</b>	2,86 +/- 5,43	1,5
<b>Bilirubin max. ICU</b>	4,13 +/- 7,02	2

### 4.1.3. Ätiologie der NP

Bei vorliegendem Patientengut war die NP am häufigsten biliärer oder alkoholtoxischer Genese. Der Anteil beider Genesen zusammen lag bei 62,8%. Getrennt betrachtet bildete die biliäre Pankreatitis mit 36,4% (44/121) den Löwenanteil, gefolgt von 26,4% (32/121) mit der Pankreatitis, die auf erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen war.

Die Post-ERCP-Pankreatitis war mit 15/121 Fällen und 12,4% überraschend häufig aufgetreten, was möglicherweise auf eine Bias zurückzuführen ist, da das Patientengut von der gastroenterologischen Intensivstation, Recht der Isar, und somit aus einem Zentrum für ERCP stammt.

In 24,8% der Fälle konnte anhand vorliegender Daten die Ursache für die akute Pankreatitis nicht eindeutig geklärt werden.

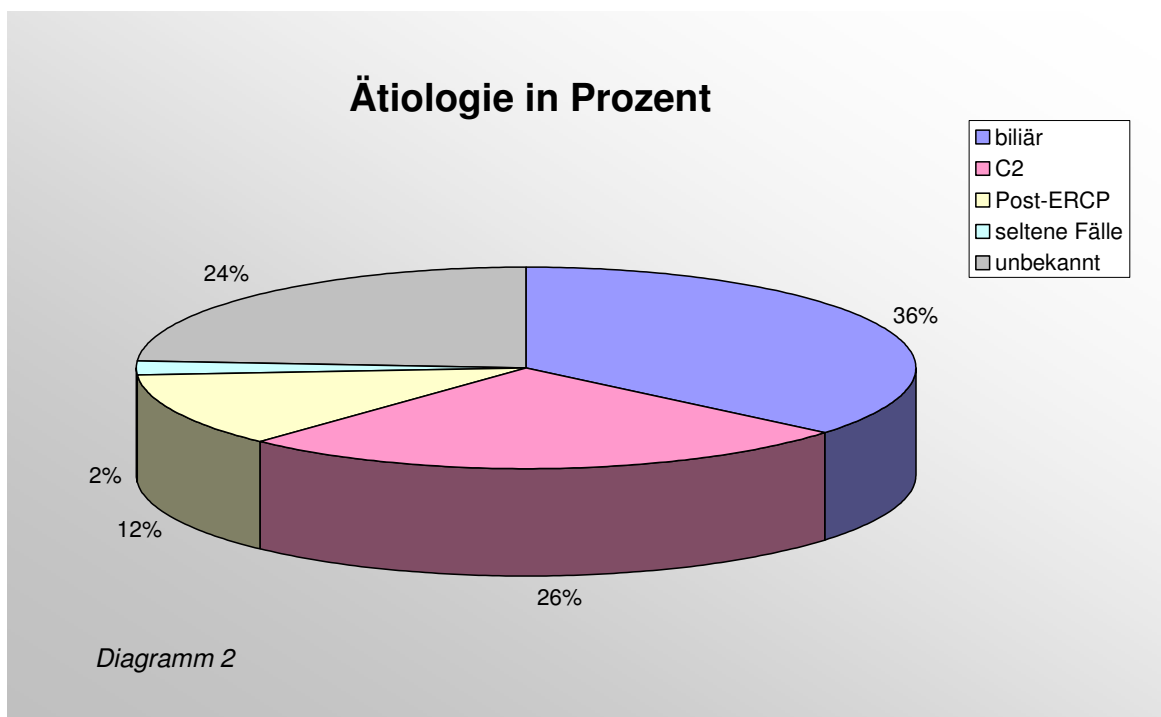
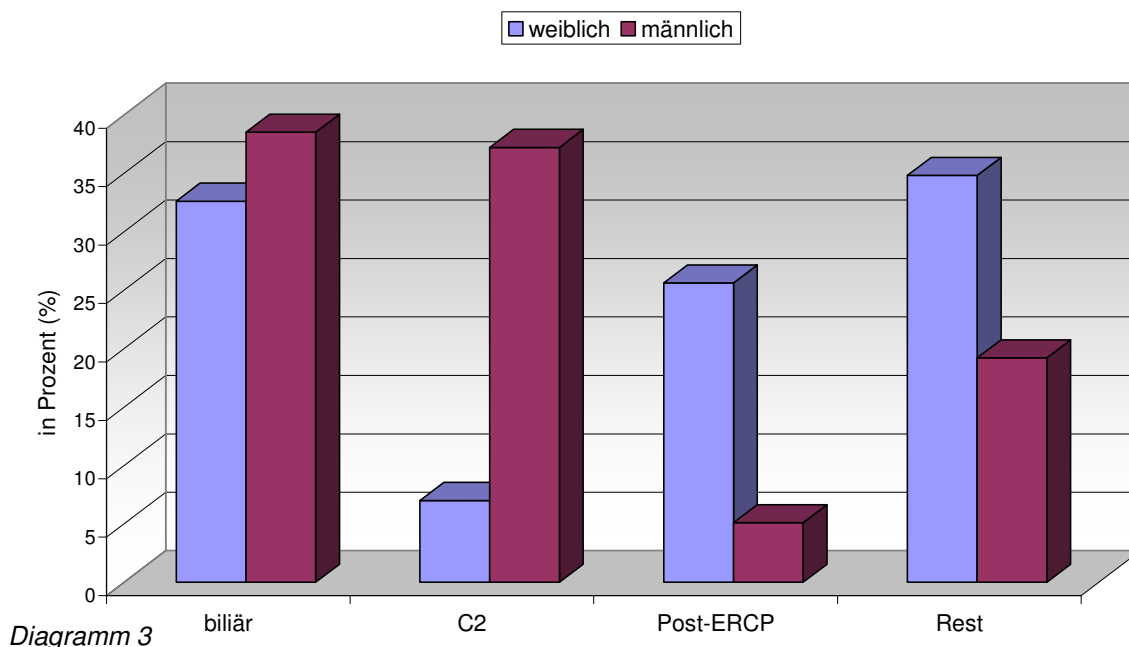


Diagramm 3 veranschaulicht durch Gegenüberstellung beider Geschlechter die geschlechterabhängige Ätiologie. Um einen Vergleich bezüglich der Häufigkeit der wesentlichen Ätiologien anstellen zu können, bilden das männliche und weibliche Geschlecht jeweils eigenständig 100%; die insgesamt 43 Frauen aus unserem Patientengut mit 121 Pankreatitiden sind ebenso wie die 78 Männer voneinander unabhängig dargestellt.

Statistische Berechnungen (Mann-Whitney, Wilcoxon) haben ergeben, dass bei Frauen die Genese statistisch signifikant seltener alkoholassoziiert ist ( $p < 0,001$ ) als bei Männern. Der Umkehrschluss, dass beim weiblichen Geschlecht die biliäre Pankreatitis signifikant häufiger auftritt als beim männlichen Geschlecht, kann daraus jedoch nicht gezogen werden, was sowohl der gescheiterte p-Wert ( $p = 0,602$ ) als auch das Diagramm verdeutlichen.

Die Post-ERCP-Pankreatitis tritt bei den Frauen statistisch signifikant häufiger ( $p = 0,001$ ) in Erscheinung als bei den Männern.

### Ätiologie - geschlechtsspezifisch



## 4.2. Häufigkeiten

### 4.2.1. Symptome und klinische Erscheinungen

Folgendes *Diagramm (4)* gibt einen Überblick über die Häufigkeit der in unserer Studie erfassten Symptome.

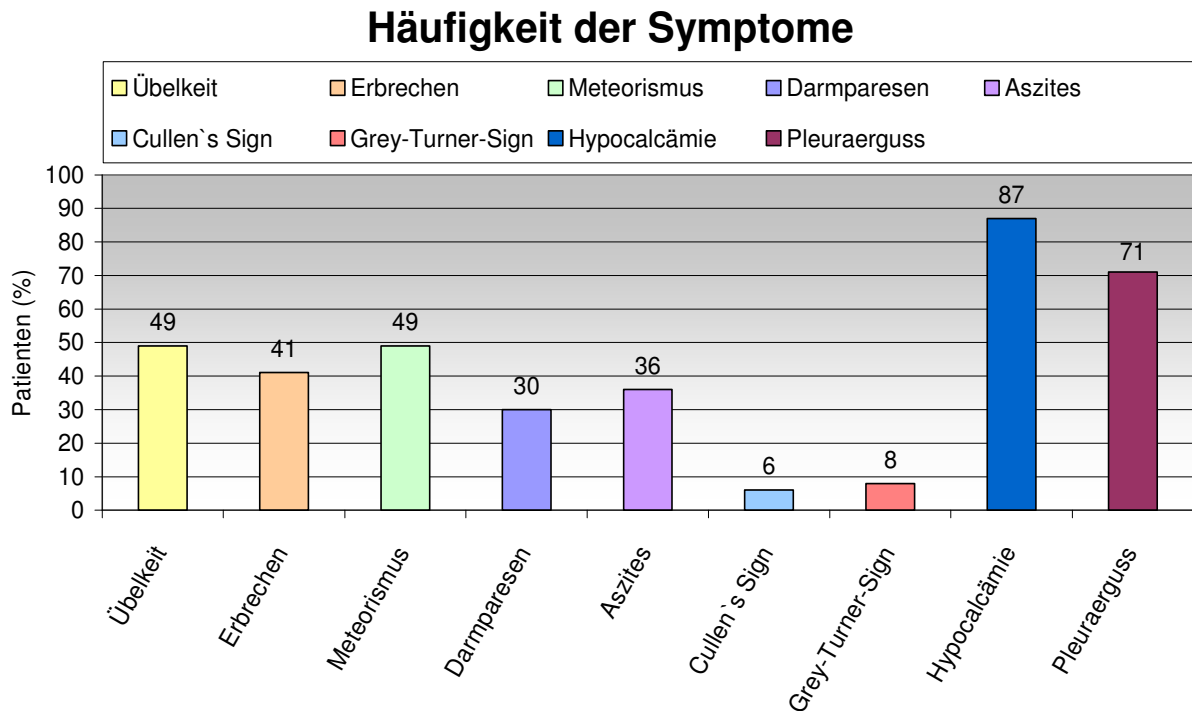


Diagramm 4

### 4.2.2. Therapeutisches Vorgehen

#### 4.2.2.1. Ernährung

Mit 95 % (115/121) war der Hauptteil der Patienten vorübergehend auf eine parenterale Ernährung angewiesen. Lediglich bei 2 Patienten (1,7 %, 2/121) konnte auf eine parenterale Nutrition verzichtet werden.

Eine Nulldiät wurde initial in 89,3 % der Fälle angeordnet (108/121).

Für eine Magensonde entschied man sich in 51,2 % der Fälle (62/121).



Die Relevanz einer adäquaten Volumensubstitution zur Verbesserung der Mikrozirkulation, spiegelt sich im therapeutischen Vorgehen bei unserem Patientengut zweifelsfrei wider. In 100% der Fälle (121/121) führte man den Patienten intravenös Flüssigkeit zu.

#### **4.2.2.2. Katecholamine**

Die Häufigkeit der hämodynamischen Instabilität, als Ausdruck von Organversagen wird durch den Einsatz von Katecholaminen widergespiegelt. Insbesondere bei Sepsis, wie sie bei der infizierten Nekrose bei AP in Erscheinung treten kann, muss häufig auf Sympathomimetika zurückgegriffen werden. Hierfür ist in der Regel eine intensivmedizinische Betreuung voraussetzend.

Der Einsatz von Katecholaminen war bei vorliegendem Patientengut in 54,5 % (66/121) der Fälle unumgänglich

Die 55 übrigen Patienten (45,5 %) waren während des Intensivaufenthaltes nicht auf die Gabe von Katecholaminen angewiesen.

#### **4.2.2.3. ERCP, EPT, MRCP**

In 51,2 % der Fälle (62/121) wurde eine ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) durchgeführt. Vergleicht man die Häufigkeit mit der Anzahl der biliären Pankreatitiden, bei denen eine ERCP die einzige kausale Therapiemöglichkeit darstellt, kommt man zu erstaunlichem Ergebnis.

Die ERCP fand in 51,2% der Fälle statt – bei in 36,4% der Fälle gesicherter biliärer Genese. Hieraus könnte zum einen vermutet werden, dass bei jeder biliären Genese auch eine ERCP erfolgte. Zum anderen wird auch deutlich, dass die ERCP in 14,8% ohne sonographischen oder anamnestischen Verdacht auf eine steinbedingte Genese stattfand und eine biliäre Genese mittels ERCP ausgeschlossen werden konnte.

Für eine EPT (endoskopische Papillotomie) entschied man sich bei 41 der 121 Patienten (33,9 %). Somit wurde nicht bei jeder ERCP gleichzeitig eine EPT durchgeführt (47,1% vs. 33,9 %). In 64,5 % der Fälle (78/121) wurde auf eine EPT verzichtet. Vergleicht man hier nochmals die Häufigkeit der biliären Genese

(36,4%) mit der Anzahl erfolgter Papillotomien (33,9%), so könnte daraus gefolgert werden, dass in 93,2% (41/44) der Patienten mit biliärer Pankreatitis eine Papillotomie erfolgte. Voraussetzung ist jedoch die Annahme, dass eine Papillotomie nur dann erfolgte, wenn auch eine biliäre Genese gesichert werden konnte.

Eine MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie), welche sich durch fehlende Invasivität auszeichnet, hingegen keine Möglichkeit der therapeutischen Intervention bietet, wurde bei 8 von 121 Patienten (6,6 %) durchgeführt. Demgegenüber stehen 90,9 % (110/121), bei denen diese Technik nicht Teil der Diagnostik war.

#### **4.2.2.4. Analgesie**

Als Mittel zur Schmerzbekämpfung kamen Opiate, wie Pentazocin oder Buprenorphin, in 85,9 % der Fälle (104/121) zum Einsatz. 17 von 121 Patienten (14 %) erhielten während des stationären Aufenthaltes zur Analgesie kein Opioid. Procain oder Novocain fand bei 46,3 % der Patienten (56/121) Anwendung. 64 von 121 Patienten (52,9 %) erfuhren eine alternative Art der Analgesie, wie z.B. Metamizol oder Butylscopolamin.

#### **4.2.2.5. Protonenpumpenhemmer**

Auf PPI wurde in 97,5% (118/121) der Fälle zurückgegriffen.

Bei 70,2 % (85/121) der Patienten wurde „Omeprazol“ (z.B. Antra) verabreicht, das Präparat „Pantoprazol“ fand bei 33,9 % der Patienten (41/121) Anwendung.

#### **4.2.2.6. Antibiotika und Antimykotika**

Die Wahl der Antibiotikaklassen fand ebenso Eingang in unsere Datenbank, wie der Einsatz eines Antimykotikums.

Erfasst wurden die Substanzen Zienam (Imipenem + Cilastatin), Piperacillin (Pipril) in Kombination mit dem Betalactamaseinhibitor Combactam, Ofloxacin (Tarivid) bzw. Ciprofloxacin (Ciprobay) als Vertreter der Gyrasehemmer und das

Reserveantibiotikum Vancomycin. In einer zusätzlichen Spalte wurde festgehalten, ob eine andere Substanz als die soeben Aufgeführten zum Einsatz kam. Auf Seite der Antimykotika wurde der Einsatz von Fluconazol (Diflucan) protokolliert.

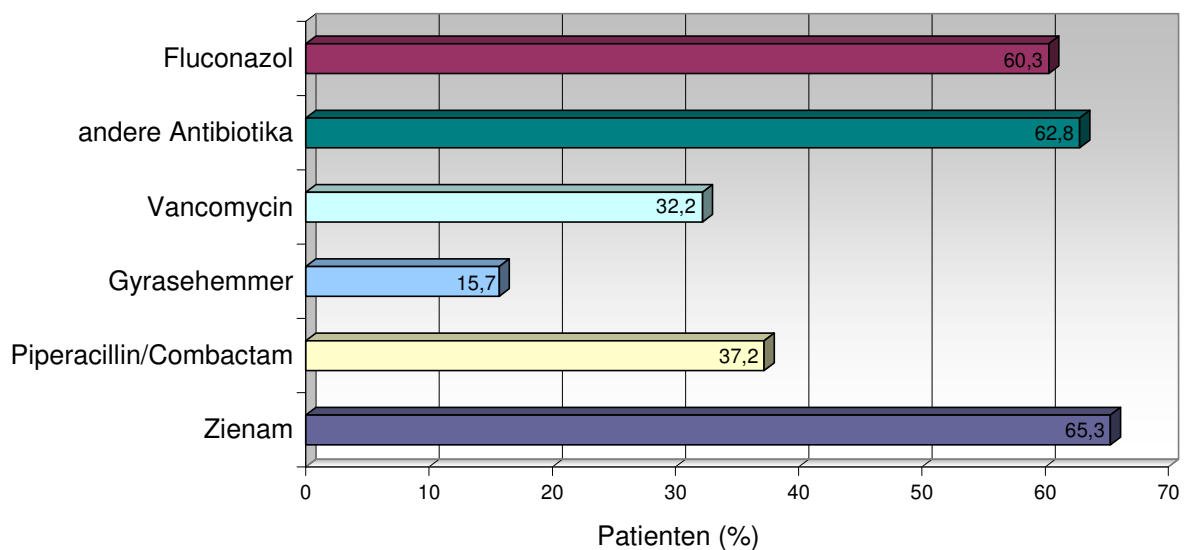
Das Antibiotikum Zienam wurde in 65,3 % (79/121) der Fälle verabreicht. Piperacillin, ein Breitbandantibiotikum mit Pseudomonaswirkung in Kombination mit Combactam, einem Betalactamaseinhibitor, war bei 37,2 % der Patienten (45/121) Teil des Therapieregimes. Die Gyrasehemmer Ciprofloxacin oder Ofloxacin wurden bei 19 von 121 Patienten (15,7 %) eingesetzt.

Vancomycin, zur Gruppe der Glycopeptide gehörend, wurde 39 der 121 Patienten (32,2 %) verabreicht. Bei dem anderen Teil des Patientenguts (67,8 %; 82/121) wurde auf eine andere Substanzklasse zurückgegriffen oder man verzichtete gänzlich auf eine Antibiotikatherapie.

Andere Antibiotika als die soeben Besprochenen erhielten 76 der 121 Patienten (62,8 %). Fluconazol, ein Azolpräparat zur systemischen Anwendung, fand Anwendung in 60,3 % der Fälle (73/121).

Das Balkendiagramm (*Diagramm 5*) schafft einen Überblick über den Einsatz eben genannter Medikamente.

### Einsatz von Antibiotika/-mykotika



*Diagramm 5*

### 4.2.3. Häufigkeit von Komplikationen

#### 4.2.3.1. Akute Nierenschädigung, Notwendigkeit der Dialyse

Die berichtete Inzidenz einer akuten Nierenschädigung reicht von 5% bei hospitalisierten Patienten bis zu 30-50% auf Intensivstationen.

