



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II: Gastroenterologie
Klinikum rechts der Isar, München

Fakultät für Medizin

Prognose der akuten Pankreatitis:
Identifikation von Risikofaktoren und Entwicklung
eines neuen Scoring-Systems

Sina-Maria Hage

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Rasch
2. apl. Prof. Dr. Heidrun Lewald

Die Dissertation wurde am 31.03.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.10.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Akute Pankreatitis	1
1.1.1 <i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2 <i>Definition</i>	1
1.1.3 <i>Pathogenese</i>	3
1.1.4 <i>Ätiologie</i>	6
1.1.5 <i>Diagnosekriterien</i>	6
1.1.6 <i>Symptome und Klinik</i>	6
1.1.7 <i>Komplikationen</i>	7
1.1.8 <i>Therapie</i>	9
1.1.9 <i>Prognose</i>	12
1.2 Scoring-Systeme zur Prognoseabschätzung	12
1.2.1 <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>	14
1.2.2 <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>	15
1.2.3 <i>Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis</i>	16
1.3 Fragestellung	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Studienart.....	19
2.2. Population	19
2.2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	19
2.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	19
2.3 Datenerhebung	19
2.4 Datenbank.....	20
2.4.1 <i>Allgemeine Patientencharakteristika</i>	21
2.4.2 <i>Ätiologie</i>	21
2.4.3 <i>Daten aus Screening-Log</i>	21

2.4.4	<i>Erstkontakt und Bewegung innerhalb des Krankenhauses</i>	22
2.4.5	<i>Stationärer und poststationärer Verlauf</i>	22
2.4.6	<i>Komplikationen und apparative Untersuchungen</i>	23
2.4.7	<i>Laborparameter</i>	23
2.4.8	<i>Scoring-Systeme</i>	24
2.5	<i>Statistische Auswertung</i>	27
2.5.1	<i>Kohortenbildung</i>	27
2.5.2	<i>Deskriptive Statistik</i>	27
2.5.3	<i>Identifikation von Risikofaktoren, Vergleich der Scoring-Systeme</i>	27
3.	<i>Ergebnisse</i>	29
3.1.	<i>Deskriptive Statistik</i>	29
3.1.1	<i>Datenaufbereitung</i>	29
3.1.2	<i>Patientencharakteristika</i>	29
3.1.3	<i>Ätiologie</i>	30
3.1.4	<i>Stationärer und poststationärer Verlauf</i>	30
3.1.5	<i>Komplikationen und apparative Untersuchungen</i>	32
3.1.6	<i>Scoring-Systeme</i>	33
3.1.7	<i>Laborparameter</i>	35
3.1.8	<i>Kohorte 2</i>	36
3.2	<i>Identifikation von Risikofaktoren durch Untersuchung des BISAP</i>	36
3.2.1	<i>Untersuchung des BISAP</i>	36
3.2.2	<i>Ermittlung eines neuen Scoring-Systems</i>	41
3.2.3	<i>Score 1 und Score 2</i>	43
3.2.4	<i>Vergleich der diagnostischen Güte von Score 1 und 2 mit BISAP, APACHE II und SIRS</i>	44
3.3	<i>Diagnostische Güte in Kohorte 2</i>	45
3.3.1	<i>Exitus letalis</i>	45
3.3.2	<i>Intensivaufenthalt</i>	46

3.3.3 <i>Organversagen</i>	47
3.3.4 <i>Mortalität hinsichtlich Punktzahl in Kohorte 1 und 2</i>	47
4. Diskussion	50
4.1 Diskussion der Methoden.....	50
4.1.1 <i>Studienart</i>	50
4.1.2 <i>Population</i>	51
4.1.3 <i>Datenerhebung</i>	52
4.1.4 <i>Datenbank</i>	53
4.1.5 <i>Statistische Methoden</i>	54
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.2.1 <i>Patientencharakteristika, Ätiologie und Mortalität</i>	56
4.2.2 <i>Untersuchung des BISAP, Evaluation eines neuen Scoring-Systems</i>	58
4.2.3 <i>Vorschlag eines optimierten und modifizierten Scoring-Systems</i>	67
5. Ausblick	71
6. Zusammenfassung	72
7. Summary	73
8. Anhang	74
8.1 Screening-Log mit APACHE II	74
8.2 Abkürzungsverzeichnis	76
8.3 Tabellenverzeichnis	78
8.4 Abbildungsverzeichnis	80
8.5. Literaturverzeichnis	81
8.6. Vorveröffentlichungen	90
8.7 Danksagung.....	91

1. Einleitung

1.1 Akute Pankreatitis

1.1.1 Epidemiologie

Die akute Pankreatitis (AP) ist eine der am häufigsten stationär behandelten Erkrankungen des Gastrointestinal (GI) - Traktes mit steigender Inzidenz. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) stieg die Anzahl der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer AP von 2003 - 2012 um 13,2% - 15% (Krishna et al., 2017; Peery et al., 2015). Mit den daraus resultierenden Kosten von über 2,5 Milliarden US-Dollar jährlich, stellt die AP einen großen Kostenfaktor im amerikanischen Gesundheitssystem dar (Peery et al., 2015).