Eine akute Nierenschädigung ist vergesellschaftet mit verlängertem Krankenhausaufenthalt, gesteigerten Kosten im Gesundheitswesen sowie erhöhter Mortalität. (111) Die Definitionen für eine akute Nierenschädigung variieren zwischen einer 25-%igen Steigerung des Ausgangswertes bis zur Notwendigkeit einer Dialyse. In den letzten Jahren wurde an der Entwicklung einer einheitlichen Definition gearbeitet, insbesondere um eine frühzeitige Aufdeckung einer akuten Nierenschädigung zu gewährleisten.

Die RIFLE-Kriterien unterteilt die Nierenschädigung in folgende Klassen:

- Risk: Kreatininerhöhung x 1.5 oder GFR-Abfall >25%
- Injury: Kreatininerhöhung x 2 oder GFR-Abfall >50%
- Failure: Kreatininerhöhung x 3 oder GFR-Abfall >75% oder Kreatinin  $\geq$  4mg/dl
- Loss: Persistierende AKI = vollständiger Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen
- ESKD: End-stage kidney disease > 3 Monate

Die AKIN-Klassifikation stellt nochmals eine Verfeinerung der RIFLE-Kriterien dar. Hier gibt es eine Unterteilung in drei Stadien. Das Stadium I wird definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq$  0.3mg/dl bzw. ein Anstieg um  $\geq$  150 bis 200% bezogen auf den Ausgangswert. Als Stadium II und III wird ein Anstieg um > 200 bis 300% bzw. ein Anstieg um > 300% des Ursprungswertes bezeichnet. Die Verschlechterung der Nierenfunktion muss jeweils innerhalb von 48 Stunden eingetreten sein.

Bei vorliegendem Patientengut wurde in der Datenbank der minimale und maximale Kreatininwert erfasst. In welchem Zeitraum die Verschlechterung der Nierenfunktion auftrat, kann anhand der vorliegenden Daten keine Aussage

getroffen werden. Die Stadieneinteilung bei beiden Klassifikationen kann auch anhand der Urinausscheidung erfolgen. Diese wurde bei vorliegendem Patientengut in den Daten jedoch nicht erfasst, so dass hier nicht näher darauf eingegangen wird.

Die akute Pankreatitis war in 51.7% der Fälle (61/118) von einer akuten Nierenschädigung begleitet. 57 von 118 Patienten (48,3%) konnten von einer persistierend intakten Nierenfunktion profitieren. Bei 3 der 121 Patienten fehlten die entsprechenden Labordaten, um eine Aussage diesbezüglich treffen zu können.

Einschlusskriterien für eine akute Nierenschädigung waren:

1. eine Verdopplung des minimalen Kreatininwertes oder
2. die Notwendigkeit einer Dialyse oder
3. ein Anstieg des Serumkreatinins auf  $\geq 1.4\text{mg/dl}$  während des Aufenthaltes.

Eine Dialyse, zur Elimination harnpflichtiger Substanzen war bei 19 von 121 Patienten (15,7 %) nötig. 83,5 % der Erkrankten (101/121) waren nicht auf eine Dialyse angewiesen.

#### **4.2.3.2. Respiratorische Insuffizienz**

Eine respiratorische Insuffizienz während des Aufenthaltes auf der gastroenterologischen Intensivstation entwickelten 33,9% des Patientengutes (41/121). Als Endpunkt der respiratorischen Insuffizienz wurde die Intubation gewählt.

Die übrigen 66,1% der Erkrankten (80/121) waren nicht auf eine maschinelle Beatmung angewiesen.

#### **4.2.3.3. Sauerstoffbrille, Sauerstoffmaske und Intubation**

Bei einem Großteil des Patientengutes war eine O<sub>2</sub>-Zufuhr notwendig, um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten.

81 von 121 Patienten (66,9 %) erhielten unterstützend eine Sauerstoffbrille.

Bei 40 von 121 Erkrankten (33,1 %) diente eine Sauerstoffmaske, um eine verbesserte Sättigung zu erreichen.

#### **4.2.3.4. Nekrosen**

Bei 104 der 121 Patienten (86%) wurde während des Krankenhausaufenthaltes ein CT des Abdomens angefertigt. Ein Nekrosenachweis konnte bei 74 dieser 104 Patienten (71,2%) erhoben werden. Bei 30 Patienten, welchen ein CT zu Teil wurde, ergab sich kein Hinweis auf Nekrosen im Rahmen der Pankreatitis.

Bei 17 von 121 Patienten wurde kein CT des Abdomens durchgeführt bzw. kann anhand vorliegender Daten keine eindeutige Aussage diesbezüglich getroffen werden.

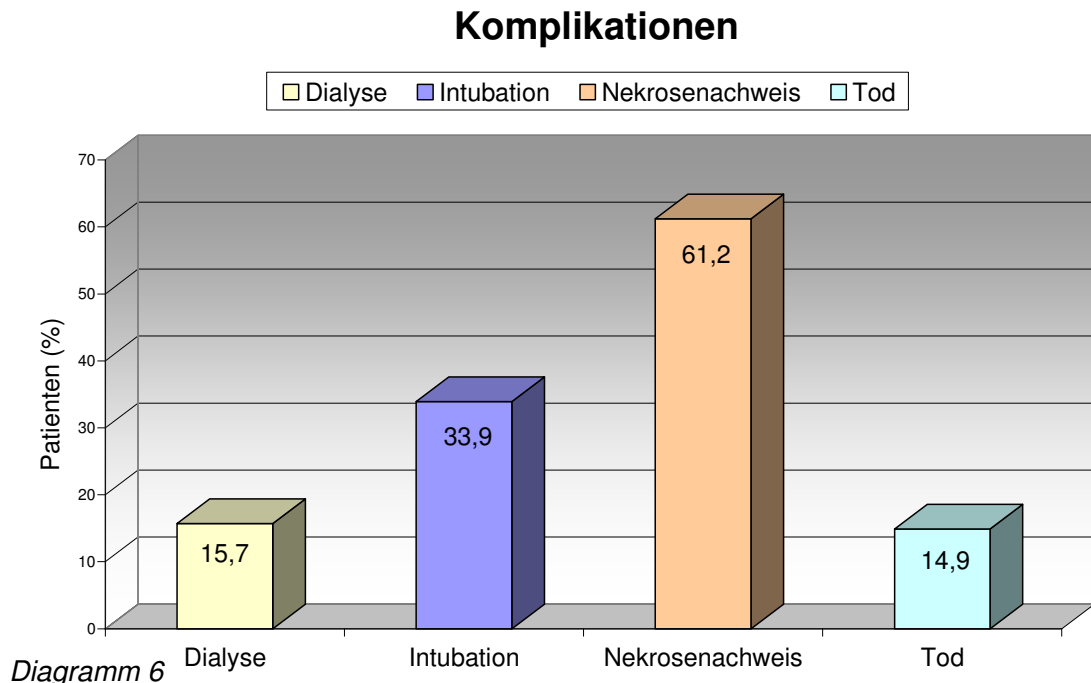
Bezieht man den Nekrosenachweis auf alle 121 Patienten beträgt er 61,2% (74/121).

#### **4.2.3.5. Tod**

Die Mortalität unseres Patientengutes mit nekrotisierender Pankreatitis und konservativer Behandlung beträgt 14,9 %. Das sind 18 Todesfälle von 121 erkrankten Patienten.

103 der 121 Erkrankten (85,1 %) überlebten die akute nekrotisierende Pankreatitis.

In *Diagramm 6* sind 4 wichtige Komplikationen als Säulen zum Ausdruck deren Häufigkeit dargestellt.



#### 4.3. Untersuchungen hinsichtlich der Risikoprädiktion

Prädiktive Faktoren wurden bezüglich sechs verschiedener Endpunkte evaluiert:

- 1.) „Tod“
- 2.) Liegedauer auf Intensivstation
- 3.) Max. APACHE-II-Score
- 4.) Intubation
- 5.) Nierenersatztherapie
- 6.) Katecholamine ja/nein

Dies wurde jeweils für zwei Szenarien untersucht:

- 1.) „bei Aufnahme“, d.h. es wurden nur Faktoren (Regressoren) berücksichtigt, die bereits bei Aufnahme vorlagen, z.B. anamnestische Daten, Alter, Gewicht, Geschlecht oder Aufnahme-Laborwerte.
- 2.) „Im weiteren Krankheitsverlauf“, d.h. es wurden Einflussfaktoren während des ICU-Aufenthaltes wie z.B. Höchst- oder Minimalwerte, die Entwicklung von

Komplikationen, wie eine infizierte Nekrose und weitere hinzugefügte Daten untersucht.

Hierzu wurden zunächst Berechnungen zur univariaten Korrelation (Spearman) vorgenommen. Faktoren, die hierbei eine signifikante Korrelation bzw. eine hohe Plausibilität für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Endpunkt hatten, wurden dann in eine multiple Regression (backward selection) bezüglich des Endpunkts aufgenommen. In das endgültige Modell wurden nur Einflussfaktoren mit  $p < 0,05$  integriert. Ausnahmen wurden lediglich dann gestattet, wenn

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

#### **4.3.1. Endpunkt „Tod“**

##### **4.3.1.1. Univariate Korrelation**

Ein wesentlicher zu untersuchender kritischer Endpunkt dieser Studie war der Tod während des intensivpflichtigen Aufenthaltes, in Zusammenhang mit der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Zunächst wurden, um den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter hinsichtlich der Todeswahrscheinlichkeit zu untersuchen, univariate Korrelationsanalysen durchgeführt.

Bezüglich der Mortalität konnten hierbei zahlreiche signifikante Einflussgrößen eruiert werden. Ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Sterberisikos, und somit vermutlich mit erhöhter Mortalität einhergehend, konnte für zahlreiche Faktoren festgestellt werden.



Parameter mit negativem Korrelationskoeffizienten korrelierten indirekt mit dem Endpunkt Tod.

<b>univariate Korrelation - Endpunkt Tod</b>		
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Wert</b>
Gesamtliegedauer Intensiv	0,031	0,198
APACHE-II max.	< 0,001	0,479
Intubation	< 0,001	0,437
Nierenersatztherapie	< 0,001	0,487
Gebrauch von Katecholaminen	0,015	0,229
Natrium max.	< 0,001	0,374
Kalium max.	< 0,001	0,339
Kreatinin max.	< 0,001	0,407
Harnstoff max.	< 0,001	0,436
Harnstoff min.	0,008	0,247
Gesamt-Bili max.	0,007	0,249
GOT max.	0,006	0,254
LDH max.	< 0,001	0,356
Calcium min.	0,023	-0,212
Gesamt-Eiweiß min.	< 0,001	-0,341
Glucose max.	0,001	0,3
Leukozyten max.	0,004	0,268
Erythrozyten min.	0,001	-0,315
Thrombozyten min.	< 0,001	-0,328
Thrombozyten max.	0,018	-0,218
Hb min.	0,009	-0,241
Hkt min	0,006	-0,254
MCV max.	0,007	0,257
BE min.	< 0,001	-0,438
pH min	< 0,001	-0,53
Bicarbonat min.	< 0,001	-0,447

Parameter, welche aufgrund fehlender Signifikanz als Einflussgrößen für die Mortalität scheiterten, sind beispielsweise die infizierte Nekrose (R=0,156; p=0,246) oder die Lipase (R= -0,020, p=0,828).

#### 4.3.1.2. Multiple Regression

##### a) Szenario – Aufnahme

Um multiple Einflüsse der analysierten Daten auf das Überleben hin zu untersuchen, wurden zusätzlich multivariable Regressionsmodelle berechnet. Nach schrittweiser Variablenselektion kristallisierte sich für das Szenario „bei Aufnahme“ der initiale APACHE-II-Score ( $p=0,011$ ) als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität heraus. Aufgrund des relevanten Einflusses von Harnstoff auf den R-Wert, wurde das Modell mit Harnstoff als finales Modell gewählt. (R-Wert mit BUN = 0,427; R-Wert ohne BUN = 0,404)

Multiple Regression - Endpunkt Tod (R-Wert = 0,427)			
Parameter	p-Wert	Regressionskoeff.	T-Wert
APACHE-II initial	0,011	0,013	2,578
Harnstoff initial	0,106	0,003	1,631

##### b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf

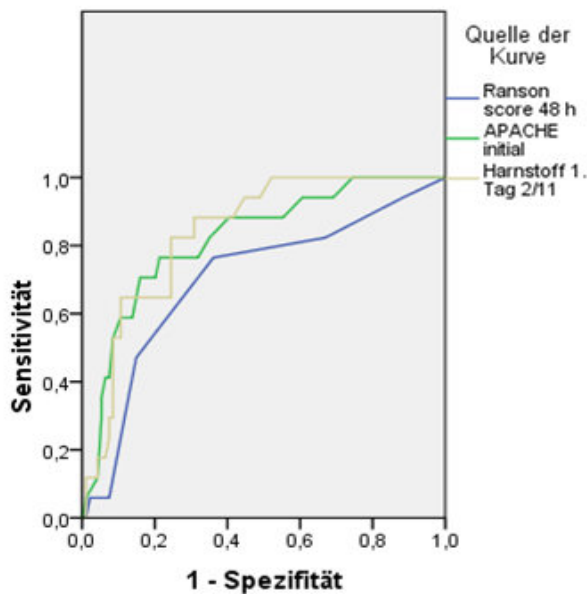
Während des ICU-Aufenthaltes war in der multiplen Regressionsanalyse ein hoher APACHE-II-Score ( $p=0,002$ ), ein niedriges Serum-Ca ( $p=0,019$ ), sowie ein niedriges Bikarbonat ( $p=0,017$ ) oder Gesamteiweiß ( $p=0,025$ ) statistisch signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert.

Für den Wert der maximalen GOT ergab sich eine Signifikanz von  $p=0,064$ ; dieser Parameter wurde jedoch aufgrund seiner günstigen Beeinflussung auf den R-Wert des Gesamtmodells ( $R=0,613$  vs.  $R=0,593$  ohne GOT) in das Modell integriert.

Multiple Regression - Endpunkt Tod (R-Wert = 0,613)			
Parameter	p-Wert	Regressionskoeff.	T-Wert
Bicarbonat min.	0,017	-0,018	-2,423
APACHE-II max.	0,002	0,011	3,178
Gesamt-Eiweiß min.	0,025	-0,129	-2,276
Calcium min.	0,019	0,337	2,377
GOT max.	0,064	2,46E-05	1,873

### 4.3.1.3. ROC-Analyse – Endpunkt Tod

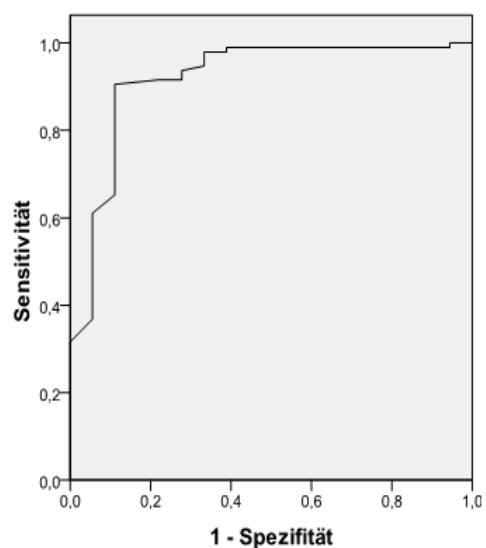
Für den initialen APACHE-II-Score ergab die ROC-Analyse bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 19$  Punkten eine Sensitivität von 76,5% und eine Spezifität von 78,7% hinsichtlich des Endpunkts Tod.



Die Fläche unterhalb der Harnstoffkurve ergibt mit 0,839 einen hohen Wert; Harnstoff zeichnet sich dadurch sowohl durch eine hohe Sensitivität (82,4%) als auch durch eine hohe Spezifität (75,5%) bei Werten  $\geq 30$ mg/dl aus.

Der Ranson-Score (erhoben nach 48h) erreichte bei einer Anzahl von mindestens 5 Ranson-Punkten eine Fläche von 0,701 und damit noch Werte von 76,5 % für die Sensitivität und 60,6% für die Spezifität.

Für den weiteren Verlauf erwies sich in der ROC-Analyse der pH-Wert als aussagekräftiger Prädiktor für den Tod. Bei einem Cut-off-Wert  $\leq 7,23$  erreichte er eine Sensitivität von 90,5% und eine Spezifität von 88,9% für den Endpunkt Tod.



## 4.3.2. Endpunkt „ Liegedauer auf Intensivstation“

### 4.3.2.1. Univariate Korrelation

Ein weiterer wesentlicher zu untersuchender Endpunkt dieser Studie war die Verweildauer auf Intensivstation. Um explorativ den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter in Bezug auf die Liegezeit zu untersuchen, wurden auch hierzu univariable lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Parameter, welche statistisch signifikant mit der Zielgröße „Verweildauer“ assoziiert waren, sind in folgender Tabelle aufgeführt.

<b>univariate Korrelation - Endpunkt: Liegedauer auf Intensiv</b>		
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Wert</b>
Tod	0,031	0,198
APACHE-II max.	< 0,001	0,651
Intubation	< 0,001	0,508
Nierenersatztherapie	< 0,001	0,343
Gebrauch von Katecholaminen	< 0,001	0,487
Natrium max.	< 0,001	0,671
Kalium max.	< 0,001	0,636
Kreatinin max.	< 0,001	0,459
Harnstoff max.	< 0,001	0,63
aP max.	< 0,001	0,474
Gesamt-Bili max.	0,008	0,245
Gesamt-Bili min.	< 0,001	-0,359
y-GT min.	0,005	-0,257
y-GT max.	< 0,001	0,332
GOT min.	< 0,001	-0,443
GOT max.	0,05	0,183
Amylase min.	0,003	-0,555
Lipase min.	< 0,001	-0,375
LDH min.	0,001	-0,313
LDH max.	< 0,001	0,487
Calcium min.	< 0,001	-0,448
Calcium max.	< 0,001	0,378
Gesamt-Eiweiß min.	< 0,001	-0,401
Gesamt-Eiweiß max.	< 0,001	0,328
Glucose max.	< 0,001	0,523

Glucose min.	< 0,001	-0,47
CRP min.	0,025	-0,225
CRP max.	< 0,001	0,383
Leukozyten min.	0,004	-0,265
Leukozyten max.	< 0,001	0,593
Erythrozyten min.	< 0,001	-0,653
Thrombozyten min.	0,003	-0,274
Thrombozyten max.	< 0,001	0,409
Hb min.	< 0,001	-0,662
Hkt min	< 0,001	-0,546
MCV max.	< 0,001	0,415
BE min.	< 0,001	0,389
pH min.	< 0,001	-0,523
pH max.	< 0,001	0,451
Bicarbonat min.	< 0,001	-0,399
Bicarbonat max.	< 0,001	0,489

#### 4.3.2.2. Multiple Regression

##### a) Szenario – Aufnahme

Um multivariable Einflüsse der verschiedenen analysierten Parameter bezüglich der Verweildauer auf der gastroenterologischen Intensivstation zu untersuchen, wurden Faktoren, die eine signifikante Korrelation bzw. eine hohe Plausibilität für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Endpunkt „Verweildauer“ hatten, in eine multiple Regression (backward selection) bezüglich des Endpunkts aufgenommen.