Die Inzidenz der AP in Europa ist sehr heterogen. Die beschriebene Inzidenz in England ist mit 5,3 – 7,3/100 000 Fällen im Jahr vergleichsweise niedrig (Corfield, Cooper, Williamson, 1985). Die höchsten Inzidenzen sind in den skandinavischen Ländern mit 30,0 – 73,3/100 000 beschrieben (Andersson et al., 2004; Appelros et al., 1999; Halvorsen et al., 1996; Jaakkola et al., 1993).

In Deutschland scheint die Inzidenz der AP regionale Unterschiede zu zeigen. Im Landkreis Lüneburg hatte die AP eine Inzidenz von 19,7/100 000 Einwohner/Jahr (Lankisch, Assmus, et al., 2002). Für München wurde 2011 eine Inzidenz von 42,8/100 000 Einwohner/Jahr angenommen (Phillip et al., 2011).

1.1.2 Definition

Die Definition der AP orientiert sich an der 2012 publizierten, überarbeiteten Atlanta-Klassifikation. Es werden zwei pathophysiologische und drei klinische Formen unterschieden. Nach der Pathophysiologie lässt sich eine interstitiell-ödematöse von einer nekrotisierenden AP unterscheiden. Die klinische Definition beinhaltet die milde, die moderat-schwere und die schwere akute Pankreatitis (SAP). Während die pathophysiologische Einteilung eine Beschreibung morphologischer Auffälligkeiten in der Computertomographie (CT) ist, wird in der klinischen Einteilung die Schwere der Erkrankung beurteilt. (Banks et al., 2013)

1.1.2.1 Interstitiell-ödematöse Pankreatitis

In 80% - 90% der Erkrankungsfälle handelt es sich um eine interstitiell-ödematöse AP (Sureka et al., 2016). Diese milde Form der AP verläuft in der Regel innerhalb einer Woche selbstlimitierend (Singh et al., 2011).

Durch die Entzündung entsteht eine ödematöse Vergrößerung des Pankreas. Dies kann sich im CT durch eine homogene Kontrastmittelaufnahme des Parenchyms, peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen und Veränderungen des umgebenden Fettgewebes demaskieren. (Banks et al., 2013)

1.1.2.2 Nekrotisierende Pankreatitis

In 5% - 10% der Erkrankungsfälle treten Nekrosen des Pankreas und/oder des umgebenden Gewebes auf. Im CT ist eine Nekrose an einer verminderten Kontrastmittelaufnahme erkennbar. Mit Nekrosen assoziierte, CT-morphologisch sichtbare Komplikationen sind die „acute necrotic collection“ (ANC) und die „walled-off necrosis“ (WON). (Banks et al., 2013)

Nekrosen sind bei Aufnahme häufig noch nicht computertomographisch nachweisbar (Spanier et al., 2010) und können erst nach einer Woche ausgeschlossen werden (Banks et al., 2013). Entwickelt sich im Verlauf eine Infektion der Nekrosen, steigt das Mortalitätsrisiko stark an (Petrov et al., 2010).

1.1.2.3 Milde akute Pankreatitis

Eine milde AP ist definiert durch das Fehlen von lokalen oder systemischen Komplikationen (Banks et al., 2013). Mortalität und Liegedauer sind gering (Singh et al., 2011).

1.1.2.4 Moderat-schwere akute Pankreatitis

Die 1992 publizierte Atlanta Klassifikation unterschied nur zwei Schweregrade der AP, mild und schwer. Sobald lokale oder systemische Komplikationen sowie ein Organversagen auftraten, wurde die AP als SAP klassifiziert (Bradley, 1993). Diese Einteilung setzte sich im klinischen Alltag jedoch nicht flächendeckend durch und beeinträchtigte unter anderem die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen (Bollen et al., 2008).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit lokalen Komplikationen ohne Organversagen eine geringere Mortalität aufweisen und seltener eine Behandlung auf Intensivstation (ICU) benötigen, als Patienten mit lokalen

Komplikationen und Organversagen. Hieraus entstand der Wunsch nach einer differenzierteren Unterteilung der SAP. (Vege et al., 2009)

Folglich wurde 2012 die klinische Einteilung um eine weitere Kategorie erweitert. Als „moderat-schwer“ werden seitdem APs mit einem vorübergehenden Organversagen von weniger als 48 Stunden und/oder dem Auftreten von lokalen oder systemischen Komplikationen bezeichnet. (Banks et al., 2013)

1.1.2.5 Schwere akute Pankreatitis

Ein länger als 48 Stunden anhaltendes Organversagen eines oder mehrerer Organsysteme definiert eine SAP. Begleitend können lokale oder systemische Komplikationen auftreten. (Banks et al., 2013)

Die Notwendigkeit dieser weiteren Unterteilung bestätigte sich in mehreren Studien, die für eine SAP eine signifikant höhere Mortalität nachwiesen (Cho et al., 2013; Mounzer et al., 2012; Valverde-Lopez et al., 2017).