Für das Szenario „bei Aufnahme“ fanden die Parameter APACHE-II-Score initial ( $p=0,002$ ), Ges.Bili 1.Tag ( $p=0,046$ ), GPT 1.Tag ( $p=0,002$ ), GOT 1.Tag ( $p=0,011$ ), LDH 1.Tag ( $p=0,022$ ) und CK 1.Tag ( $p=0,041$ ) Eingang in das endgültige Modell. Hohe Werte für den APACHE-II-Score, für GPT und LDH gingen jeweils mit einer verlängerten Liegedauer auf Intensivstation einher, wohingegen hohe Werte für CK, GOT und Ges.Bili. mit einem kürzeren Aufenthalt korrelierten.

Da das Geschlecht und der Base Excess – die statistische Signifikanz betreffend – nur knapp scheiterten ( $p= 0,054$  und  $p=0,065$ ), allerdings einen besseren R-Wert lieferten ( $R=0,556$ ) im Vergleich zum Ausschluss dieser Parameter ( $R=504$ ), wurden sie in das finale Modell aufgenommen.

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Aufenthaltsdauer Intensiv (R-Wert = 0,556)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
APACHE-II initial	0,002	1,615	3,178
GPT initial	0,002	0,199	3,237
GOT initial	0,011	-0,073	-2,606
LDH initial	0,022	0,028	2,336
CK initial	0,041	-0,012	-2,078
Gesamt-Bili initial	0,046	-1,885	-2,025
Geschlecht	0,054	14,79	1,956
BE initial	0,065	-1,561	-1,873

### **b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf**

Das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ ergab für eine Reihe von Parametern statistische Signifikanz. Während des Aufenthaltes nahmen die Werte APACHE-II-Score max, Krea max, aP max, LDH max, Ca min/max und Gluc max Einfluss auf die Länge der intensivpflichtigen Verweildauer. Während ein hoher APACHE-II-Wert ( $p=0,032$ ), aP-Wert ( $p=0,034$ ) und ein hoher Serum-Ca-Wert ( $p<0,001$ ) die Aufenthaltsdauer verlängern, gehen hohe Werte für Kreatinin ( $p<0,001$ ), LDH ( $p=0,027$ ), Glucose ( $p=0,014$ ), sowie in niedriges Serum-Ca mit einer verkürzten Liegezeit auf der Intensivstation einher. Es bleibt zu diskutieren, ob die verkürzte Liegezeit tatsächlich einen günstigen Krankheitsverlauf bedeutet, oder ob diese möglicherweise auf ein frühzeitiges Versterben zurückzuführen ist.

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Aufenthaltsdauer Intensiv (R-Wert = 0,761)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
Kreatinin max.	<0,001	-5,808	-4,443
Calcium min.	<0,001	-83,378	-6,723
Calcium max.	<0,001	94,62	7,67
Glucose max.	0,014	-0,07	-2,509
LDH max.	0,027	-0,002	-2,252
APACHE-II max.	0,032	0,697	2,175
aP max.	0,034	0,014	2,15

### 4.3.3. Endpunkt „max. APACHE-II-Score“

#### 4.3.3.1. Univariate Korrelation

Ein weiterer Endpunkt, auf dessen Augenmerk sich diese Studie richtete, war der maximale APACHE-II-Score. Um Einflussgrößen hinsichtlich dieses Endpunktes zu eruieren, wurden zunächst durch univariate Korrelationsanalysen, die patientenspezifischen und klinischen Parameter ermittelt, welche mit der Entwicklung eines hohen APACHE-II-Scores korrelierten.

Hier konnten ebenfalls einige signifikante Faktoren ausfindig gemacht werden.

<b>univariate Korrelation - Endpunkt: APACHE-II max.</b>		
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Wert</b>
Tod	< 0,001	0,479
Gesamtliegedauer Intensiv	< 0,001	0,651
Intubation	< 0,001	0,777
Nierenersatztherapie	< 0,001	0,642
Gebrauch von Katecholaminen	< 0,001	0,64
Natrium max.	< 0,001	0,663
Kalium max.	< 0,001	0,663
Kreatinin max.	< 0,001	0,705
Harnstoff max.	< 0,001	0,826
aP max.	< 0,001	0,365
Gesamt-Bili max.	< 0,001	0,399
GOT max.	0,004	0,264
LDH max.	< 0,001	0,612
Calcium min.	< 0,001	-0,569
Gesamt-Eiweiß min.	< 0,001	-0,476
Glucose min.	< 0,001	-0,345
Glucose max.	< 0,001	0,65
CRP max.	0,001	0,323
Leukozyten max.	< 0,001	0,58
Erythrozyten min.	< 0,001	-0,587
Thrombozyten min.	< 0,001	-0,44
Hb min.	< 0,001	-0,566
Hkt min	< 0,001	-0,546
MCV max.	< 0,001	0,374
BE min.	< 0,001	-0,564
BE max.	< 0,001	0,38
pH min.	< 0,001	-0,705
pH max.	< 0,001	0,429
Bicarbonat min.	< 0,001	-0,592
Bicarbonat max.	0,008	0,25

#### 4.3.3.2. Multiple Regression

##### a) Szenario – Aufnahme

Um multivariable Einflüsse der verschiedenen analysierten Parameter bezüglich des maximalen APACHE-II-Scores zu untersuchen, wurden Faktoren, die eine signifikante Korrelation bzw. eine hohe Plausibilität für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Endpunkt „APACHE-II-Score“ aufweisen konnten, in eine multiple Regression (backward selection) bezüglich des Endpunktes aufgenommen.

Für das Szenario „Aufnahme“, in dessen Modell lediglich Parameter einfließen, welche bereits bei Aufnahme vorlagen, zeigten folgende Variablen Einfluss auf den maximalen APACHE-II-Score: Sowohl der Alkoholkonsum ( $p=0,012$ ), als auch der laborchemische Wert Harnstoff ( $p=0,001$ ), waren neben dem initialen APACHE-II-Score ( $p<0,001$ ) statistisch signifikant mit einem hohen APACHE-II-Score assoziiert. Zudem war das Vorhandensein einer Gallenerkrankung, also die biliäre Pankreatitis, mit einem hohen APACHE-II-Score vergesellschaftet ( $p = 0,039$ ). Ein hoher Wert für das Gesamteiweiß ( $p=0,034$ ) hatte einen günstigen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und führte demzufolge zu niedrigeren Werten bei Berechnung des APACHE-II-Scores. Der Glucosewert ( $p=0,132$ ) wie auch die Leukozyten ( $p=0,057$ ) scheiterten aufgrund Überschreitung des Signifikanzniveaus, fanden aufgrund eines günstigen Einflusses auf den R-Wert dennoch Eingang in das Modell.

Multiple Regression - Endpunkt: APACHE-II max.			(R-Wert = 0,875)
Parameter	p-Wert	Regressionskoeff.	T-Wert
APACHE initial	<0,001	0,949	7,553
Harnstoff initial	0,001	0,121	3,322
Alkohol	0,012	0,028	2,593
Gesamt-Eiweiß initial	0,034	-1,978	-2,169
Gallenerkrankung	0,039	3,074	2,106
Leukozyten initial	0,057	0,221	1,933
Glucose initial	0,132	0,022	1,525



## b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf

Für das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ wurde ebenso eine multiple Regressionsanalyse bezüglich des Endpunktes „maximaler APACHE-II-Score“ berechnet. Nach dem backward-selection-Verfahren erwiesen sich ein hoher Blutzuckerwert ( $p < 0,001$ ) und ein hoher Harnstoffwert ( $p < 0,001$ ) als gute Prädiktoren für einen hohen APACHE-II-Score mit bemerkenswerter statistischer Signifikanz. Ein hoher Gesamteiweißwert ( $p = 0,009$ ), sowie ein hoher minimaler pH-Wert ( $p < 0,001$ ) im weiteren Verlauf ließen kleinere Werte für den maximalen APACHE-II-Score vermuten. ( $R = 0,868$ )

Multiple Regression - Endpunkt: APACHE-II max.			(R-Wert = 0,868)
Parameter	p-Wert	Regressionskoeff.	T-Wert
Harnstoff max.	<0,001	0,137	7,45
Glucose max.	<0,001	0,029	4,664
pH min.	<0,001	-26,476	-4,726
Gesamt-Eiweiß min.	0,009	-2,62	-2,679

### 4.3.4. Endpunkt „Intubation“

#### 4.3.4.1. Univariate Korrelation

Ein weiterer Endpunkt, den wir in dieser Studie genauer betrachtet haben, war die Intubation während des Krankenhausaufenthaltes. Wie bereits bei den vorigen Endpunkten erläutert, wurden zunächst, um den Erklärungsgehalt verschiedener patientenspezifischer und klinischer Parameter hinsichtlich des Ereignisses „Intubation“ zu untersuchen, univariate Korrelationsanalysen durchgeführt.

Berechnungen nach Spearman haben folgende Faktoren als Einflussgrößen auf eine spätere Intubation identifiziert.

univariate Korrelation - Endpunkt: Intubation		
Parameter	p-Wert	R-Wert
Tod	< 0,001	0,437
Gesamtliegedauer Intensiv	< 0,001	0,508
APACHE-II max.	< 0,001	0,777
Nierenersatztherapie	< 0,001	0,51
Gabrauch von Katecholaminen	< 0,001	0,632

Natrium max.	< 0,001	0,616
Kalium max.	< 0,001	0,493
Kreatinin max.	< 0,001	0,423
Harnstoff max.	< 0,001	0,536
aP max.	0,044	0,187
Gesamt-Bili max.	0,001	0,305
GOT max.	0,004	0,263
LDH max.	<0,001	0,502
Calcium min.	<0,001	-0,405
Gesamt-Eiweiß min.	<0,001	-0,486
Glucose min.	0,003	-0,277
Glucose max.	<0,001	0,441
CRP max.	<0,001	0,387
Leukozyten max.	<0,001	0,472
Erythrozyten min.	<0,001	-0,473
Thrombozyten min.	<0,001	-0,375
Hb min.	<0,001	-0,467
Hkt min.	<0,001	-0,406
MCV max.	<0,001	0,404
BE min.	<0,001	-0,407
BE max.	<0,001	0,366
pH min.	<0,001	-0,711
pH max.	<0,001	0,449
Bicarbonat min.	<0,001	-0,381
Bicarbonat max.	0,002	0,29

#### 4.3.4.2. Multiple Regression

##### a) Szenario – Aufnahme

Um multivariable Einflüsse der verschiedenen analysierten Parameter bezüglich des Ereignisses „Intubation“ zu untersuchen, wurden Faktoren, die eine signifikante Korrelation bzw. eine hohe Plausibilität für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Endpunkt „Intubation“ aufweisen konnten, in eine multiple Regression (backward selection) bezüglich des Endpunkts aufgenommen. Nach schrittweiser Variablenselektion fanden zahlreiche Faktoren Eingang in das endgültige Modell. Für das Szenario „Aufnahme“ erwiesen sich folgende Parameter als Einflussgrößen für eine spätere Intubation: Nikotinkonsum, Grey-Turner-Zeichen, Hypocalcämie, Na, Harnstoff, Ges.Bili,  $\gamma$ -GT, LDH, Leukozyten,

Thrombozyten, Hkt, MCV, MCH (Laborparameter jeweils am 1.Tag auf Intensivstation).

Die Parameter Grey-Turner-Zeichen ( $p=0,009$ ), Harnstoff ( $p=0,002$ ),  $\gamma$ -GT ( $p=0,026$ ), LDH ( $p<0,001$ ), Leukozyten ( $p=0,008$ ), Thrombozyten ( $p=0,010$ ) und MCV ( $p=0,002$ ) korrelierten direkt mit dem Endpunkt Intubation, d.h. hohe Werte für diese Parameter bzw. das Vorhandensein der jeweiligen Eigenschaft gingen statistisch signifikant häufiger mit dem Ereignis Intubation einher. Für die übrigen Einflussgrößen Nikotinkonsum ( $p=0,005$ ), Hypocalcämie ( $p=0,036$ ), hohes Na ( $p=0,026$ ), Gesamtbilirubin ( $p<0,001$ ), Hämatokrit ( $p=0,030$ ) oder MCH ( $p=0,029$ ) konnte eine indirekte Korrelation nachgewiesen werden. Fallen diese Parameter bei Aufnahme also hoch aus, so kann eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Ereignis Intubation vorhergesagt werden. ( $R=0,766$ )

Der indirekte Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Intubation ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Rauchen mit jüngerem Alter assoziiert ist und junges Alter zweifelsfrei protektiv in Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf ist.

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Intubation</b>			
			<b>(R-Wert = 0,766)</b>
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
Gesamt-Bili initial	<0,001	-0,057	-5,465
LDH initial	<0,001	0,001	4,129
Harnstoff initial	0,002	0,006	3,172
MCV initial	0,002	0,039	3,183
Nikotin	0,005	-0,007	-2,893
Leukozyten initial	0,008	0,019	2,732
Grey-Turner	0,009	0,419	2,688
Thrombozyten initial	0,01	<0,001	-2,677
Natrium initial	0,026	-0,016	-2,286
$\gamma$ GT initial	0,026	0,001	2,276
MCH initial	0,029	-0,079	-2,238
Hkt initial	0,03	-0,014	-2,222
Hypocalcämie	0,036	-0,287	-2,142

## b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf

Im weiteren Verlauf konnten im finalen Regressionsmodell die Faktoren hoher APACHE-II-Score ( $p < 0,001$ ) und hoher minimaler Na-Wert ( $p = 0,020$ ) als unabhängige Risikofaktoren in Bezug auf eine Intubation eruiert werden. Ein hoher Harnstoff ( $p = 0,001$ ) und hohes minimales Gesamteiweiß ( $p = 0,025$ ) erwiesen sich als protektiv in Hinblick auf eine Intubation.

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Intubation</b>			
<b>(R-Wert = 0,843)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
APACHE-II max.	<0,001	0,036	11,667
Harnstoff max.	0,001	-0,003	-3,478
Natrium min.	0,02	0,013	2,354
Gesamt-Eiweiß min.	0,025	-0,089	-2,272

### 4.3.5. Endpunkt „Nierenersatztherapie“

#### 4.3.5.1. Univariate Korrelation

Dem Endpunkt „Nierenersatztherapie“ wurde im Rahmen unserer Studie ebenfalls Interesse entgegengebracht. Um explorativ den Erklärungsgehalt der zahlreichen Parameter aus unserer Datenbank auf die Wahrscheinlichkeit einer Nierenersatztherapie hin zu überprüfen, wurden zunächst univariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Gesamtliegedauer, sowie eine Intubation, der maximale APACHE-II-Score das Risiko für eine Nierenersatztherapie signifikant erhöhten. Weitere Faktoren, welche bezüglich ihres Erklärungsgehaltes für eine Nierenersatztherapie ebenfalls im signifikanten Bereich lagen, sehen Sie in folgender Tabelle.

<b>univariate Korrelation - Endpunkt: Nierenersatztherapie</b>		
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Wert</b>
Tod	<0,001	0,487
Gesamtliegedauer Intensiv	<0,001	0,343
APACHE-II max.	<0,001	0,642

Intubation	<0,001	0,51
Gabrauch von Katecholaminen	0,002	0,307
Natrium max.	<0,001	0,396
Kalium max.	<0,001	0,553
Kreatinin min.	0,001	0,324
Kreatinin max.	<0,001	0,63
Harnstoff min.	0,001	0,314
Harnstoff max.	<0,001	0,601
Gesamt-Bili max.	<0,001	0,373
yGT min.	0,013	-0,237
GOT max.	0,002	0,295
Lipase max.	0,004	0,277
LDH max.	<0,001	0,393
Calcium min.	<0,001	-0,361
Calcium max.	0,031	0,209
Gesamt-Eiweiß min.	0,01	-0,246
Glucose min.	0,001	-0,312
Glucose max.	<0,001	0,363
CRP max.	0,047	0,204
Leukozyten min.	0,027	-0,212
Leukozyten max.	<0,001	0,36
Erythrozyten min.	<0,001	-0,495
Thrombozyten min.	<0,001	-0,52
Hb min.	<0,001	-0,42
Hkt min.	<0,001	-0,401
MCV max.	0,001	0,326
MCH max.	0,002	0,298
BE min.	<0,001	-0,532
pH min.	<0,001	-0,648
Bicarbonat min.	<0,001	-0,563

#### 4.3.5.2. Multiple Regression

##### a) Szenario – Aufnahme

Um multiple Einflüsse der analysierten Parameter hinsichtlich einer Nierenersatztherapie zu untersuchen, wurden im nächsten Schritt ergänzend multivariable logistische Regressionsmodelle berechnet.

Nach schrittweiser Variablenselektion konnten unabhängige Risikofaktoren bezüglich einer Nierenersatztherapie ermittelt werden.

Es zeigte sich im multiplen logistischen Regressionsmodell, dass bei Aufnahme der initiale APACHE-II-Score ( $p=0,027$ ) und die Laborparameter Harnstoff ( $p<0,001$ ) und CK ( $p=0,023$ ) unabhängige signifikante Erklärungsfaktoren für das kritische Ereignis Nierenersatztherapie darstellten. ( $R = 0,645$ )

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Nierenersatztherapie</b>			<b>(R-Wert = 0,645)</b>
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
Harnstoff initial	<0,001	0,006	4,017
CK initial	0,023	<0,001	2,314
APACHE-II initial	0,027	0,012	2,243

#### **b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf**

Für das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ konnten ebenfalls Faktoren ermittelt werden, welche statistisch signifikant unabhängige Risikofaktoren für den Endpunkt Nierenersatztherapie darstellten. Demnach geht ein hoher Kreatininwert ( $p<0,001$ ) während des Intensivaufenthaltes mit erhöhtem Risiko für eine Nierenersatztherapie einher. Ein hoher minimaler pH-Wert ( $p<0,001$ ) korreliert negativ mit dem Ereignis Nierenersatztherapie. ( $R=0,853$ )

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Nierenersatztherapie</b>			<b>(R-Wert = 0,853)</b>
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
Kreatinin max.	<0,001	0,084	9,332
pH min.	<0,001	-1,386	-8,445

### **4.3.6. Endpunkt „Katecholamine ja/nein“**

#### **4.3.6.1. Univariate Korrelation**

Der letzte Endpunkt, der im Fokus dieser Studie stand, war die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie. Um den Einfluss verschiedener patientenspezifischer und klinischer Daten auf den Einsatz von Katecholaminen zu klären, wurden sie zunächst in einer univariaten Korrelation auf die Probe gestellt.

Hierbei korrelierten folgende Parameter mit dem Risiko für die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie.