1.1.3 Pathogenese

1.1.3.1 Bildung und Sekretion des Pankreassekrets

Die in den Azinuszellen des Pankreas gebildeten Verdauungsenzyme sind für die Verdauung essentiell. Sie werden intrazellulär in ihrer inaktiven Form als Zymogengranula gespeichert und mittels Exozytose in das Pankreasgangsystem sezerniert. Dieser Vorgang ist nahrungsabhängig und wird sowohl hormonell durch Cholezystokinin als auch parasympathisch über den Nervus vagus stimuliert. Zusätzlich werden über kalziumabhängige Ionenkanäle Chlorid und Natrium freigesetzt. Die den Ionen nach extrazellulär folgende Flüssigkeit verflüssigt die sezernierten Enzyme. In der Pathogenese der AP spielen insbesondere die Zymogene, enzymatisch inaktive Proteasen-Vorstufen, eine wichtige Rolle. Zu diesen gehören Trypsinogen, Chymotrypsin und weitere Carboxypeptidasen. Im Gesunden wird Trypsinogen im Duodenum an der Bürstensaummembran der Enterozyten mittels Enteropeptidasen in seine aktive Form Trypsin gespalten. Trypsin wiederum aktiviert weitere Verdauungsenzyme wie Chymotrypsin und Carboxypeptidasen. (Rassow, 2016) (Caro et al., 1964) (Algül et al., 2015)

1.1.3.2 Autodigestion

Seit mehr als hundert Jahren wird als zentraler Pathomechanismus der AP eine Autodigestion des Organs durch die oben genannten Verdauungsenzyme angenommen (Chiari, 1896). Diese wird insbesondere auf eine verfrühte Aktivierung von Trypsinogen zurückgeführt (Gaiser et al., 2005; Hofbauer et al., 1998; Lerch et al., 2000). Die Aktivierung kann in den Azinuszellen selbst (Bialek et al., 1991; Saluja et al., 1989), im Pankreasgangsystem (Schmidt et al., 1969) oder im Interzellularraum (Gaisano et al., 2001; Scheele et al., 1987) stattfinden. Im Folgenden werden die Pathomechanismen der zwei häufigsten Ursachen der AP erläutert.

1.1.3.2.1 Verschluss der Gallengänge

Ein Verschluss der Gallengänge verursacht einen Rückstau des Pankreassekretes. Dies führt zu einer verminderten Exozytose der Pankreasenzyme. Die in der Zelle akkumulierenden Enzyme werden aktiviert und führen zur Schädigung der Zelle. (Lankisch et al., 2015)

Des Weiteren konnte im Tiermodell eine Sekretion der Pankreasenzyme in den Intrazellulärraum und eine resultierende Schädigung der Zellmembran beobachtet werden (Gaisano et al., 2001; Lankisch et al., 2015). Darüber hinaus wird eine Schädigung der Azinuszellen durch einen Rückfluss von Gallenflüssigkeit in das Pankreasgangsystem angenommen (Lankisch et al., 2015).

Im Tiermodell konnte eine Aufnahme der Gallensäuren über Transporter in der Zellmembran der Azinuszellen des Pankreas beobachtet werden. Dies führte über einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration zu einer Schädigung der Zelle (Kim et al., 2002; Lankisch et al., 2015; Perides et al., 2010). Obwohl der schädigende Einfluss der Gallensäuren auf die Azinuszellen bewiesen scheint, ist die Theorie des Gallerefluxes in das Pankreasgangsystem strittig (Lerch et al., 2010).

1.1.3.2.2 Schädigung durch Alkohol

Der schädigende Einfluss von Alkohol auf das Pankreas betrifft sowohl die kleinen Pankreasgänge als auch die Azinuszellen. In den kleinen Pankreasgängen führt Alkohol zum Ausfall von Proteinpräzipitaten und zu einer

erhöhten Viskosität der Pankreasenzyme. Dies wiederum führt zu einer Schädigung der Azinuszellen. (Apte et al., 2010; Lankisch et al., 2015)

In den Azinuszellen selbst verursacht der Umsatz von Alkohol einen Anstieg von Verdauungsenzymen und lysosomalen Enzymen (Apte et al., 1995; Lankisch et al., 2015). Die zusätzliche Destabilisierung der Lysosomen führt zur intrazellulären Aktivierung der Zymogene (Apte et al., 1995). Abbauprodukte des Alkohols führten im Tiermodell zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration und in der Folge zur Zellschädigung (Criddle et al., 2004).

1.1.3.3 Pathogenese der lokalen und systemischen Entzündungsreaktion

Die innerpankreatische Aktivierung der Verdauungsenzyme konnte jedoch nicht die, für die hohe Mortalität und Morbidität der AP verantwortliche, starke systemische und lokale Entzündungsreaktion erklären (Sah et al., 2013).

Neue Studienergebnisse zeigten, dass eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuclear factor- κ B (NF κ B) in den Azinuszellen, unabhängig von der Trypsinogenaktivierung, bereits frühzeitig eine inflammatorische Signalkaskade auslöst (Chen et al., 2002; Dawra et al., 2011; Ji et al., 2009; Rakonczay et al., 2008).

Die vermutlich durch NF κ B initiierte Freisetzung von Zytokinen wie IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α bei der AP führt zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion (Heath et al., 1993; Kusske et al., 1996; Norman et al., 1995). Diese Vorgänge bedingen eine Überstimulation des Immunsystems, das „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), und eine Schädigung von weiteren Organen wie Lungen und Nieren (Algül et al., 2015; Gunjaca et al., 2012; Kusske et al., 1996; Zhang et al., 2013).

1.1.3.4 Weitere zelluläre Mechanismen

Zahlreiche weitere zelluläre Mechanismen werden als Faktoren in der Entwicklung einer AP und der begleitenden inflammatorischen Reaktion diskutiert. Hierzu zählen eine anhaltende Kalziumerhöhung in der Zelle mit einer darauffolgenden Calcineurinaktivierung (Muili et al., 2013; Sah et al., 2011; Straub et al., 2000), eine Funktionsstörung der Lysosomen (Gukovsky et al., 2012; Mareninova et al., 2009; Sah et al., 2013) und eine Schädigung der Mitochondrien der Azinuszellen (Algül et al., 2015; Shalbueva et al., 2013).

1.1.4 Ätiologie

Die angenommenen Pathomechanismen der biliären und alkoholinduzierten AP wurden im vorhergehenden Abschnitt erläutert. Dies sind die beiden häufigsten Ursachen der AP. Die biliäre AP zeigte in Deutschland eine Häufigkeit von 35% - 42% und die alkoholinduzierte eine Häufigkeit von 30% - 37%. In 16% - 20% war die Ursache nicht zu eruieren und in jeweils 8% - 16% lagen andere Ursachen vor. Andere häufige Ursachen waren eine vorangehende endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), Medikamente, traumatische Verletzungen des Abdomens, eine Hyperlipidämie oder eine bakterielle Infektion mit Salmonellen. (Lankisch, Assmus, et al., 2002; Lankisch, Breuer, et al., 2009; Phillip et al., 2011; Weitz et al., 2015)

1.1.5 Diagnosekriterien

Für die Diagnose einer AP müssen nach Atlanta-Klassifikation zwei der drei Kriterien aus Tabelle 1 zutreffen.

Tabelle 1. Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis nach Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013)

-
1. Akut einsetzender, persistierender, starker Oberbauchschmerz mit Ausstrahlung in den Rücken
 2. Erhöhung der Serumlipase (oder Amylase) \geq dreifach der Norm
 3. Typische Befunde im Kontrastmittel - CT oder in anderen bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie, Sonographie)
-

1.1.6 Symptome und Klinik

Zusätzlich zu den oben genannten Diagnosekriterien können weitere Symptome auftreten. Zu diesen Symptomen zählen Übelkeit, Erbrechen (Whitcomb, 2006) und das Auftreten des sogenannten „Gummibauches“, eines prall elastischen Abdomens (Lankisch, Breuer, et al., 2009). Veränderungen der Vitalparameter, wie eine Tachypnoe oder eine Tachykardie, können Hinweise auf einen schweren Verlauf sein (Whitcomb, 2006).

Sehr selten treten Hautmanifestationen wie das Grey-Turner- und das Cullen-Zeichen auf. Hierbei handelt es sich um subkutane Einblutungen, die als Hinweis

auf eine schlechte Prognose des Patienten dienen können (Lankisch, Weber-Dany, Maisonneuve, et al., 2009).

1.1.7 Komplikationen

Bei der AP wird zwischen lokalen und systemischen Komplikationen unterschieden (Banks et al., 2013).