<b>univariate Korrelation - Endpunkt: Katecholamine</b>		
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Wert</b>
Tod	0,015	0,229
Gesamtliegedauer Intensiv	<0,001	0,487
APACHE-II max.	<0,001	0,64
Intubation	<0,001	0,632
Nierenersatztherapie	0,002	0,307
Natrium max.	<0,001	0,346
Kalium max.	<0,001	0,414
Kreatinin max.	<0,001	0,375
Harnstoff max.	<0,001	0,447
aP max.	0,002	0,298
Gesamt-Bili max.	0,008	0,251
yGT min.	0,001	-0,305
GOT min.	0,008	-0,255
Lipase min.	0,035	-0,202
LDH max.	<0,001	0,448
Calcium min.	<0,001	-0,442
Gesamt-Eiweiß min.	0,001	-0,316
Glucose max.	<0,001	0,383
CRP max.	0,01	0,259
Leukozyten max.	<0,001	0,429
Erythrozyten min.	<0,001	-0,408
Thrombozyten min.	0,003	-0,278
Hb min.	<0,001	-0,385
Hkt min.	<0,001	-0,345
MCV max.	0,006	0,268
BE min.	<0,001	-0,377
BE max.	<0,001	0,367
pH min.	<0,001	-0,47
pH max.	<0,001	0,407
Bicarbonat min.	<0,001	-0,353
Bicarbonat max.	0,014	0,24

#### **4.3.6.2. Multiple Regression**

##### **a) Szenario – Aufnahme**

Um multiple Einflüsse der interessierenden Parameter auf den Einsatz von Katecholaminen hin zu untersuchen, wurden zusätzlich multivariable logistische Regressionsmodelle berechnet. Nach sukzessiver Variablenselektion erwiesen sich neben positivem Alkohol- und Nikotinkonsum, die Werte von Harnstoff, Ca,

Leukozyten und Thrombozyten als unabhängige Einflussfaktoren hinsichtlich des untersuchten Endpunktes. Demnach gingen Alkoholkonsum ( $p=0,006$ ), hohe Werte für Harnstoff ( $p=0,004$ ), Leukozyten ( $p=0,002$ ) und Thrombozyten ( $p=0,033$ ) bei Aufnahme mit einem erhöhtem Risiko für einen Katecholaminbedarf einher. Nikotinkonsum ( $p=0,002$ ) und ein hoher Wert des Serumcalciums ( $p=0,003$ ) bei Aufnahme senken in unserem Modell die Wahrscheinlichkeit für den späteren Einsatz einer Katecholamintherapie ( $R = 0,634$ ). Der scheinbar günstige Einfluss des Nikotinkonsums auf die spätere Notwendigkeit einer Katecholamintherapie ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Rauchen mit jüngerem Alter assoziiert ist und junges Alter zweifelsfrei protektiv in Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf ist.

<b>Multiple Regression - Endpunkt: Katecholamine</b>			<b>(R-Wert = 0,634)</b>
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
Nikotin	0,002	-0,015	-3,29
Leukozyten initial	0,002	0,03	3,24
Calcium initial	0,003	-0,588	-3,068
Harnstoff initial	0,004	0,006	3,02
Alkohol	0,006	0,003	2,858
Thrombozyten initial	0,033	<0,001	-2,175

#### **b) Szenario – weiterer Krankheitsverlauf**

Nun wurde dasselbe Procedere für das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ durchgeführt. Hier zeigte sich im multiplen logistischen Regressionsmodell, dass ein hoher APACHE-II-Wert im Verlauf als unabhängiger signifikanter Erklärungsfaktor für den Gebrauch von Katecholaminen fungiert. ( $R = 0,651$ ,  $p$ -Wert < 0,001)

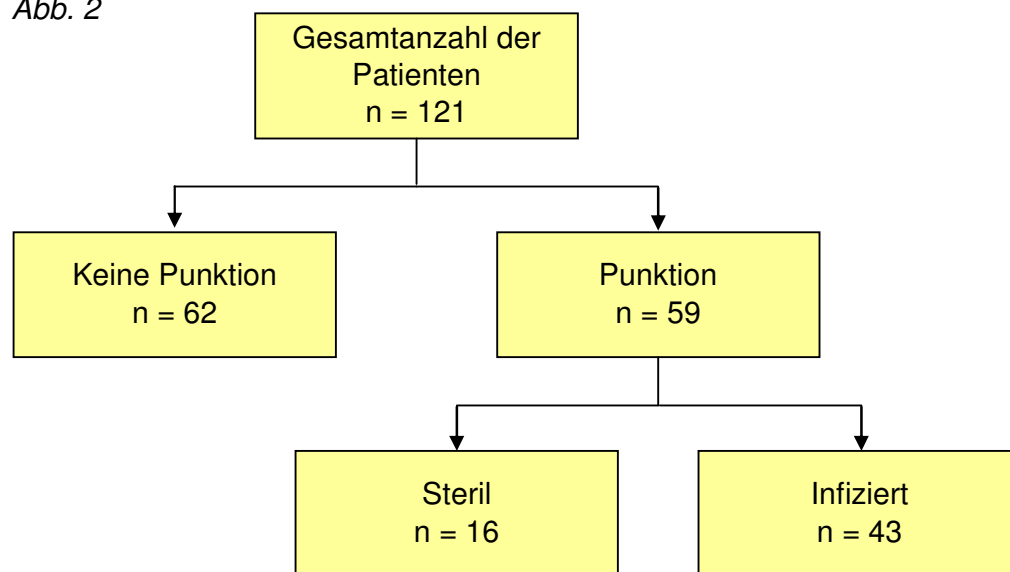
<b>Multiple Regression - Endpunkt: Katecholamine</b>			<b>(R-Wert = 0,651)</b>
<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeff.</b>	<b>T-Wert</b>
APACHE-II max.	<0,001	0,029	9,124



#### 4.4. Mikrobiologische Daten

Von den 121 eingeschlossenen Patienten wurden 59 und damit 48,8% einer Punktion unterzogen. Bei den übrigen 62 von 121 Pankreatitiden (51,2%) hat keine Punktion stattgefunden. Bei 16 der 59 punktierten Patienten (27,1%) konnte eine sterile Nekrose nachgewiesen werden. In 72,9% der Fälle wurde bei Punktion eine Infektion der Nekrose diagnostiziert.

Abb. 2



Die Keimdiagnostik ergab im folgenden Diagramm dargestelltes Spektrum: 96 % der Nekrosen waren bei Keimnachweis mit grampositiven Bakterien infiziert. 75% der nachgewiesenen Infektionen waren auf gramnegative Bakterien zurückzuführen. Anaerobier bildeten mit 56% den drittgrößten Anteil im Keimspektrum. Das Schlusslicht bildeten Pilze mit 27% bei nachgewiesener infizierter Nekrose.

### Keimdiagnostik

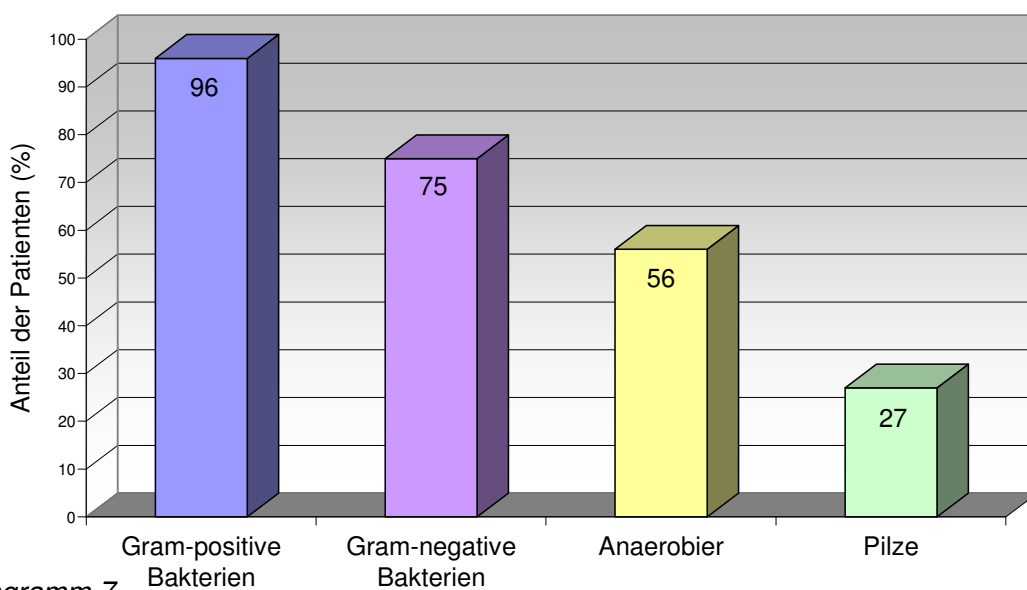


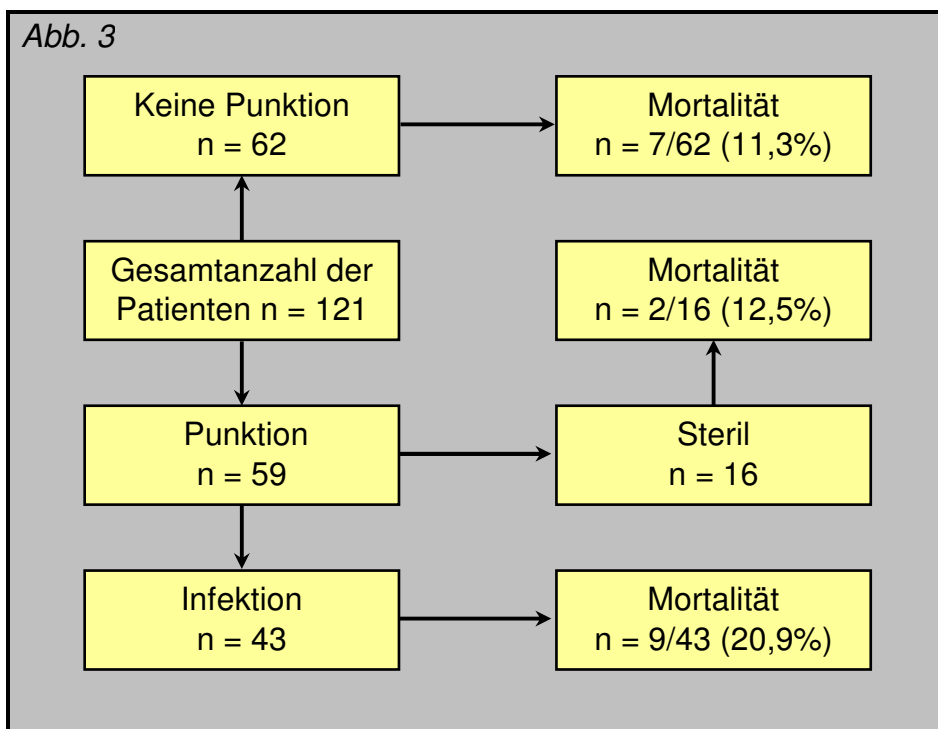
Diagramm 7

Bei 82% der Patienten mit infizierter Nekrose gelang der Keimnachweis innerhalb der ersten 9 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation.

#### 4.5. Einfluss der Infektion einer Nekrose

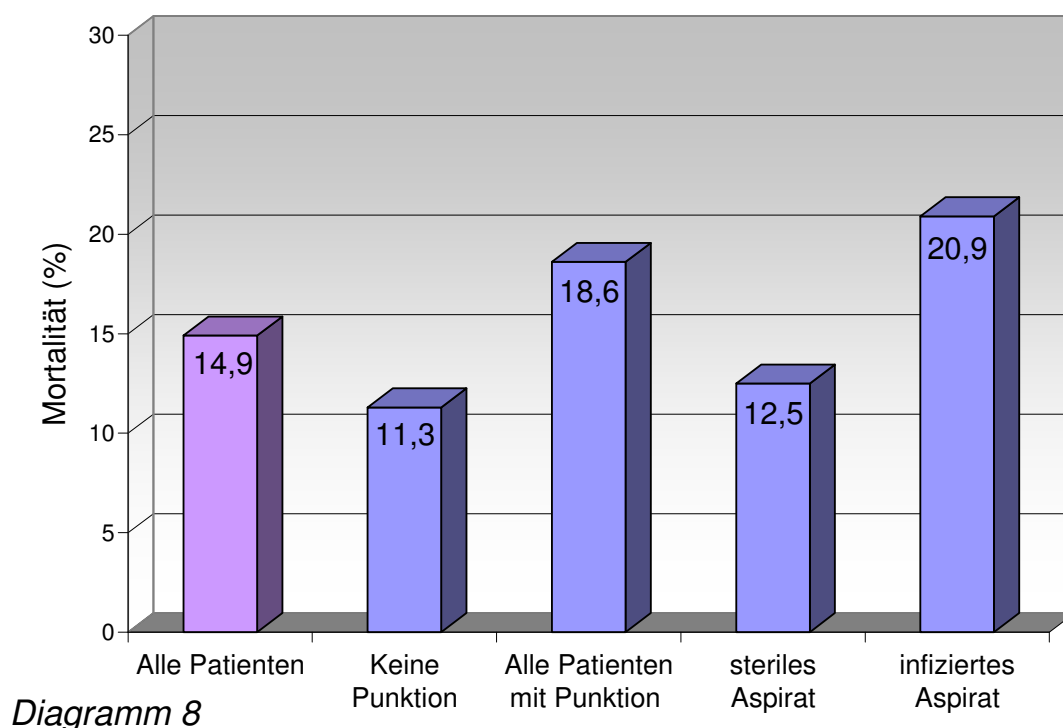
Die Gesamtmortalität des untersuchten Patientengutes lag mit 18 Todesfällen von 121 untersuchten Patienten bei 14,9%. Bei 59 Patienten wurde mindestens einmal eine Punktion oder Anlage einer Drainage durchgeführt. Die Mortalität dieser Patienten (11/59; 18,6%) unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten, die keine Punktion/Drainage erhielten (7/62; 11,3%;  $p=0,256$ ). In 43 von 59 Fällen (72,3%) konnten bei Punktion Bakterien und/oder Pilze kultiviert werden. Die Mortalität dieser Patienten (9/43; 20,9%) fiel zwar scheinbar ungünstiger aus im direkten Vergleich mit der Sterberate bei steriler Nekrose (2/16; 12,5%), jedoch ergab der Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz ( $p=0,458$ ).

In unserer Studie nahm die Infektion der Nekrose uni- wie multivariat keinen Einfluss auf die Mortalität, die Länge des Intensivaufenthaltes und den maximalen APACHE-II-Score. Auch bezüglich der drei Endpunkte, die auf Organversagen hinweisen (Intubation, Katecholamine ja/nein, Nierenersatztherapie) war eine Infektion keineswegs mit einer schlechteren Prognose assoziiert.



*Diagramm 8* vergleicht die Mortalität der Patienten in einem Säulendiagramm. Die Mortalität bei infizierter und steriler Nekrose unterscheidet sich nicht statistisch signifikant. Auch die Durchführung einer Punktion scheint die Sterberate (11/59; 18,6%) nicht wesentlich zu beeinflussen – zieht man den Vergleich zu denjenigen ohne Punktion (7/62; 11,3%) ( $p=0,256$ ).

## Mortalität



### 4.6. Einfluss der Ätiologie auf die Mortalität

Am häufigsten war die Pankreatitis in unserem Patientengut biliärer Genese (36,4%), dicht gefolgt von der alkoholassoziierten Form (26,4%). Auch die Post-ERCP-bedingte Entzündung der Bauchspeicheldrüse nahm mit 12,4% einen nicht unerheblichen Anteil an den Auslösern dieser Krankheit.

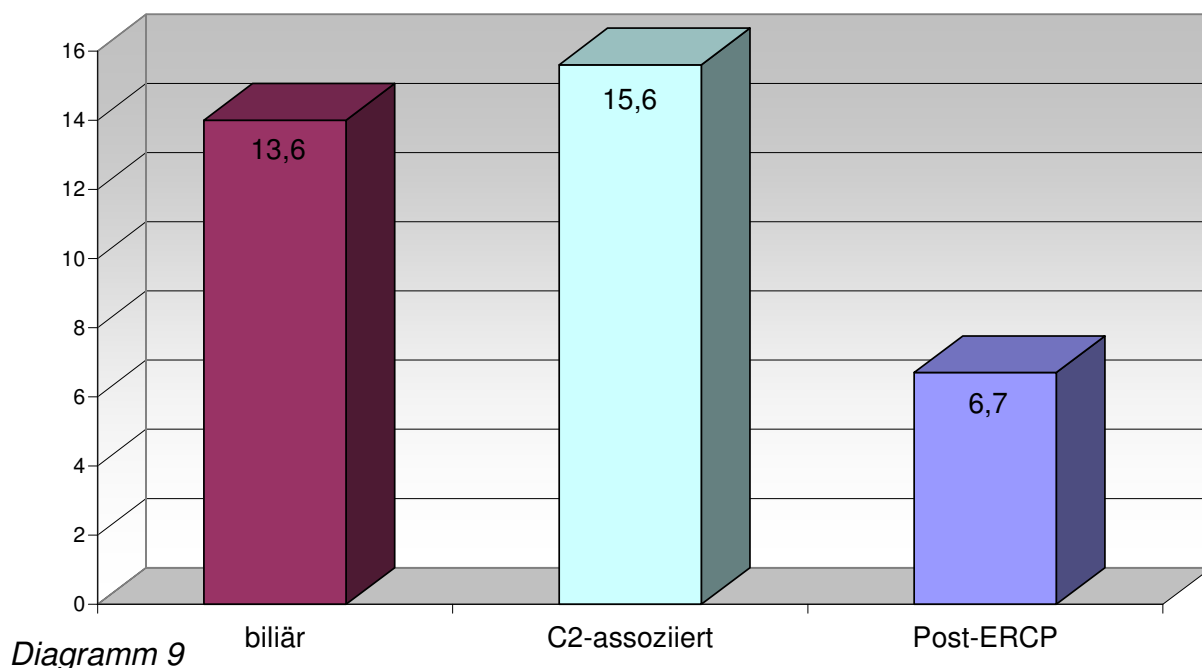
In unserer Studie wurde ein Vergleich zwischen den häufigsten Ätiologien bezüglich der Mortalität angestellt. Im *Diagramm 9* sind die Prozentsätze der Sterbefälle in den jeweiligen Ätiologien dargestellt. Die 15 Post-ERCP-

Pankreatitiden bilden dabei ebenso wie die 43 Fälle biliärer und die 32 Fälle alkoholassoziierter Genese eine eigenständige Fraktion zu je 100%.

Statistische Berechnungen nach Mann-Whitney bestätigen, dass keine Assoziationen zwischen den jeweiligen Ätiologien und der Mortalität bestehen ( $p=0,363$  für Post-ERCP-Pankreatitis;  $p=0,968$  für biliäre Pankreatitis;  $p=0,838$  für C2-Genese).

Die Mortalität in den einzelnen Subgruppen unterschied sich weder uni- noch multivariat voneinander.