1.1.7.1 Lokale Komplikationen

Lokale Komplikationen sollten in Betracht gezogen werden falls sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtert oder nur zögerlich verbessert. Die Bedeutung der Bildgebung in der Erkennung und Differenzierung von lokalen Komplikationen hat in den letzten Jahren zugenommen. Neben den im Folgenden beschriebenen Veränderungen des Pankreas können sich Portal- und Milzvenenthrombosen, Kolonnekrosen und eine Magenausgangsstenose entwickeln. (Banks et al., 2013)

1.1.7.1.1 Akute Flüssigkeitsansammlungen (APFC)

In den ersten vier Wochen nach Beginn einer interstitiell-ödematösen AP kann es zu homogenen Flüssigkeitsansammlungen im peripankreatischen Gewebe kommen. Definitionskriterien der APFC sind das Fehlen einer Kapsel und begleitender Nekrosen. Die vollständige Rückbildung erfolgt in der Regel innerhalb von 2 Wochen und eine Intervention ist nur selten notwendig. Trotzdem steigt mit ihrem Auftreten das Risiko für weitere Komplikationen wie Infektionen, Abszesse oder akute Pseudozysten. Lebensbedrohliche Komplikationen sind jedoch selten. (Banks et al., 2013; Lenhart et al., 2008)

1.1.7.1.2 Pseudozysten

Ungefähr vier Wochen nach dem Beginn einer interstitiell-ödematösen AP können durch eine Insuffizienz des Pankreasgangsystems Pseudozysten entstehen. Sie bilden sich normalerweise außerhalb des Pankreas, besitzen eine Kapsel und sind mit homogener Flüssigkeit gefüllt. Diese seltene Komplikation kann sich auch im Rahmen einer nekrotisierenden AP, oder nach der operativen Entfernung einer Nekrose entwickeln. (Banks et al., 2013)

1.1.7.1.3 Akute Ansammlungen nekrotischen Gewebes (ANC)

Eine ANC entsteht innerhalb von 4 Wochen nach Beginn einer nekrotisierenden AP. Zu Beginn kann sie nur schwer von einer APFC unterschieden werden. Im Gegensatz zur APFC enthält eine ANC mit nekrotischem Gewebe auch feste Anteile. Sie kann sowohl das Pankreas selbst als auch das umgebende Gewebe betreffen. (Banks et al., 2013)

1.1.7.1.4 Walled-off necrosis

Die WON entsteht 4 Wochen nach Beginn einer nekrotisierenden AP im Pankreas selbst, oder im umliegenden Gewebe. Sie beinhaltet nekrotisches Gewebe, das von einer entzündlichen Kapsel umgeben ist. Mittels CT ist eine WON nicht sicher von einer Pseudozyste zu unterscheiden. Daher sollte auf andere bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie oder Endosonographie zurückgegriffen werden. (Banks et al., 2013)

1.1.7.1.5 Infizierte Nekrosen

Die Infektion einer ANC oder einer WON ist eine gefürchtete Komplikation und geht mit einer Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten einher. Im CT zeigt sich eine Luftansammlung im betroffenen Bereich. Eine Feinnadelaspiration mit nachgeschalteter kultureller Anzucht des Erregers kann die Diagnose sichern. (Banks et al., 2013)

Mehrere Studien konnten bei Patienten mit einer infizierten Pankreasnekrose eine signifikant höhere Mortalität (Beger et al., 1986; Besselink et al., 2009) und ein häufigeres Auftreten von Multiorganversagen nachweisen (Perez et al., 2002). In einer Meta-Analyse zeigten infizierte Nekrosen einen hohen Einfluss auf das Risiko zu versterben (Petrov et al., 2010).

1.1.7.2 Systemische Komplikationen

Nach der Atlanta-Klassifikation werden als systemische Komplikationen die Verschlechterung einer chronischen Vorerkrankung und ein Organversagen betrachtet (Banks et al., 2013).

1.1.7.2.1 Organversagen

Die Definition des Organversagen der Atlanta-Klassifikation (Banks et al., 2013) orientiert sich an dem modifizierten Marshall-Scoring-System (Marshall et al.,

1. Einleitung

1995) und berücksichtigt ein renales, kardiovaskuläres und pulmonales Versagen (Tabelle 2). Ab einer Punktzahl ≥ 2 wird ein Organversagen angenommen (Banks et al., 2013). Dieser modifizierte Score wird gegenüber dem „Sepsis-related Organ Failure Assessment-Scoring-System“ (SOFA) (Vincent et al., 1996) bevorzugt (Banks et al., 2013).