### Mortalität vs. Ätiologie

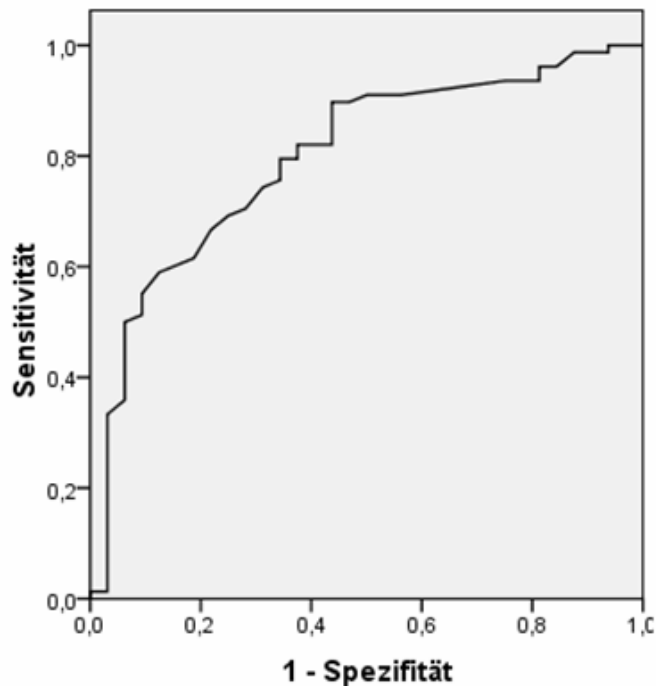


#### 4.7. Untersuchungen zur Prädiktion der Genese

Eine rasche Diagnostik ist unumgänglich, um die Genese des Pankreatitisschubes zu klären und dem Patienten damit eine adäquate Therapie zu ermöglichen. In unserer Studie wurden Faktoren zur Vorhersage der Genese untersucht, um dadurch den Zeitpunkt zwischen Vorstellung des Patienten und Therapiebeginn zu verkürzen. Klinisch relevant ist insbesondere die möglichst frühzeitige Erkennung einer biliären Genese, da hier mittels ERC das impaktierte Konkrement entfernt

und der Verlauf der akuten Pankreatitis günstig beeinflusst werden kann. (54)  
Diese Möglichkeit einer ursächlichen bzw. spezifischen Therapie fehlt primär bei allen anderen Formen der Pankreatitis.

Eine ROC-Analyse hat ergeben, dass das Alter mit der alkoholtoxischen Pankreatitis assoziiert ist. Bei Patienten, die jünger als 58,5 Jahre zählen, ist die Pankreatitis mit einer Sensitivität von 87,5% und einer Spezifität von 59,0% auf Alkoholabusus zurückzuführen. Die Fläche unter der Kurve, die maximal einen Wert von 1 einnehmen kann, beträgt hier 0,797.



## **5. Diskussion**

Die Notwendigkeit des chirurgischen Vorgehens, insbesondere bei infizierter Nekrose, gab immer wieder Grund zur Diskussion. Während die aktuellen Richtlinien bei Nachweis einer Infektion ein operatives Vorgehen propagieren, stellten vergleichsweise hohe Mortalitätsraten bei Untersuchungen zur chirurgischen Intervention diese Empfehlung in Frage.

Unsere Studie legte neben weiteren Einflussfaktoren, besondere Aufmerksamkeit auf den Einfluss der Infektion hinsichtlich der Mortalität, um gegebenenfalls den Inhalt der Guidelines bezüglich der OP-Indikation erneut zu überdenken. Die OP-Indikation allein aufgrund eines Keimnachweises zu stellen, ist umstritten.

Eine weitere Intention unserer Studie waren Untersuchungen zur Risikoprädiktion, um Faktoren zu ermitteln, welche den weiteren Krankheitsverlauf vermuten lassen. Solche Faktoren werden in der Literatur regelmäßig diskutiert und der Nutzen zuverlässiger Parameter ist unumstritten. Insbesondere, um den Anforderungen vieler Angehöriger gerecht zu werden, eine Prognose der an akuter nekrotisierender Pankreatitis leidenden Patienten stellen zu können, befasst sich diese Studie erneut mit dem Thema.

Ein Dilemma, zuverlässige Prädiktoren zu ermitteln, ist sicherlich, dass bei verschiedenen Studien nicht einheitlich dieselben Parameter bei Aufnahme bzw. im Verlauf erhoben werden.

### **5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Nach bestem Wissen gibt es bisher keine Studie, bei der ein solch umfangreiches Patientengut von 121 Patienten, hinsichtlich der Mortalität und möglicher Prognosefaktoren bei überwiegend konservativem Vorgehen untersucht wurde.

Die Gesamtmortalität unseres Patientengutes, das zum Großteil konservativ behandelt wurde, beträgt 14,9% und liegt damit sehr günstig, verglichen mit anderen, chirurgischen Studien.

Multivariable logistische Regressionsanalysen ergaben, dass eine Infektion der Nekrose weder Einfluss auf die Mortalität, noch auf die intensivpflichtige Liegedauer oder den maximalen APACHE-II-Score hat. Damit bleibt die Indikation eines chirurgischen Eingriffs im Falle einer Infektion umstritten.

Prädiktive Faktoren wurden bezüglich der Endpunkte Tod, Liegedauer auf der gastroenterologischen Intensivstation, maximaler APACHE-II-Score, Intubation, Nierenersatztherapie und Gebrauch von Katecholaminen evaluiert.

Dies wurde wiederum in zwei Szenarien unterteilt:

- 1.) „bei Aufnahme“, mit Einschluss der zu Beginn vorliegenden Daten
- 2.) „Im weiteren Krankheitsverlauf“, unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, welche sich während des Aufenthaltes entwickelten.

Hinsichtlich des Endpunktes „Tod“ erwies sich der initiale APACHE-II-Score als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität.

Für das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ bildeten der maximale APACHE-II-Score, sowie Werte für Ca, Bikarbonat und das Gesamteiweiß zuverlässige Prognoseparameter in Hinblick auf die Mortalität.

Für den Endpunkt „Liegedauer auf Intensiv“ – Szenario „Aufnahme“ – konnten folgende Größen als Risikoprädiktoren ermittelt werden: APACHE-II initial, Ges.Bili 1.Tag, GPT 1.Tag, GOT 1.Tag, LDH 1.Tag und CK 1.Tag. Im weiteren Aufenthalt waren es die Werte des APACHE-II max., Krea max., aP max., LDH max., Ca min/max und Gluc max, die in Bezug auf die Länge des Aufenthaltes als Anhaltspunkt herangezogen werden konnten.

Für den dritten untersuchten Endpunkt „max. APACHE-II-Score“ waren Alkoholkonsum und eine Gallenerkrankung, als auch die laborchemischen Werte Harnstoff, Glucose, Leukozyten, Gesamteiweiß und ein hoher initialer APACHE-II-Score zum Zeitpunkt „Aufnahme“ mit einer hohen Anzahl an APACHE-Punkten assoziiert.

Multivariable Regressionsanalysen ergaben für das Szenario „weiterer Krankheitsverlauf“ für einen kleinen pH-Wert, einen hohen Blutzuckerwert, einen



niedrigen Gesamteiweißwert und einen hohen Harnstoffwert statistische Signifikanz, als Prädiktoren hinsichtlich des maximalen APACHE-II-Scores zu dienen.

In Bezug auf den Endpunkt Intubation konnten im finalen Regressionsmodell folgende Parameter als Einflussgrößen ermittelt werden: Nikotinkonsum, Grey-Turner-Zeichen, Hypocalcämie, sowie die laborchemischen Daten Na, Harnstoff, Ges.Bili,  $\gamma$ -GT, LDH, Leukos, Thrombozyten, Hkt, MCV, MCH – jeweils am 1.Tag auf Intensivstation erhoben. Im weiteren Verlauf gingen ein hoher APACHE-II-Score, ein niedriger Na-Wert, hoher Harnstoff, niedriges Ges.EW statistisch signifikant häufiger mit dem Ereignis Intubation einher.

Ein weiterer untersuchter Endpunkt – Nierenersatztherapie – wurde ebenfalls im multivariablen Regressionsmodell hinsichtlich möglicher Einflussgrößen genauer betrachtet. Hier waren bei Aufnahme der initiale APACHE-II-Score, Harnstoff 1.Tag, CK 1.Tag mit statistischer Signifikanz häufiger mit dem untersuchten Endpunkt assoziiert. Im weiteren Krankheitsverlauf konnte für einen hohen Krea-Wert und einen niedrigen pH-Wert eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Nierenersatztherapie hervorgesagt werden.

Bei dem nächsten Endpunkt, der in dieser Studie näher beleuchtet wurde, handelt es sich um den Einsatz von Katecholaminen. Die Wahrscheinlichkeit für deren Gebrauch wurde durch Alkohol- und Nikotinkonsum, sowie durch Harnstoff, Ca, Leuko- und Thrombozyten beeinflusst. Im weiteren Verlauf konnte der maximale APACHE-II als Prognoseparameter hinsichtlich einer Katecholamintherapie herangezogen werden.

Zusammenfassend waren der maximale APACHE-II-Score sowie der maximale Harnstoff die aussagekräftigsten Prädiktoren. Sie erreichten in insgesamt 8 bzw. 7 Szenarien (6 Endpunkte à 2 Szenarien) statistische Signifikanz. In mindestens 3 bis 4 Szenarien konnten auch folgende Parameter mit statistisch signifikanter Prädiktion überzeugen: Gesamteiweiß min., Calcium min., LDH max., Glucose max., Leukozyten max.

## **5.2. Diskussion des interventionellen Vorgehens/Drainagen/CT**

Bereits seit Ende der 90er Jahre wurde im Klinikum RDI hinsichtlich der akuten, nekrotisierenden Pankreatitis zurückhaltend die OP-Indikation gestellt. Es kamen primär die CT-gestützte Drainage und/oder die endoskopische Nekrosektomie zum Einsatz, was einen umfangreichen Datenpool an konservativer Vorgehensweise bei ANP überhaupt erst ermöglichte.

Seit dem Jahr 1990 wurden einige Studien publiziert, die den Nachweis von Nekrosen nicht automatisch mit der OP-Indikation gleichsetzten (21, 25).

Insgesamt wurde ein Trend hin zur konservativen Vorgehensweise, sogar bei infizierten Nekrosen, beobachtet.

Eine kontrollierte Studie „operative vs. konservative Vorgehensweise“ fehlt jedoch, vermutlich aufgrund ethischer Gesichtspunkte, so dass der direkte Vergleich schuldig bleibt.

Unsere Studie, die einen hohen Anteil an interventioneller Vorgehensweise, Anlage von Drainagen unter CT-Kontrolle aufwies, spiegelte diesen Prozess wider und griff hiermit auf eine effektive Alternative zur Chirurgie zurück.

Das CT mit i.v. Kontrastmittel (KM) visualisiert durch fehlende KM-Aufnahme die Nekrosen gegenüber dem KM-aufnehmenden vitalen Gewebe. (6) Serien-Untersuchungen an 102 Patienten mit CTs, jeweils zwei und sieben Tage nach Aufnahme, zeigten, dass das CT in der Frühphase das Ausmaß der Erkrankung häufig unterschätzt (91) und erst 7 Tage nach Aufnahme eine Nekrose sicher nachweist. So wurden am Tag 2 bei jeweils 88% der Patienten mit im Verlauf leichter wie auch schwerer Pankreatitis keine Nekrose nachgewiesen, am Tag sieben bei 79% vs. 38% ( $p < 0,001$ ). Während das frühe CT für Diagnose und Prognose einer akuten Pankreatitis selten erforderlich ist (allenfalls zum Ausschluß anderer Differenzialdiagnosen) stellt es beim 2. Krankheitsgipfel die wesentliche diagnostische und auch therapeutische Maßnahme dar. Dies beinhaltet Nachweis bzw. Ausschluss extrapankreatischer Foci sowie ggf. den Nachweis von Nekrosen, deren Punktion und Drainage. Machbarkeit und Effizienz CT-gezielter Drainagen sind mittlerweile gut belegt (22, 41).

Freeny et al (41) führten die erste Studie durch, bei der insgesamt 34 Patienten mit infizierter, akuter nekrotisierender Pankreatitis initial lediglich mit CT-gestützter perkutaner Katheterdrainage behandelt wurden. Dieses Vorgehen stellte sich bei einer Mortalität von 12% als sichere und effektive Therapiemaßnahme dar. 47% (16/34) erfuhren allein durch perkutane Katheterdrainage Heilung. In insgesamt 74% der Fälle erreichte man Sepsiskontrolle und kein Patient litt unter Katheter – assoziierten Komplikationen.

Auch Bruennler et al (22) erzielten bei seiner retrospektiven Analyse, in der bei insgesamt 80 Patienten mit AP die infizierte Nekrose mit einer perkutanen Drainage versorgt wurde, bei einer Mortalität von 34% unter Rücksichtnahme des schwer kranken Patientenkollektivs ein akzeptables Outcome.

Entscheidenden Beitrag zur Prophylaxe einer Sepsisentwicklung ist das Entfernen des infizierten, avitalen Gewebes. Wo traditionsgemäß die Chirurgie das Standard-Therapieregime darstellte, treten heute zunehmend weniger invasive Therapiemöglichkeiten, insbesondere die Anlage perkutaner Drainagen.

Die Erklärung hierfür liegt möglicherweise in dem bereits von Chirurgen gefürchtetem OP-Trauma und damit assoziierter Komplikationen.

Die CT-gezielte Diagnostik und Therapie führten in den letzten 20 Jahren zu erheblichen Veränderungen im therapeutischen Algorithmus: Während bis in die 90-er Jahre des 20. Jahrhunderts der Nachweis von Nekrosen meist eine OP-Indikation bedeutete, führte das von Bradley (21) eingeführte CT-basierte Vorgehen zu einem Paradigmen-Wechsel. Bradley et al führten in dieser Studie an 38 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis jeweils CT-gezielte Nekrosen-Punktionen durch. 27 Patienten hatten infizierte Nekrosen und wurden operiert. Die Mortalität betrug 4/27 (15%). Alle 11 Patienten mit sterilen Nekrosen wurden konservativ behandelt. Alle 11 Patienten überlebten. Damit war die Machbarkeit eines konservativen Vorgehens bei sterilen Nekrosen nachgewiesen. Der in vielen Leitlinien gezogene Umkehrschluss, dass infizierte Nekrosen operiert werden müssen, ist durch keine vergleichende prospektive Studie belegt.

Im eigenen Patientengut wurden bei 43 von 121 Patienten infizierte Nekrosen nachgewiesen. Die Mortalität dieser Patienten unterschied sich bei rein konservativem Vorgehen weder uni- noch multivariat von den Patienten mit sterilen Nekrosen. In dieser Untersuchung war ebenso wie in der Studie von Brännler et al der primäre therapeutische Ansatz konservativ basierend auf CT-gezielten Drainagen und ggf. resistenz-gerechter Antibiose.

Erst kürzlich wurde eine kontrollierte klinische Studie mit 22 randomisierten Patienten von Bakker et al veröffentlicht, in der die endoskopische transgastrische mit der operativen Nekrosektomie verglichen wurde. (5)

Der primäre Endpunkt war die proinflammatorische Antwort, gemessen am IL-6-Spiegel, welcher bei der endoskopischen Nekrosektomie statistisch signifikant niedriger war als bei der operativen Variante ( $p=0,004$ ). Auch sekundäre klinische Endpunkte – zuvor definierte Hauptkomplikationen wie intraabdominelle Blutung, Fistelbildung, Multiorganversagen bzw. der Tod – traten bei der endoskopischen Vorgehensweise statistisch signifikant seltener in Erscheinung (20 vs. 80%,  $p=0,03$ ).

Auch eine multizentrische Studie aus den Niederlanden belegte, dass eine minimal-invasive Vorgehensweise bei infizierter ANP statistisch signifikant weniger häufig mit Komplikationen behaftet ist als die offene Nekrosektomie. ( $p=0,006$ ). (106)

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1. Mortalität**

Studien zur Mortalität der akuten Pankreatitis liefern divergierende Ergebnisse und geben somit immer wieder Anlass zur Diskussion. Angaben variieren zwischen 8 und 39% bei nekrotisierender Pankreatitis (Median: 17%); für die sterile Nekrose werden Werte für die Mortalität zwischen 2 und 44 % (Median: 12%) angegeben, für die infizierte Nekrose ergibt sich eine Bandbreite von 14 bis 62% (Median: 30%). (8)

Dies lässt sich zumindest teilweise durch unterschiedliche Behandlungsmethoden erklären. Ebenso fließen voneinander abweichende Studienpopulationen mit unterschiedlicher Schwere der Pankreatitis in das Ergebnis mit ein.

Aufgrund von Verbesserungen im Management, einschließlich besserer diagnostischer sowie therapeutischer Modalitäten sank die krankheitsbezogene Mortalität in den letzten zwei Jahrzehnten. (10)

Bei der PROST-Studie, in der es unter anderem darum ging, den Einfluss erhöhten Alkoholkonsums auf die Inzidenz der AP sowie das Bewusstsein der Patienten über die AP zu untersuchen, lag die Mortalität nur bei 2,7% (5/188). (98)

Ein weiterer Paradigmenwechsel innerhalb dieses Zeitraums war ein zunehmend restriktiver Einsatz der Chirurgie, auch bei nekrotisierender Pankreatitis.

Unsere Studie mit einem Patientengut von 121 Patienten mit hohem APACHE-II-Score (Mittelwert: 22), denen ein konservatives Behandlungsregime zuteil wurde, wies mit 14,9% eine vergleichsweise niedrige Mortalität auf, in Anbetracht der Schwere der Erkrankung.

Dieses Ergebnis ist in Einklang zu bringen mit einigen Studien, die in den 1990er Jahren zeigten, dass die Überlebensraten bei konservativer Therapie einer sterilen Nekrose gleichwertig oder sogar der chirurgischen Behandlungsweise überlegen waren.

Bradley et al (21) untersuchten in einer prospektiven Studie 194 Patienten, wovon 38 (20%) eine Pankreasnekrose entwickelten. Bei 27 von 38 Patienten (71%) entwickelte sich eine sekundäre Infektion der Nekrose. Alle Patienten mit steriler Nekrose (11/38) überlebten allein mit unterstützenden, konservativen Maßnahmen. Damit war die Machbarkeit eines konservativen Vorgehens bei sterilen Nekrosen nachgewiesen.

Auch die Ergebnisse einer prospektiven Studie von Buehler et al (25) mit 86 Patienten, die an einer NP litten, führten zu der Empfehlung eines nicht-operativen Managements bei steriler Nekrose, mit früher antibiotischer Behandlung zur Prophylaxe einer sekundären Infektion. Diese Vorgehensweise wurde befürwortet, da die Mortalität bei 58 Patienten, welche ausschließlich konservativ therapiert wurden, 5% (3/58) betrug (1 Patient mit steriler Nekrose, 2 Patienten mit infizierter Nekrose). Gegenüberstellend verstarben 6 Patienten (5 Pat. mit infizierter, 1 Pat. mit steriler Nekrose) von insgesamt 28 (21,4%) nach operativen Maßnahmen.

Die Studie von Uomo et al (120) ließ bei Patienten mit steriler Nekrose einen Vergleich zwischen der Mortalität bei chirurgischen Maßnahmen mit der bei konservativer Vorgehensweise anstellen.

Die Berechnungen veranschaulichten einen Trend zu geringerer Mortalität in der konservativen Behandlungsgruppe, verglichen zum operativ behandelten Patientengut (14/146 (9,5%) vs. 5/23 (22%)).

Eine weitere prospektive Studie legte das Augenmerk darauf, den Zeitpunkt des operativen Eingriffs noch einmal zu überdenken. Mier et al (88) teilten in seiner randomisierten Studie Patienten in zwei Gruppen ein, die entweder einer frühen (innerhalb der ersten 48-72 Stunden; Gruppe A) oder einer späten Nekrosektomie (mind. 12 Tage; Gruppe B) unterzogen wurden.

Aufgrund einer beträchtlich hohen Mortalität von 56% (14/25) bei frühem operativem Eingriff, verglichen zu 27% (3/11) in Gruppe B, wurde die Studie – ethischer Gesichtspunkte wegen – vorzeitig abgebrochen.

Auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte, wurde allerdings eine Odds Ratio für die Mortalität berechnet, welche 3,4 mal höher ist für Patienten, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Nekrosebeginn operiert wurden (Konfidenzintervall 0,74 - 15,9). Damit hatte diese Studie starken Einfluss auf einen Großteil der neueren Guidelines, welche – wenn überhaupt – einen späten operativen Eingriff befürworten.

Das primär konservative Vorgehen ermöglicht eine bessere Abgrenzung zwischen überlebensfähigem und nekrotischem Gewebe, senkt damit das Blutungsrisiko und minimiert den operationsbedingten Verlust von vitalem Pankreasgewebe, welcher in einer endokrinen oder exokrinen Pankreasinsuffizienz resultieren kann.

### **5.3.2. Prognoseparameter**

Ein Hauptproblem der akuten Pankreatitis ist der Mangel an zuverlässigen Prädiktoren, die zum einen die Erkrankungsschwere, zum anderen den weiteren Verlauf der Erkrankung richtig einschätzen lassen. Eine frühe Beurteilung des Patienten ist jedoch aus mehreren Gründen unerlässlich.

Patienten mit hohem Risiko, eine schwere Form der AP zu entwickeln, sollten in spezialisierte Zentren verlegt werden, auf der Intensivstation überwacht werden und wenn möglich mit Breitspektrum-Antibiotika abgedeckt werden, um septischen Komplikationen vorzubeugen.

Diejenigen mit milder Pankreatitis benötigen meist keine spezifische, intensivmedizinische Behandlung.

Eine genaue Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs bzw. der Erkrankungsschwere ist essentiell, um die Patienten den entsprechenden Gruppen zuzuordnen und so einen Vergleich publizierter Studien anstellen zu können.

Trotz einer Vielzahl von publizierten Studien ist die Datenlage hierzu widersprüchlich. Dies liegt an der Heterogenität der in verschiedenen Studien erfassten Kollektive und der prognostischen Szenarien. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der prognostische Wert einzelner Parameter zeitabhängig ist. Anamnestische Angaben und einfache Laborparameter, die in der Frühphase hilfreich sind, eine drohende schwere Pankreatitis zu erkennen, verlieren im Verlauf an Bedeutung, wenn sie z.T. direkt durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden. Umgekehrt sind eine Reihe prognostischer Scores und Marker einzelner Organversagen in der Frühphase unbrauchbar, sind aber einige Tage später valide Prädiktoren von Überleben und Liegezeit.

Die zur Prognosestellung und Monitoring verwendeten Parameter sollten daher entsprechend in verschiedenen prognostischen Szenarien eingesetzt werden.

Unsere Studie befasste sich erneut mit diesem Thema, um dem Mangel an präzisen Prognoseparametern entgegenzusteuern.

### **5.3.2.1. Laborparameter**

#### **a) Blutglucose**

Durch die Zerstörung nicht nur exokriner sondern auch endokriner Zellen entwickelt sich bei der schweren Pankreatitis frühzeitig eine Hyperglykämie im Sinne einer „functio laesa“. Bereits die Ranson-Kriterien bei Erstvorstellung beinhalten eine Hyperglykämie  $>200\text{mg/dl}$  als prognostisch ungünstig (s. Anhang 2).

Eine prospektive Studie von Lankisch et al (79) diente dazu, die Blutglucose als Prognoseparameter einzuschätzen.

Es wurde eine ausreichend hohe Sensitivität von 83% berechnet, um eine nekrotisierende Pankreatitis zu erkennen, jedoch eine geringe Spezifität sowie positiven prädiktiven Wert (49% und 28%).

Allerdings wies in seiner Studie die Blutglucose – ebenfalls eine allzeit verfügbare, einfache Meßmethode – einen hohen negativen prädiktiven Wert (92%) auf. Er zeigte an, dass bei niedrigen Blutzuckerwerten ( $\leq 125\text{ mg/dl}$ ) eine nekrotisierende Pankreatitis unwahrscheinlich ist.

Unsere Studie berechnete für Blutglucose zwar einen niedrigen prädiktiven Wert in Hinblick auf die Mortalität, jedoch kann der Blutzucker während des Aufenthaltes sowohl als Risikoprädiktor für die Länge der Aufenthaltsdauer, als auch für den maximalen APACHE-II-Score herangezogen werden.

#### **b) Hämatokrit**

Der Hämatokrit zeigte in der multivariablen Regressionsanalyse unserer Studie keine statistische Signifikanz hinsichtlich aller drei Endpunkte Mortalität, Länge des Intensivaufenthaltes und maximaler APACHE-II-Score, um als Risikoparameter zu fungieren. Lediglich in Bezug auf den Endpunkt Intubation, konnte ein erhöhter Hämatokrit als Risikoprädiktor ( $p=0,030$ ) für das Aufnahmeszenario ermittelt werden.



Für diesen Parameter konnte in anderen Studien ein hoher negativer prädiktiver Wert festgestellt werden, um zu einem frühen Zeitpunkt (bei Erstvorstellung beim Arzt) die nekrotisierende von der milden, ödematösen Form der Pankreatitis abzugrenzen.

Brown et al (24) schlossen in seine prospektive Studie 128 Pat. mit AP ein, mit dem Ziel, anhand früher Hkt-Messungen die Entwicklung einer Pankreasnekrose oder eines Organversagens vorherzusagen.

Bei seinen Berechnungen erwiesen sich ein Hkt  $\geq 44\%$  bei Aufnahme oder ein Hkt  $< 44\%$  ohne anschließenden Abfall in den ersten 24 Stunden als signifikante Prädiktoren für eine Pankreasnekrose.

Bei Aufnahme wiesen 13 von 18 Patienten mit NP vs. 6 von 35 mit interstitieller Pankreatitis einen Hkt  $\geq 44\%$  ( $p=0,001$ ) auf; nach 24 Stunden war das Verhältnis 17 von 18 bei nekrotisierender vs. 11 von 35 bei interstitieller Pankreatitis ( $p<0,001$ ).

Ebenso diente in der Brown Studie der Hämatokrit als früher Marker für die Entwicklung eines Organversagens.

Für den negativen prädiktiven Wert des Hkt in Bezug auf eine NP bei Aufnahme ergab sich ein Wert von 85%, nach 24 Std. berechnete man einen Wert von 96%.

Als Marker für drohendes Organversagen erwies sich der Hkt ebenso als guter negativer prädiktiver Wert (93% bei Aufnahme, 97% nach 24 Std.).

Lankisch et al (82) kamen zu dem Ergebnis, dass dieser einfach zu erhobene, günstige Laborparameter – der Hämatokrit – bei Aufnahme großen Stellenwert als NPW besitzt. Ein Hkt  $>43\%$  beim Mann bzw. ein Hkt  $>39,6\%$  bei der Frau hat hohe Sensitivität (74%) und einen hohen NPW (88%) für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis. Das bedeutet, die Abwesenheit von Hämokonzentration schließt in vielen Fällen eine Pankreasnekrose aus.

Der Hämatokrit hatte in der Studie von Lankisch die gleiche Sensitivität und denselben NPW wie der Ranson- und Imrie- Score, welche wesentlich aufwendiger zu erheben sind.

Der niedrige Vorhersagewert für die beiden Parameter Blutglucose und Hämatokrit in unserer Studie ist offensichtlich auf das Setting unserer Studie zurückzuführen. Patienten mit schwerer Verlaufsform wurden bereits selektiert und Patienten in bereits vorangeschrittenen Stadien der Pankreatitis wurden mit eingeschlossen, als hohen Blutzuckerwerten oder einer Hypovolämie/Hämokonzentration bereits durch medikamentöse Therapie entgegengesteuert werden konnte.

Die ausgezeichnete negative Vorhersagekraft dieser Parameter in anderen Studien unterstreicht allerdings zweifellos den Stellenwert einer frühzeitigen zielgerichteten Volumensubstitution. Der Volumenmangel bei (drohender) schwerer Pankreatitis ist dabei multifaktoriell. Unter anderem spielen die mangelnde Flüssigkeitszufuhr bei gleichzeitig häufig auftretendem Erbrechen, der paralytische Ileus, Aszites, Pleuraergüsse, sowie Exsudationen und Kapillarlecks eine Rolle.

### **c) Lipase**

Der Laborparameter Lipase erreichte in unserer Studie als Prädiktor in allen untersuchten Endpunkten keine statistische Signifikanz.

Während deutlich erhöhte Werte der Pankreasenzyme Lipase und Amylase nachweislich diagnostisch von großer Bedeutung sind, konnte allerdings schon mehrfach gezeigt werden, dass die Höhe der Enzymanstiege nicht mit der Erkrankungsschwere korreliert. (17, 123)

Aus der Höhe der Enzymwerte können keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der Pankreatitis gezogen werden, weil ein rascher Abfall der Lipase bis hin zur Normalisierung z.B. auch bei der Totalnekrose des Pankreas auftreten kann. (80)

Auch die PROST-Studie belegte insbesondere den diagnostischen Wert der Lipase, wohingegen die Qualität als Prädiktor für die Schwere der Pankreatitis scheitert. Eine frühe Vorstellung im Krankenhaus nach Schmerzbeginn ist jedoch entsprechend des Datensatzes mit einem hohen Lipasewert assoziiert und korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Aufnahme auf der ICU. (98)

#### **d) Serumcalcium**

In unserer Studie gewann das Serumcalcium während des Aufenthaltes an Bedeutung, um so als Prädiktor für die Endpunkte „Tod“ und „Liegendauer“ zu dienen.

Hypocalcämie tritt häufig bei schweren Attacken einer akuten Pankreatitis auf.

Blamey et al (17) bestätigten beispielsweise in seiner Studie den prognostischen Wert einer Hypocalcämie.

Vorteilhaft ist, dass Serumcalcium breit und relativ kostengünstig verfügbar ist, wobei der Grenzwert allerdings wenig scharf definiert ist. Bereits die Ranson-Kriterien haben ein Serum-Kalzium  $<8\text{mg/dl}$  ( $<2\text{mmol/L}$ ) nach 48h als prognostisch ungünstig eingestuft. Dieser Grenzwert wurde in einer Studie an 2.462 Intensivpatienten bestätigt. (52)

Auch Croton et al (30) konnten erniedrigte Ca-Werte in seiner Patientengruppe mit schwerer Verlaufsform messen. Allerdings wurde betont, dass erniedrigte Werte insbesondere in den ersten 24 Stunden auftreten und sich meist nach 48 Stunden wieder normalisieren.

Werner et al (123) gaben innerhalb der ersten 48 Stunden für einen Ca-Wert  $<2,0\text{mmol/l}$  eine Sensitivität von 98%, aber eine Spezifität von lediglich 29% an. Folgedessen äußerte er, dass Hypocalcämie als Marker, um die Schwere der AP vorherzusagen oder den Krankheitsverlauf zu überwachen, nicht empfohlen werden könne.

#### **e) Harnstoff**

In unserer Studie zeichnete sich BUN (blood urea nitrogen) bei Aufnahme auf Intensiv mit einer hohen Sensitivität und Spezifität in Hinblick auf die Mortalität aus. Ein hoher Harnstoffwert korrelierte mit der Mortalität ebenso wie mit der Aufenthaltsdauer und dem maximalen APACHE-II-Score (p-Werte  $<0,001$ ).

In einer Auswertung von 17.992 Fällen mit akuter Pankreatitis war die Erhöhung des BUN auf  $>25\text{mg/dl}$  als einziger Laborparameter der ersten 24h nach Aufnahme signifikant mit der Mortalität assoziiert, alle anderen in den Ranson-Score eingehenden Laborparameter hingegen nicht (127). Auch wenn diese Studie retrospektiv war, hat sie aufgrund der großen Fallzahl, des multizentrischen Ansatzes und der Analyse ausschließlich von Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden nach Vorstellung in der Notaufnahme große Bedeutung. Zudem wurden die Daten an einem zweiten Datensatz von weiteren 18.256 Patienten re-evaluiert. Der prognostische Wert des BUN ist dabei durchaus plausibel, da seine Erhöhung als Zeichen eingeschränkter Nierenfunktion, Dehydrierung und Malnutrition jeweils zur schlechten Prognose beiträgt.

Der BISAP-Score (nach Wu) zeigte weitere prognostisch ungünstige Faktoren in den ersten 24 Stunden, welche man in eben genannter retrospektiver Studie fand. Neben einem  $\text{BUN}>25\text{mg/dl}$  gibt für das Vorliegen eines gestörten Bewusstseinszustandes, eines SIRS ( $\geq 2$  Kriterien), eines Pleuraergusses sowie bei einem  $\text{Alter}>60$  Jahre jeweils einen Punkt. Viele zutreffende Punkte waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Der hohe prädiktive Wert für BUN in Bezug auf erhöhte Mortalität ist in Einklang zu bringen mit Ergebnissen von Blum et al (18), wo ein hohes Serumkreatinin ( $>2,0\text{mg/dl}$ ; OR:40; Konfidenzintervall: 6,2-253) als unabhängiger prognostischer Faktor für einen letalen Verlauf erkannt wurde.

Bei Blamey et al (17) konnte ein  $\text{BUN}>16\text{mmol/l}$  als statistisch signifikanter Prädiktor für eine schwere AP ( $p<0,0001$ ) festgestellt werden.

In der PROST-Studie war der BUN signifikant mit dem Tod assoziiert. (ROC-AUC = 0.918). (98)

#### **f) LDH**

Während des Intensiv Aufenthaltes erwies sich ein hoher LDH-Wert als guter NPW in Bezug auf die Aufenthaltsdauer. Mindestens ebenso aussagekräftig bezüglich dieses Endpunktes war die LDH bereits bei Aufnahme auf Intensiv. Außerdem war

ein hohes LDH bei Aufnahme statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Endpunkt Intubation assoziiert.

Auch Blamey et al konnten die LDH als Prädiktor für eine schwere AP ( $p < 0,001$ ) ausfindig machen.

### **g) CRP**

Der Entzündungsparameter stellte sich bei vorliegendem Datensatz in der *multiplen Regression* bei allen untersuchten Endpunkten als nicht statistisch signifikant heraus, ist jedoch in der *univariaten* Korrelation Prädiktor bezüglich aller untersuchten Endpunkte außer dem Tod. So korrelierte ein hohes CRP *univariat* sowohl mit einer langen Liegedauer auf Intensiv, mit einem hohem APACHE-II-Score als auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Intubation, eine Nierenersatztherapie oder den Gebrauch von Katecholaminen.

Der maximale CRP-Wert wird mit einer Latenz von 2-3 Tagen nach Schmerzbeginn erreicht, was sicherlich die Qualität als früher Prädiktor negativ beeinflusst. Seine Erhöhung über 15mg/dl spricht jedoch für eine nekrotisierende Form der Pankreatitis. (58)

In der PROST-Studie war somit eine frühzeitige Krankenhausvorstellung ( $p < 0,001$ ) sowie eine starke Schmerzintensität ( $p = 0,021$ ) signifikant mit einem niedrigem CRP assoziiert. Der prognostische Vorhersagewert für CRP ist somit stark von dem Zeitpunkt der Klinikvorstellung abhängig. (98)

### **5.3.2.2. Prognosescores**

#### **a) Ranson-Score**

Bereits vor mittlerweile 40 Jahren war zahlreichen Medizinern bewusst, dass die Prognose der akuten Pankreatitis initial nur schwer mittels einzelner Parameter zu charakterisieren ist. Zudem waren viele der heutigen Parameter und technischen Verfahren wie CT und selbst Sonographie nicht breit verfügbar. Ranson et al konnten in ihrer Untersuchung eine sehr hohe Korrelation zwischen der Zahl der erfüllten 11 Kriterien und der Mortalität herstellen. (99)

Allerdings weist der Ranson-Score mehrere Schwachstellen auf:

Er wurde in einem einzelnen spezialisierten Zentrum entwickelt und zahlreiche Folgeuntersuchungen an anderen Kollektiven ließen Zweifel an seiner generellen Übertragbarkeit aufkommen. Eine Meta-Analyse von 19 Studien im Verlauf von 25 Jahren nach der Publikation zeigte einen nur mäßigen prädiktiven Wert des Ranson-Scores. (14)

Das Hauptproblem aus praktischer Sicht ist aber, dass nur 5 der 11 Kriterien unmittelbar bei Aufnahme bestimmt werden können, die übrigen Kriterien erst nach 48h. Zudem wird kritisiert, dass ein Teil der 48h-Kriterien unscharf („Flüssigkeitsdefizit >6L“) bzw. nicht Teil der klinischen Routine-Dokumentation ist. Vorteile des Ranson-Scores sind seine einfache Bestimmbarkeit sowie die Einbeziehung mehrerer Einzelfaktoren, deren Stellenwert in vielen Studien belegt wurde (Alter, BZ, Leukozyten, Verlauf von Serum-Kalzium und BUN). Damit hat der Ranson-Score immer noch einen hohen Stellenwert zur Re-Evaluation der anhand der o.g. Aufnahmekriterien nach 48h. Zudem ist er ein weit verbreitetes Kriterium zur Charakterisierung des Schweregrades der akuten Pankreatitis im Rahmen klinischer Studien.

Dem trägt auch die Atlanta-Classification Rechnung, die die schwere Pankreatitis wie folgt definiert (19):

- Ranson Score  $\geq 3$  nach 48h oder
- APACHE-II-Score  $\geq 8$  innerhalb von 48h oder
- $\geq 1$  Organversagen (Lunge, Kreislauf, Niere, GI-Blutung) oder
- Lokale Komplikationen (Nekrose, Abszess, Pseudozyste)

#### **b) APACHE-II-Score**

Die für den Ranson-Score genannten Einschränkungen gelten z.T. auch für den APACHE-II-Score. (74) Dieser dem Intensivmediziner vertraute Score aus 13 Parametern der akuten Physiologie, zusätzlichen Alterspunkten sowie Punkten für chronische Erkrankungen ist in der Aufnahmeroutine aufwendig und erreicht ähnlich dem Ranson-Score eine ausreichende prädiktive Schärfe bei der akuten Pankreatitis erst nach 48h. (83) Unter einem Grenzwert von 8 APACHE-II-

Punkten nach 48 Stunden liegt die Mortalität bei <4%, ab 8 Punkten zwischen 11 und 18%.

Vorteilhaft ist die gute Korrelation auch des Verlaufes des APACHE-II-Scores mit Mortalität und Morbidität.

Anzumerken sei jedoch, dass bis zu 6 Alterspunkte (>75 Jahre) verteilt werden, so dass allein das Alter den Score wesentlich beeinflussen kann.