Tabelle 2. Modifiziertes Marshall-Scoring-System (Banks et al., 2013)

Organsystem		Punkte				
		0	1	2	3	4
Respiratorisch	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)/ Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal	Kreatinin im Serum (mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Kardiovaskulär	Systolischer Blutdruck (mmHg)	>90,	<90, spricht auf Flüssigkeit an	<90, spricht nicht auf Flüssigkeit an	<90, pH<7,3	<90, pH<7.2

Berechnung der FiO₂ bei nicht-beatmeten Patienten

Sauerstoffzufuhr (l/min)	FiO ₂ (%)
Raumluft	21
2	25
4	30
6-8	40
9-10	50

Bei Patienten mit bekanntem chronischem Nierenversagen ist die Punktzahl abhängig von der Verschlechterung der vorbestehenden Nierenfunktion. Blutdruckwerte sind ohne Verwendung inotroper Substanzen zu messen.

Aufgrund der frühen Entwicklung einer Organdysfunktion besteht diese häufig schon bei Aufnahme und gilt als Hinweis für einen schweren Verlauf (Petrov et al., 2010). Besonders ein persistierendes Organversagen war in Studien mit einem schwerwiegenden Verlauf und einem vermehrten Auftreten von lokalen Komplikationen assoziiert. Ein transientes Organversagen zeigte hingegen ein geringes Risiko für lokale Komplikationen und Tod. (Johnson et al., 2004; Lytras et al., 2008)

1.1.8 Therapie

Eine frühzeitige Therapie der AP kann das Auftreten von Komplikationen verhindern (Warndorf et al., 2011). Derzeit besteht mit der ERCP nur für die biliäre AP ein kurativer Therapieansatz. APs anderer Ursache können nur symptomatisch therapiert werden.

Die drei Säulen der symptomatischen Therapie sind eine ausreichende Analgesie, eine frühzeitige Flüssigkeitszufuhr und eine an die Schwere der Erkrankung angepasste Ernährung (Banks, 2016). Eine suffiziente Schmerzkontrolle sollte bereits in der Notaufnahme beginnen (Wu et al., 2013). Des Weiteren sollten Patienten mit einer SAP frühzeitig in ein Pankreatitis-Zentrum verlegt werden. Sie benötigen eine interdisziplinäre Versorgung an der Schnittstelle zwischen Innerer Medizin, Chirurgie und interventioneller Radiologie. (Lankisch et al., 2015; Wu, Banks, 2013)

Es wurde gezeigt, dass Erkrankte, die in einem Krankenhaus versorgt werden, welches jährlich mehr als 118 Patienten mit AP behandelt, eine signifikant niedrigere Mortalität haben (Singla et al., 2009). Des Weiteren sollten Patienten mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen, Zeichen einer SIRS, eines respiratorischen Versagens oder einer Hämokonzentration auf Intensivstation überwacht werden (Lankisch et al., 2015; Wu, Banks, 2013).

1.1.8.1 Flüssigkeitszufuhr

Patienten mit AP leiden häufig an einem Flüssigkeitsmangel und einer daraus resultierenden Hämokonzentration (Agarwal et al., 2016). Dies führt zu einer weiteren Verschlechterung der, im Tiermodell gezeigten, verminderten Durchblutung des Pankreas (Knoefel et al., 1994). Es konnte gezeigt werden, dass ein Hämatokrit (Hkt) $\geq 44\%$ oder ein fehlender Abfall innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme die Entwicklung von Komplikationen wie Organversagen und einer nekrotisierenden Pankreatitis begünstigt (Brown et al., 2000).

Internationale Leitlinien empfehlen die Gabe von kristalloiden Infusionslösungen (Saluja et al., 2013; Tenner et al., 2013). Die Angaben über die zu verabreichende Menge in den ersten 24 Stunden sind jedoch unterschiedlich. Sie divergieren zwischen 250-500ml/h (Tenner et al., 2013) und 5-10ml/kgKG/h (Saluja et al., 2013), falls keine Kontraindikationen bestehen. Laut Leitlinien kann der Erfolg der Flüssigkeitszufuhr mittels Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Druck, Hämatokrit (Saluja et al., 2013) und dem Harnstoff im Serum (BUN) (Tenner et al., 2013) überwacht werden.

Im Falle einer SAP, Nekrosen und Organkomplikationen erwies sich im intensivmedizinischen Bereich eine invasive Überwachung des Volumenstatus

mittels Bestimmung von intrathorakalem Blutvolumen-Index, extravaskulärem Lungenwasser-Index und Herzindex als hilfreich. Welche Messwerte den Volumenstatus des Patienten am besten abbilden, ist Gegenstand aktueller Studien. (Huber et al., 2008)

1.1.8.2 Ernährung

Internationale Leitlinien empfehlen einstimmig für jeden Schweregrad der AP eine enterale Ernährung. Kontraindikation sind Erbrechen, Übelkeit, eine Persistenz der abdominellen Schmerzen und hohe Entzündungswerte im Serum. (Saluja et al., 2013; Tenner et al., 2013)

Den Vorteil einer enteralen Ernährung gegenüber einer parenteralen Ernährung zeigte auch eine Meta-Analyse, die die Ergebnisse aus 8 Studien mit dieser Fragestellung verglich. Patienten die enteral ernährt wurden, entwickelten seltener ein Multiorganversagen und verstarben seltener. (Al-Omran et al., 2010)

1.1.8.3 Antibiotika

Zwei doppelt-verblindete randomisierte Studien konnten keinen Vorteil einer Antibiotikagabe gegenüber einer Placebogabe zeigen (Dellinger et al., 2007; Isemann et al., 2004). Dementsprechend empfehlen amerikanische und internationale Leitlinien den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika nicht (Saluja et al., 2013; Tenner et al., 2013). Eine Empfehlung wird jedoch in Zusammenhang mit begleitenden extrapankreatischen Infektionen, wie einer Cholangitis, einer Pneumonie oder einer Katheterinfektion ausgesprochen (Tenner et al., 2013). Im Gegensatz dazu konnte eine japanische Meta-Analyse zeigen, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika in den ersten 72 Stunden nach Symptombeginn, oder 48 Stunden nach Aufnahme, zu einer Reduktion der Mortalität bei nekrotisierender AP führte (Ukai et al., 2015). Daraus resultierte die Empfehlung einer prophylaktischen Antibiotikagabe in der frühen Behandlungsphase der AP in den japanischen Leitlinien 2015 (Yokoe et al., 2015).

Die Divergenz in den Aussagen der verschiedenen Leitlinien und in den Ergebnissen verschiedener Metaanalysen (Mourad et al., 2017; Ukai et al., 2015; Wittau et al., 2011) unterstreicht, dass es noch keine einheitliche Empfehlung bezüglich einer Antibiotikaprophylaxe gibt.

1.1.9 Prognose

Die Mortalität der AP lag in verschiedenen Studien zwischen 3,5% - 4,2% (Andersson et al., 2004; Lankisch, Breuer, et al., 2009; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009). Große Unterschiede in der Mortalität bestehen hinsichtlich des klinischen Schweregrades. So zeigt die milde AP eine Mortalität von 0%, die moderat-schwere eine Mortalität von 3% und die SAP eine Mortalität von 26% - 47% (Kadiyala et al., 2016; Valverde-Lopez et al., 2017).

Zu Rezidiven kam es in 16,5% - 27% der Fälle (Andersson et al., 2004; Gullo, Migliori, Pezzilli, et al., 2002; Lankisch, Breuer, et al., 2009). Das höchste Risiko für ein Rezidiv hatten Patienten mit einer alkoholinduzierten AP, gefolgt von Patienten mit einer biliären AP (Appelros, Borgstrom, 1999; Lankisch, Breuer, et al., 2009). 0,3% - 2,5% der Betroffenen verstarben an einem Rezidiv (Andersson et al., 2004; Appelros, Borgstrom, 1999).

1.2 Scoring-Systeme zur Prognoseabschätzung

Die vorhergehenden Erläuterungen unterstreichen die Bedeutung der AP als ein möglicherweise hochakutes und komplikationsreiches Krankheitsbild mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem (Peery et al., 2015). Aus diesem Grund ist es schon seit längerem Ziel der Forschung, dem behandelnden Arzt ein Werkzeug zur Verfügung zu stellen, um in der Menge der erkrankten Patienten solche mit dem höchsten Risiko für schwerwiegende Komplikationen zu erkennen. Verschiedenste Scoring-Systeme wurden als Hilfestellung entwickelt.

Das erste Scoring-System, das allgemeine Verwendung fand, war der Ranson-Score. Für seine Berechnung müssen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme 11 Parameter erhoben werden. (Ranson et al., 1977)

Die in den folgenden Jahren publizierten Scoring-Systeme stützen sich unter anderem auf apparative Untersuchungen, wie das CT. Hier war der Balthazar-Score am gebräuchlichsten. (Balthazar et al., 1985; Balthazar et al., 1990; Banks, 2016).

Gegenüber nicht-invasiven Scoring-Systemen zeigten die CT-basierten jedoch keinen Vorteil. Außerdem sind sie mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. (Bollen et al., 2012; Papachristou et al., 2010)

Ein Gegenentwurf zu den Scoring-Systemen zur Feststellung der Schwere der Erkrankung war der „Harmless Acute Pancreatitis Score“ (HAPS). Dieser zeigte hervorragende Ergebnisse in der Vorhersage eines unkomplizierten Verlaufes der AP. Die Kriterien waren zwei Laborparameter, Hämatokrit und Kreatinin, sowie Zeichen einer peritonealen Beteiligung in der klinischen Untersuchung. (Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009) Ein neuer Ansatz verfolgt mithilfe von klinischen Routineparametern eine Überwachung der Krankheitsaktivität (Wu et al., 2017).