Im eigenen Patientengut aus 121 Intensivpatienten mit nekrotisierender Pankreatitis, war die Höhe des APACHE-II-Scores mit der Mortalität assoziiert. Ein APACHE-II-Score von >19 wies dabei eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 79% auf. Für einen hohen maximalen APACHE-II-Score im Verlauf waren APACHE-II-Score bei Aufnahme, hoher BUN, hoher Alkoholkonsum (g/d), hohe Leukozyten, niedriges Serum-Eiweiß und hoher BZ bei Aufnahme, sowie eine biliäre Genese prädiktiv.

### **c) POP-Score**

Ein weiteres Scoring-System, welches aus einem umfangreichen Patientengut von 2.462 Patienten auf Intensivstation mit schwerer akuter Pankreatitis im United Kingdom entwickelt wurde, ist der POP-Score. Dieser Score basiert auf 6 Variablen, welche sich durch eine schnelle Verfügbarkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, auszeichnen. Der arterielle pH, das Alter, BUN, der mittlere arterielle Druck, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio sowie das Serumcalcium zeigten hier die stärkste Korrelation mit dem Outcome.

Vorteil gegenüber dem Ranson-Score ist die Möglichkeit, den Score innerhalb der ersten 24 Stunden zu erheben, wohingegen beim Ranson-Score eine Re-evaluation nach 48 Stunden erforderlich ist.

Der APACHE-II-Score weist zwar ähnliche Sensitivität sowie Spezifität auf – bezogen auf Daten, welche in den ersten 24 Stunden erhoben wurden – scheint jedoch zeitaufwendiger zu erheben. Der ideale Cut-off-Wert ist zudem nicht eindeutig definiert.

Nachteil der Studie von Harrison et al bzw. dem POP-Score ist, dass der Datensatz nicht erhoben wurde, um Patienten mit Pankreatitis zu identifizieren, so dass eine Validierung der Diagnose „Pankreatitis“ nicht möglich ist (z.B. durch Lipase, CT-Abdomen etc.). Aus diesem Grund wurden auch andere potenzielle prognostische Faktoren nicht erhoben. (52)

### **5.3.3. Einfluss der Infektion**

Die Gesamtmortalität des untersuchten Patientengutes lag mit 18 Todesfällen von 121 untersuchten Patienten bei 14,9%. Bei 59 Patienten wurde mindestens einmal eine Punktion oder Anlage einer Drainage durchgeführt. Die Mortalität dieser Patienten (11/59; 18,6%) unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten, die keine Punktion/Drainage erhielten (7/62; 11,3%). In 43 von 59 Fällen (72,3%) konnten bei Punktion Bakterien und/oder Pilze kultiviert werden. Die Mortalität dieser Patienten (9/43; 20,9%) unterscheid sich im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant ( $p=0,458$ ) von der Sterberate bei steriler Nekrose (2/16; 12,5%).

In unserer Studie nahm die Infektion der Nekrose uni- wie multivariat keinen Einfluss auf die Mortalität, die Länge des Intensivaufenthaltes und den maximalen APACHE-II-Score. Auch bezüglich der drei Endpunkte, die auf Organversagen hinweisen (Intubation, Katecholamine ja/nein, Nierenersatztherapie) war eine Infektion nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Dies war eine bedeutende Feststellung unserer Studie: Die Mortalität wurde nicht durch den Nachweis von Bakterien/Pilzen in Punktionen und Drainagen beeinflusst.

Dieses Ergebnis stellt die Empfehlung eines operativen Ansatzes, im Falle einer infizierten Nekrose, wie sie in den meisten Richtlinien ausgesprochen wird, in Frage.

Eine Infektion der Pankreasnekrose galt bisher als der Hauptrisikofaktor für Letalität bei Patienten mit AP. Dies ist auch die Rationale für eine großzügige Antibiotikaprophylaxe und erklärt warum die Chirurgie bis heute als der Gold-



Standard bei der Behandlung einer infizierten Nekrose galt. (25, 101, 119, 120)  
Das frühzeitige Zurückgreifen auf eine breite antibiotische Abdeckung erklärt möglicherweise auch den häufigen Nachweis einer Pilzinfektion bei infizierten Nekrosen.

Dennoch erweckten Berichte über Patienten mit infizierter Nekrose, die sich trotz nicht-operativen Managements erholten, großes Interesse. (41)

Die Forderung, die Patientenpopulation – mit infizierter Nekrose – herauszufiltern, welche auf konservative Maßnahmen bzw. interventionelle Maßnahmen ansprechen, wird zunehmend deutlich.

Besselink et al (15) führten eine retrospektive Studie mit 53 Patienten durch, mit dem Ziel, den Zeitpunkt operativen Vorgehens bei NP, in Hinblick auf die Mortalität, zu untersuchen. Als Hauptrisikofaktor für erhöhte Mortalität identifizierte er präoperatives Organversagen ( $p=0,04$ ; 48% vs. 21%).

Hingegen erreichte der Unterschied in der Mortalität zwischen der Gruppe mit infizierter vs. steriler Nekrose keine statistische Signifikanz (56% vs. 32%,  $p=0,26$ ).

Nur wenige Studien betrachteten eine Infektion nicht als absolute OP-Indikation.

Nordback et al (95) beobachteten in einer randomisierten Studie eine Reduktion der OP-Indikation durch Antibiotikaprophylaxe mit Imipenem. 25 Patienten in der Imipenem-Gruppe und 33 Patienten in der Kontrollgruppe wurden untersucht.

Der primäre Endpunkt war die OP-Indikation, welche bei einem zweiten Anstieg von Entzündungsparametern (Temperatur, Leukozyten $>30\%$ , CRP  $>30\%$ ) – vorausgesetzt dem Ausschluss eines anderen Infektionsherdes – sowie dem Nachweis einer Infektion durch FNA gestellt wurde.

2 von 25 Patienten (8%) in der Imipenem-Gruppe, verglichen zu 14 von 33 Pat. (33%) in der Kontrollgruppe erfüllten die Indikationskriterien ( $p=0,003$ ). Diejenigen aus der Imipenem-Gruppe (2/25) wurden daraufhin operiert, während die 14 aus der Kontrollgruppe fortan antibiotisch behandelt wurden. 9 von 14 Patienten profitierten von dieser konservativen Maßnahme und konnten sich einer Operation entziehen.

Die prophylaktische Antibiotika-Therapie senkte statistisch signifikant die Notwendigkeit der Chirurgie bei infizierter Nekrose.

Auch wenn die Mortalität von 8% (Imipenem) vs. 15% (Kontrollgruppe) sich – wohl aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten – nicht statistisch signifikant unterschied, ist es dennoch wertvoll in Kenntnis zu nehmen, dass 6 von 7 Patienten, die sich einer OP unterzogen, verstarben.

Die Metaanalyse von Heinrich et al (54) merkte an, dass die Empfehlung eines operativen Vorgehens in den meisten Guidelines nicht auf adäquat aussagekräftigen, kontrollierten Studien beruht, sondern auf Theorien zur Pathophysiologie der NP.

Diese Paradigmen wurden in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend in Frage gestellt und führten zu Änderungen von Behandlungsstrategien, die wieder auf persönlicher Erfahrung und Meinungen von Experten basieren, anstatt auf überzeugenden wissenschaftlichen Evaluationen.

#### **5.3.4. Geschlechterverteilung**

Das untersuchte Patientengut war in unserer Studie zu 64,5% (78/121) männlichen und zu 35,5% (43/121) weiblichen Geschlechts.

Bruennler et al (22) errechneten mit einem Anteil von 67,5% Männern und 32,5% Frauen eine ähnliche Geschlechterverteilung.

Auch bei Bächler et al (25) bildete das männliche Geschlecht die absolute Mehrheit.

Es ist allgemein akzeptiert, dass Gallensteine und damit die Ursache einer biliären Pankreatitis häufiger bei Frauen auftreten, Alkoholabusus hingegen öfters das männliche Geschlecht betrifft.

Die Studie von Lankisch et al (77) hat zudem ergeben, dass die alkoholtoxische Genese signifikant häufiger als andere Subgruppen mit einer schweren Form der Pankreatitis einhergeht, die nekrotisierend verläuft.

#### **5.3.5. Ätiologie**

Bei Literaturrecherchen kommt man zu dem Ergebnis, dass die akute Pankreatitis meist biliär oder alkoholtoxisch bedingt ist.

Unsere Studie schließt sich der bestehenden Überzeugung an und errechnete für die biliäre Pankreatitis einen Anteil von 36,4% und für die C2-assoziierte Form einen Prozentsatz von 26,4%.

Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (4, 77, 98).

Dass die Post-ERCP-Pankreatitis mit einem Anteil von 12,4% überraschend häufig auftrat, kann möglicherweise auf das Patientengut zurückgeführt werden, das ausschließlich von der internistischen Intensivstation des RDI stammt und damit aus einem Zentrum für die ERCP. Dies könnte auch den gegenüber der alkoholischen Ätiologie höheren Anteil der biliären Pankreatitis erklären.

In insgesamt 24,8% der Fälle blieb die Ursache der akuten Pankreatitis unbekannt und wird folglich als idiopathisch bezeichnet. Der Anteil erscheint relativ hoch. Ähnliches Ergebnis zeigte sich bereits bei anderen Studien, wie beispielsweise bei Uomo et al (120) oder De Beaux et al (31).

Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass teils eine Zuverlegung ohne endgültige Klärung der Ätiologie erfolgte. Hierbei könnte eine Dissimulation eines erhöhten C2-Konsumes stattgefunden haben und somit der Anteil der äthyltoxischen Pankreatitis zu niedrig eingeschätzt worden sein.

## 6. Schlussfolgerung

Die Summe der o.g. Daten legt einen hohen Stellenwert der Überwachung von Makro- und Mikrozirkulation nahe. Unter den Organfunktionen kommt der Nierenfunktion offenbar eine besonders hohe Bedeutung zu, was sich am hohen prognostischen Wert des BUN sowie der Notwendigkeit einer Nierenersatz-Therapie ergibt.

Auch wenn Analogien und Umkehrschlüsse mit Vorbehalt anzuwenden sind, spricht vieles für eine frühe Ziel-gerichtete Volumen-Therapie analog zur Sepsis. (103)

Die Optimierung der Volumenzufuhr ist bei der schweren Pankreatitis besonders schwierig. In den meisten Leitlinien wird eine parenterale Volumenzufuhr von 2-4L pro 24h empfohlen. Die klinische Einschätzung des intravaskulären Volumenstatus wird oft durch Symptome des Volumen-Überschusses in extravaskulären Kompartimenten wie Interstitium (Beinödeme durch Kapillarleck) und „3. Raum“ (Pleuraergüsse, Aszites) beeinflusst. Einer ausreichenden Volumen-Zufuhr stehen häufig Bedenken hinsichtlich einer pulmonalen Überwässerung im Wege. Dies spricht für ein möglichst frühzeitiges und differenziertes hämodynamisches Monitoring bei der schweren Pankreatitis. (57, 59)

Neben einem möglichst frühzeitigen und differenzierten hämodynamischen Monitoring ist die Überwachung der Organfunktionen bei schwerer Pankreatitis obligat. Sie unterscheidet sich in den meisten Punkten nicht wesentlich von der bei der Sepsis und basiert vielfach auf klinischer Untersuchung und einfachen Laborparametern, die im APACHE-II-Score enthalten sind, welcher daher sehr hilfreich sein kann.

Während manche Parameter (z.B. Alter, Geschlecht) durch den behandelnden Arzt nicht beeinflusst werden können, unterstreicht der negative prognostische Einfluss eines akuten Nierenversagens (ANV) und eines Gebrauchs von Katecholaminen die Notwendigkeit einer Prophylaxe und /oder einer optimalen Versorgung eines Organversagens. Beide Organsysteme könnten von einer geeigneten

Volumenkontrolle profitieren, indem man moderne hämodynamische Parameter wie Globaler enddiastolischer Volumen Index (GEDVI), Intrathorakaler Blutvolumen Index (ITBI), Schlagvolumenvariation (SVV) oder Pulsdruckvariation (PPV) verwendet.

Zusätzlich zu optimaler Volumenversorgung sollten andere Ansätze zur Prophylaxe eines ANV berücksichtigt werden, wie das Meiden nephrotoxischer Medikamente und eine adäquate Prophylaxe einer KM-Nephropathie durch Theophyllin oder ACC.

Liegen innerhalb der ersten 48 Stunden Hinweise auf eine schwere akute Pankreatitis vor, sollte der Patient auf die Intensivstation verlegt werden. Auch wenn es noch nicht zum intensivpflichtigen Organversagen mit Beatmung und Katecholamintherapie gekommen ist und auch angesichts vieler potenziell auf Normalstation durchführbarer Maßnahmen wie Antibiose, Flüssigkeitsersatz und adäquater Analgesie ist im Hinblick auf die ernste Prognose der schweren akuten Pankreatitis und ihres fulminanten Verlaufes eine Intensivverlegung „auf Verdacht“ gerechtfertigt (57).

Im Hinblick auf zwar hohe Sensitivität und hohen negativ-prädiktiven Wert, aber meist geringe Spezifität und geringen positiv-prädiktiven Wert praktisch aller o.g. Prädiktoren (57) wird sich der anfängliche Verdacht auf einen schweren Verlauf bei einer Reihe der Patienten nicht bestätigen, die dann nach wenigen Tagen wieder auf Normalstation verlegt werden können. Andererseits kann im Hinblick auf die beschränkten ursächlichen Therapiemöglichkeiten nur eine möglichst frühzeitige Prävention von (zusätzlichen) Organversagen die Mortalität der schweren Pankreatitis senken.

## 7. Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis ist ein potenziell tödliches Krankheitsbild, mit in Deutschland steigender Inzidenz. Prognostisch entscheidend ist die möglichst frühzeitige Diagnose der schweren/nekrotisierenden Verlaufsform mit einer Mortalität von 15-42%, wohingegen die leichte /ödematöse Pankreatitis nur in <1% tödlich verläuft.

Der Stellenwert verschiedener Prognoseparameter und Scores ist demnach sehr hoch.

Diese Arbeit hat die systematische Analyse von Intensivpatienten mit schwerer akuter Pankreatitis zum Ziel. Es wurden prospektiv erhobene Daten von insgesamt 121 Patienten, welche während eines Zeitraums von 14 Jahren nach einem konservativem Behandlungsregime auf der gastroenterologischen Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Der primäre Endpunkt war die Analyse, welche Faktoren statistische Signifikanz hinsichtlich der Prädiktion von Mortalität, der Aufenthaltsdauer auf Intensiv, des maximalen APACHE-II-Scores sowie von Organversagen (Intubation, Nierenersatztherapie, Gebrauch von Katecholaminen) erreichen. Es wurden sowohl univariate als auch multivariate Regressionsanalysen, jeweils für die beiden Szenarien 1) bei Aufnahme und 2) im weiteren Intensiv-Verlauf durchgeführt.

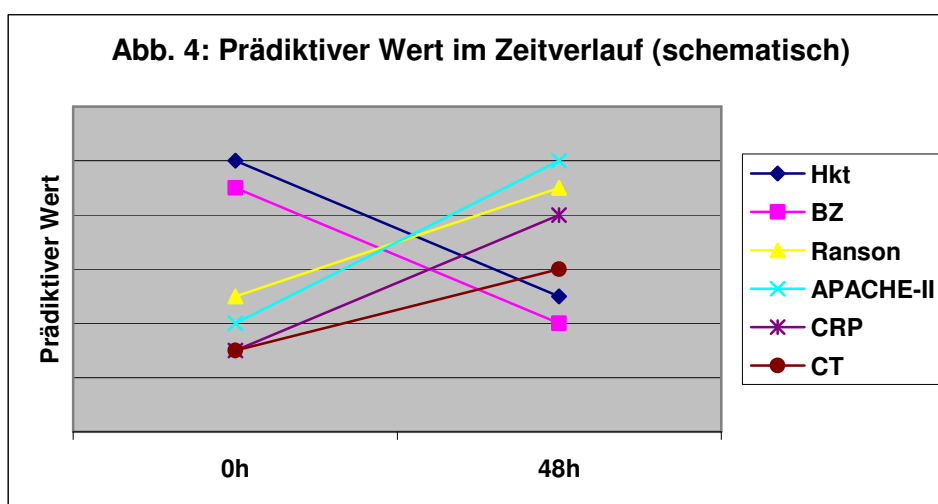
Die Gesamtmortalität lag mit 14,9% bei unserem Patientengut relativ günstig, u.a. auch verglichen mit Studien mit operativem Vorgehen.

Die Mortalität von Patienten mit infizierten Nekrosen unterschied sich nicht statistisch signifikant von der bei nicht-infizierten Nekrosen. Die Infektion der Nekrose hatte weder uni- noch multivariat Einfluss auf sämtliche untersuchte Endpunkte. Dieses Ergebnis steht bisherigen Guidelines bezüglich der OP-Indikation bei infizierten Nekrosen gegenüber. Ein günstiger Einfluss der in unserem Patientengut relativ großzügig eingesetzten Antibiose ist zu diskutieren, aber aufgrund unserer Daten nicht zu belegen.

Als signifikante Prädiktoren der Mortalität erwiesen sich der initiale APACHE-II-Score neben dem Harnstoff und dem Ranson-Score in der ROC-Analyse als sehr aussagekräftige Parameter.

Für die übrigen Endpunkte waren wiederholt der APACHE-II-Score, der Harnstoff, sowie die Laborparameter LDH, Glucose, Gesamt-Eiweiß oder der pH-Wert signifikante Prädiktoren. Patienten, die demnach ein erhöhtes Risiko für mögliche Komplikationen aufweisen, sollten zunächst auf der Intensivstation behandelt werden.

Folgendes Diagramm zeigt den prädiktiven Wert entsprechender Laborparameter im Zeitverlauf.



Die Höhe des für die Diagnosestellung entscheidenden Lipasewertes zeigte keine Korrelation zu Mortalität, Aufenthaltsdauer, APACHE-II-Score oder Organversagen.

Aus der Summe der o.g. prognostischen Parameter ergeben sich Hinweise für die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Ziel-gerichteten Volumen-Substitution zum Erhalt einer suffizienten Makro- und Mikro-Zirkulation und zur Prävention insbesondere von Kreislauf- und Nierenversagen. Dies setzt ein möglichst frühzeitiges und differenziertes hämodynamisches Monitoring voraus.

Überwachung von Ausscheidung, Bilanz und insbesondere der Nierenfunktion sind obligat, die Messung des intraabdominellen Drucks wird empfohlen. Der

typischerweise septisch bedingte zweite Krankheitsgipfel 10-20 Tage nach Schmerzbeginn sollte durch ein Sepsis-Monitoring möglichst frühzeitig erfasst werden. Zur Diagnose und Therapie einer möglicherweise infizierten Pankreas-Nekrose bietet sich in dieser Phase die Computertomographie mit Punktion und ggf. Drainage an.



## 8. Abkürzungsverzeichnis

---

A.	Arteria
Ab	Antibiotikum
ACC	Acetylcystein
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
Angio	Angiographie
ANP	akute nekrotisierende Pankreatitis
AP	akute Pankreatitis
aP	alkalische Phosphatase
	acute physiology, age and chronic health evaluation [Score]
APACHE	
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the Curve
ATB, API, Vitek-System	Teststreifen zum Ausdifferenzieren von Keimen
BUN	Blood urea nitrogen
Ca	Calcium
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
CVP	central venous pressure
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
C <sub>2</sub>	Alkohol
EKG	Echokardiogramm
EPT	endoskopische Papillotomie
ERC	endoskopische retrograde Cholangiografie
	endoskopische retrograde
ERCP	Cholangiopankreatikografie
ERP	endoskopisch retrograde Pankreat[ik]ografie
EUS	endoskopischer Ultraschall
F	French [Kathetermaß; 1 F = 0,33 mm]
FFP	fresh frozen plasma
FNA	Feinnadelaspiration
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumen Index
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
ICU	Intensive Care Unit - Intensivstation
ITBI	intrathoracic blood [volume] index
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
KM	Kontrastmittel

LDH	Laktatdehydrogenase
MOV	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
m	männlich
n	Symbol für Anzahl
NIV	Noninvasive Ventilation
NPW	Negativer prädiktiver Wert
OP	Operation
OR	odds ratio
p	Symbol für statistische Signifikanz
PAC	pulmonary artery catheter
PEEP	positive end-expiratory pressure
	potential of hydrogen,
pH	Wasserstoffionenkonzentration
	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzzeitvolumen)
Picco	
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPI	Protonenpumpenhemmer
PPV	Pulse Pressure Variation
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RDI	Rechts der Isar
	Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage kidney disease
RIFLE	
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Blutdruck (Riva Rocci)
SAP	Software
SPSS	Statistiksoftware
SVV	Schlagvolumenvariation
Temp	Temperatur
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-Alpha
U/l	units per liter
w	weiblich
ZVD	zentraler Venendruck

---

## 9. Literaturverzeichnis

1. Acosta JL, Ledesma CL (1974) Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 290: 484
2. Anonymus (1998) United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Br Society Gastroenterol. Gut* 42 [Suppl 2]: S1–S13
3. Appelros S, Borgström A (1999) Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 86: 465–470
4. Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, Jeanmart J, Zalcmann M, Van Gansbeke D, Deviere J, Matos C. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126 (3):715-23.
5. Bakker O, Santvoort H, Brunschot S, Geskus R, Besselink M, Bollen T, Eijek C, Fockens P, Hazebroek E, Nijmeijer R, Poley J-W, Ramshorst B, Vleggaar F, Boermeester M, Gooszen H, Weusten B, Timmer R. Endoscopic Transgastric vs. Surgical Necrosectomy for Infected Necrotizing Pancreatitis. *JAMA* 2012, 307 (10): 1053-1061
6. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am*. 2002 Dec; 40(6):1211-27. Review
7. Banks PA: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377–386.
8. Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–400.
9. Banks PA, Gerzof SG, Chong FK, Worthington MG, Doos WG, Sullivan JG, Johnson WC. (1990) Bacteriologic status of necrotic tissue in necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 5: 330–333
10. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Jul; 35(1):50-60.
11. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis – A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91: 433–438.
12. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79 (4): 783–800.

13. Benifl a M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 100–02.
14. Bernardinis de M, Violi, V, Rancoroni, L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272.
15. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of Surgical Intervention in Necrotizing Pancreatitis. *Arch Surg* (2007); 142: 1194-1201
16. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117–125
17. Blamey SL, Imrie CW, O`Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346
18. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and Early Prediction. *Pancreatology* 2001; 1: 237-241
19. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586–90.
20. Bradley EL. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993b; 177: 215–222.
21. Bradley EL 3rd, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1991 Jan; 161(1):19-24
22. Bruennler T, Langgartner J, Lang S, Wrede CE, Klebl F, Zierhut S, Siebig S, Mandraka F, Rockmann F, Salzberger B, Feuerbach S, Schoelmerich J, Hamer OW. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 725-730
23. British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42 Suppl 2: 1–13.
24. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367–372.
25. Büchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619–626.

26. Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess Th, Beger HG. Human pancreatic tissue concentrations of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1902–1908
27. Büchler M, Uhl W, Beger HG. Complications of acute pancreatitis and their management. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 282–86.
28. Büchler M, Uhl W, Beger HG. Surgical strategies in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1993;40(6):563-568.
29. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. (1985) Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 26: 724–729
30. Croton RS, Warren RA, Stott A, Roberts NB. Ionized calcium in acute pancreatitis and its relationships with total calcium and serum lipase. *Br J Surg* (1981); 68: 241-244
31. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. (1995) Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 37: 121–126
32. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 198–201
33. Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Höckerstedt K. (1993) Good long-term results in patients surviving Severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 80: 1583–1586
34. Dominguez-Munõz JE. (1999) Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase? In: Buchler M, Uhl E, Friess H, Malfertheiner P (eds) *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Blackwell Science, London, pp 171–180
35. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228–232
36. Fazar MH, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Med Clin North Am* 2006; 90: 481–503
37. Fernandez-del CC, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 228: 676–684.
38. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Klar E, Warshaw AL. (1995) Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. *Arch Surg* 130: 357

39. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, Hilgers RA, Creutzfeldt W, German Study Group of Acute Biliary Pancreatitis. (1997) Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 336: 237–242
40. Forman HJ, Thomas MJ. (1986) Oxidant production and bactericidal activity of phagocytes. *Annu Rev Physiol* 48: 669
41. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Apr;170(4):969-75.
42. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; 33: 336–44.
43. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, Snider JM, Langevin RE, Jay ME. (1987) Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 93: 1315–1320
44. Giggs JA, Bourke JB, Katschinski B. The epidemiology of primary acute pancreatitis in Greater Nottingham: 1969–1983. *Soc Sci Med* 1988; 26: 79–89.
45. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1999; 13: 227–240.
46. Grady T, Otani T, Mah'moud M, Rhee S, Lerch MM, Gorelick FS. (1998) Zymogen proteolysis within the pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. *Am J Physiol* 275: G1010
47. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. (1993) Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 40: 522
48. Gülzow M (1962) Syndrome der akuten und chronischen Pancreatitis. *Internist* 2: 349
49. Guy O, Robles-Diaz G, Adrich Z, Sahel J, Sarles H. (1983) Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 84: 102
50. Hagenmüller F, Keuchel M. (2000) Akute Pancreatitis, die früh-elektive endoskopische Intervention. *Chirurg* 71: 265–268

51. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapianen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274–79.
52. Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care Medicine* 2007; 35:1703-1708
53. Hartwig W, Werner J, Ryschich E, Mayer H, Schmidt J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E (in press). Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury. *Pancreas* 2000 Oct; 21(3): 272-8
54. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154–68
55. Herfarth E. Ch, Messmer K. (1990) Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis. *Ann Surg* 211: 346
56. Huber W, Rockmann F. Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed* 45: 337–359 (2008).
57. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A 1832–42
58. Huber W, Schmid R.M. Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. *Internist* 2011; 53: 823-832
59. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, Geisler F, Eckel F, Fritsch R, Siveke J, Henschel B, Schmid RM. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: A comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med* 2008; 36: 2348-2354.
60. Huber W, Umgelter A, Schuster T, Schmid RM. (2007) The pancreatitis outcome prediction (POP) score: how about hematocrit and leuopenia? *Crit Care Med* 35: 2670-2671)
61. Imrie CW. Acute pancreatitis: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 103–05.
62. Imrie CW, Carter CR, McKay CJ. (2002) Enteral and parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16: 391–397

63. Isenmann R, Friess H, Kinzig M, Sörgel F, Büchler M. Gewebekonzentrationen von Tazobactam/Piperacillin im Abdominalbereich. Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie 1992; 11–4: 445–450.
64. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg 1999; 86: 1020–1024
65. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004; 126: 997–1004
66. Katz M, Carangelo R, Miller LJ, Gorelick F. (1996) Effect of ethanol on cholecystokinin-stimulated zymogen conversion in pancreatic acinar cells. Am J Physiol 270:G171
67. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Moessner JA. Comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. Pancreas 1998; 16(1): 45–9.
68. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. Surgery 1988; 104: 600–605.
69. Klar E, Endrich B, Messmer K. (1990) Microcirculation of the pancreas. A quantitative study of physiology and changes in pancreatitis. Int J Microcirc Clin Exp 9: 85
70. Klar E, Herfarth C, Messmer K. (1990) Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with Dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis. Ann Surg 211: 346–353
71. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth Ch. (1990) Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. Br J Surg 77: 1205
72. Klar E, Schratt W, Foitzik T, Buhr H, Herfarth C, Messmer K. (1994) Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. Dig Dis Sci 39: 2639
73. Klar E, Werner J. (2000) Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. Chirurg (2000) 71: 253-264
74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29



75. Kudsk KA, Campbell SM, O'Brian T, Fuller R. (1990) Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 5: 14–17
76. Lankisch PG. Akute Pankreatitis. *Internist* 1991; 32: 81–92.
77. Lankisch PG, Assmus C, Pflithofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which Etology causes the most Severe Acute Pancreatitis? *International Journal of Pancreatology* (1999); 26: 55-57
78. Lankisch PG, Banks PA. *Pancreatitis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1998.
79. Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Droge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*. 2001; 1(3):224-9.
80. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542–4.
81. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Köhler H, Stöckmann F, Peiper HJ and Creutzfeldt W. (1996) Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980–1994. *Z Gastroenterol* 34: 371–377
82. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Maisonneuve P, Lowenfels A. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2081–2086
83. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*. 2002 Apr; 24(3):217-22
84. Leach SD, Modlin IM, Scheele GA, Gorelick FS. (1991) Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini. Stimulation by high doses of cholecystokinin. *J Clin Invest* 87: 362
85. Lerch M, Baas J, Senninger N. (1999) The role of bile in acute pancreatitis. In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P (eds) *Acute pancreatitis*. Blackwell Science, Berlin Wien, p 89
86. Lund H, Tonnesen H, Tonnesen MH, Olsen O. Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 234–38.
87. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59: 340–44.

88. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997 Feb; 173(2):71-5.
89. Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J. (2003) Pancreatitis. *Lancet* 361 (9367): 1447–1455
90. Mooren FCh, Hlouschek V, Finkes T, Turi S, Weber IA, Singh J, Domschke W, Schnekenburger J, Kruger B, Lerch MM: Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction. *J Biol Chem* 2003; 278: 9361–9369.
91. Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riche F, Laisne MJ, Boudiaf M, Valleur P. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J Am Coll Surg.* 2001 Aug; 193(2):146-52.
92. Nakad A, Piessevaux H, Marot J-C, Hoang P, Geubel A, Van Steenberg W, Reynaert M. (1998) Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas* 17: 187–193
93. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979–83.
94. Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H. Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledo-cholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 239–43.
95. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early Treatment With Antibiotics Reduces the Need for Surgery in Acute Necrotizing Pancreatitis – A single-center randomized Study. *J Gastrointest Surg* (2001) 5: 113-120
96. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480–483
97. Pirola RC, Davis AE. (1968) Effects of ethyl alcohol on sphincteric resistance at the choledochol-duodenal junction in man. *Gut* 9: 557

98. Phillip V\*, Huber W\* (\* gleichberechtigte Erstautoren), Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Schuster T, Lippl F, Saugel B, Schmid RM. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;9(11):995-1000.e3. Epub 2011 Jun 30
99. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul; 139(1):69-81
100. Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, Mueller PR, Warshaw AL. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992; 163: 105–109.
101. Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG. Surgical Treatment of Infected Necrosis. *World J Surg* (1997); 21: 155-161
102. Rinderknecht H. (1988) Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 3: 105
103. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
104. Rünzi M, Layer P, Büchler MW, Beger H, Ell C, Fölsch U, Goebell H., Hopt U, Lankisch P, Schmidt W, Schmiegel W, Schölmerich J. Therapie der akuten Pankreatitis. Gemeinsame Leitlinien. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 571–81.
105. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Valtonen V, Haapiainen R, Schröder T, Kivilaasko E. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663–667.
106. Santvoort van H, Besselink M, Bakker O, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruijff PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG. A Step-Up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *N Engl. J. Med* 2010; 362: 1491-1502
107. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW (1999) The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 45: 311–31
108. Schölmerich J (1996) Interleukins in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 31: 37

109. Schönberg MH, Büchler M, Beger HG (1994) Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 41: 313
110. Senninger N, Moody FG, Coelho JC, Buren DH van. (1986) The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery* 99: 688
111. Soni S, Ronco C, Katz N, Cruz D. Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28: 165-174
112. Steer ML. (1993) Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA (eds) *The pancreas: biology, pathobiology, and diseases*. Raven Press, New York, pp 581-592
113. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198–1210.
114. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1138–44.
115. Swensson EE, Maull KI. Clinical significance of elevated serum and urine amylase levels in patients with appendicitis. *Am J Surg* 1981; 142: 667–70.
116. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. (2002) Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17 [Suppl]: S15–S39
117. Trapnell JE, Duncan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *BMJ* 1975; 2: 179–83
118. Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Søreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998; 175: 91–98.
119. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, DiMagno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW. (2002) IAP guidelines for the surgical treatment of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2: 565–573
120. Uomo G, Visconti M, Manes G, Calise F, Laccetti M, Rabitti PG. (1996) Nonsurgical Treatment of Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas* 12: 142-148

121. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. (1995) Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis. *Lancet* 346: 1016
122. Werner J, Dragotakes SC, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Ou J, Rattner DW, Fischman AJ, Warshaw AL. (1998) Technetium-99m-labeled white blood cells ± a new method to define the local and systemic role of leukocytes in acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 227: 86
123. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful Markers for Predicting Severity and Monitoring Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* (2003); 3: 115-127
124. Werner J, Schmidt J, Gebhard MM, Herfarth Ch, Klar E. (1996) Überlegenheit von Dextran gegenüber HAES und Kristalloiden in der Hemmung der Leukocyten-Endothel-Interaktion bei experimenteller nekrotisierender Pankreatitis. *Langenbecks Arch Chir Forum* 24 [Suppl II]: 467
125. Werner J, Uhl W, Hartwig W, Hackert T, Müller C, Strobel O, Büchler MW. (2003) Modern phase-specific management of acute pancreatitis. *Dig Dis* 21: 38–41
126. Williams M, Simms HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27: 901–07.
127. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* (2008); 57(12):1698-703.
128. Wullstein C, Bechstein W.O. Akute Pankreatitis. *Chirurg* (2004) 75: 641-652
129. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. (2003) Management of acute pancreatitis. *Br J Surg* 90: 407–420

## 10. Anhang

### 10.1. Berechnung APACHE-II-Score

<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>

Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rectal (Grad Celsius)	$\geq 41$ $< 29,9$	39-40,9 30-31,9	32-33,9	38,5-38,9 34-35,9	36-38,4
Art. Mitteldruck (mmHg)	$\geq 160$ $\leq 49$	130-159	110-129 50-69		70-109
Herzfrequenz (pro Minute)	$\geq 180$ $\leq 39$	140-179 40-54	110-139 55-69		70-109
Atemfrequenz	$\geq 50$ $\leq 5$	35-49	6-9	25-34 10-11	12-24
Oxygenierung: Wenn $F_iO_2 \geq 0,5$ : AaDO <sub>2</sub>	$\geq 500$	350-499	200-349		<200
Wenn $F_iO_2 < 0,5$ : PaO <sub>2</sub>	<55	55-60		61-70	>70
Arterieller pH oder HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (nur wenn keine arterielle BGA) (mmol/L)	$\geq 7,7$ $< 7,15$ $\geq 52$ $< 15$	7,6-7,69 7,15-7,24 41-51,9 15-17,9	7,25-7,32 18-21,9	7,5-7,59 32-40,9	7,33-7,49 22-31,9
Serum-Natrium (mmol/L)	$\geq 180$ $\leq 110$	160-179 111-119	155-159 120-129	150-154	130-149
Serum-Kalium (mmol/L)	$\geq 7$ $< 2,5$	6-6,9	2,5-2,9	5,5-5,9 3-3,4	3,5-5,4
Serum-Kreatinin (mg/dl) Doppelter Punktwert bei ANV	$\geq 3,5$	2,0-3,4	1,5-1,9 <0,6		0,6-1,4
Hämatokrit	$\geq 60$ $< 20$		50-59,9 20-29,9	46-49,9	30-45,9
Leukozyten (G/L)	$\geq 40$ $< 1$		20-39,9 1-2,9	15-19,9	3-14,9
Glasgow Coma Scale (GCS): 15-GCS					
Alterspunkte 0-6	65-74: 5 Punkte >75: 6 Punkte	55-64	45-54		<44
5 Punkte bei chronischem Organversagen: Leberzirrhose NYHA IV Schwere COPD Chron. Dialyse Immunsuppression					

## 10.2. Berechnung Ranson-Score:

### Definition der Ranson-Kriterien

Erstuntersuchung	nach 48 h
Alter > 55 Jahre	Volumendefizit > 6l
Leukozyten > 16G/l	Anstieg von Blutharnstoffstickstoff um > 5mg/dl
GOT > 255 U/l	Basendefizit > 4 mmol/l
LDH > 350 U/l	Abfall des PaO <sub>2</sub> auf 60mmHg
Blutzucker > 200mg/dl	Abfall des Serum-Calciums auf < 2mmol/l

### Punktsumme nach 48 h      Letalität (Angaben in % aus dem Jahr 1974)

0-2 Punkte	< 1%
3-4 Punkte	15%
5-6 Punkte	40%
>6 Punkte	100%

## 10.3. Berechnung BISAP-Score

### Definition BISAP-Score

#### Kriterien

BUN > 25mg/dl	Desorientiertheit, Verwirrung, Somnolenz, Stupor, Koma
Impaired mental status	
SIRS (>2 Kriterien)	Puls>90/min
	Temperatur>38° oder <36°C
	Leukozyten > 12G/l oder <4G/l
	Atemfrequenz>20/min oder pCO <sub>2</sub> <32mmHg
Alter > 60 Jahre	
Pleuraerguss	

### Punktsumme nach 24 h      Beobachtete Mortalität

0 Punkte	0.1%
1 Punkt	0.4%
2 Punkte	1.6%
3 Punkte	3.6%
4 Punkte	7.4%
5 Punkte	9.5%

## **11. Danksagung**

Ich möchte mich bei all den Personen bedanken, die mich während meines Studiums und der Zeit meiner Promotion begleitet haben: meiner Familie, meinen Freunden, meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Huber und meinem Betreuer Dr. Andreas Weber. Nicht vergessen zu erwähnen möchte ich meinen Arbeitgeber CA Dr. H. Huff, der es mir ermöglicht, meinen Traumberuf auszuüben.

Dank gilt auch den Patienten für Ihre Krankengeschichten.

Durch Euch bin ich um einige Erfahrungen reicher geworden; ich schätze vor allem Eure Großherzigkeit, Menschlichkeit, Eure Geduld – Eigenschaften, ohne die fachliche Kompetenz nicht halb so wertvoll wäre.

Ich freue mich über das, was ich mit Eurer Unterstützung erreicht habe und auf das, was mich noch erwartet – immer in Gedanken, dass sehr wertvolle Menschen an meiner Seite stehen.