Einen Überblick über die am häufigsten verwendeten Scoring-Systeme, die zu erhebenden Parameter und den Erhebungszeitraum gibt Tabelle 3. Im Folgenden wird auf die drei in dieser Studie relevanten Scoring-Systeme, den „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“ – Score (APACHEII) (Knaus et al., 1985), das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) (Bone et al., 1992) und den „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ (BISAP) (Wu et al., 2008) näher eingegangen. Der Fokus liegt hierbei auf der Entwicklung und der Vorhersage von Mortalität und Komplikationen der AP.

Tabelle 3. Häufige Scoring-Systeme, Parameteranzahl und Erhebungszeitraum

Name	Referenz	Parameteranzahl	Parameter	Erhebungszeitraum
APACHE II	(Knaus et al., 1985)	15 + Glasgow Coma Scale, + Chronic Health Score	Temperatur, Art. Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenation (FiO ₂ , AaDO ₂ , PO ₂), Art. pH, Na ⁺ , K ⁺ , Kreatinin, Hkt, Leukozyten, HCO ₃ ⁻ , Alter,	24 Stunden
BISAP	(Wu et al., 2008)	9	BUN, IMS, Alter, Pleuraerguss, SIRS	24 Stunden
SIRS	(Bone et al., 1992)	5	Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, PaCO ₂ , Leukozyten	Keine Angabe
HAPS	(Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009)	3	Hkt, Kreatinin, Abwehrspannung	Bei Aufnahme
Ranson - Score	(Ranson et al., 1977)	11	Bei Aufnahme: Alter, Leukozyten, Glucose, LDH, AST Nach 48 h: PO ₂ , Calcium, Hkt, BUN, Basendefizit	48 Stunden

AaDO₂= Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; Na⁺ = Natrium; K⁺ = Kalium; HCO₃⁻ = Bikarbonat; IMS = „Impaired mental status“; LDH = Laktatdehydrogenase; AST = Aspartat-Aminotransferase; PaCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; Art. = arteriell;

1.2.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

1985 entstand durch Überarbeitung des APACHE der APACHE II. Die Kombination aus klinischer Erfahrung und medizinischer Statistik reduzierte die zu bestimmenden Parameter von 34 auf 12, zuzüglich Punkte für Alter und relevante Vorerkrankungen. Im klinischen Alltag selten erhobene Werte wurden gekürzt, die Gewichtung einzelner Variablen angepasst und einzelne Messwerte durch aussagekräftigere Parameter ersetzt. (Knaus et al., 1985; Knaus et al., 1981)

Den großen Erfolg des APACHE II beweist, dass er bereits knapp 20 Jahre nach Veröffentlichung in mehr als 2000 wissenschaftlichen Publikationen eine zentrale

Rolle spielt (Knaus, 2002). Ursprünglich war der APACHE II als Hilfestellung zur Einschätzung der Erkrankungsschwere und der Prognose von Intensivpatienten gedacht (Knaus et al., 1985). Die Autoren schlugen jedoch bereits 1985 die Validierung des APACHE II in Bezug auf einzelne Diagnosen vor (Knaus et al., 1985). Folglich wurde er, unabhängig vom Schweregrad, bald in Patientenkollektiven mit AP angewendet.

Hier erwies sich der APACHE II im Gegensatz zu den bisher etablierten Scoring-Systemen als besonders geeignet, um in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine prognostische Aussage zu treffen (Larvin et al., 1989; Wilson et al., 1990).

Es konnten jedoch auch Grenzen gezeigt werden. Zum Beispiel erwies sich der APACHE II bei Aufnahme als nicht suffizient in der Vorhersage von Pankreasnekrosen (Lankisch, Warnecke, et al., 2002). Des Weiteren zeigten neue Scoring-Systeme, deren Erhebung unkomplizierter ist, in Studien eine ähnlich gute oder gar bessere diagnostische Güte hinsichtlich persistierendem Organversagen (Mounzer et al., 2012; Papachristou et al., 2010). Eine Abbildung des APACHE II findet sich im Anhang.

1.2.2 Systemic Inflammatory Response Syndrome

Die Definition des SIRS (Tabelle 4) wurde 1991 im Rahmen der "American College of Chest Physicians" (ACCP)/"Society of Critical Care Medicine" (SCCM) - Konsensus Konferenz festgelegt. Ziel war es, die klinische Präsentation der inflammatorischen Reaktion des Organismus aufgrund einer Erkrankung zu objektivieren. Als nicht-infektiöser Auslöser eines SIRS wurde damals bereits, neben Traumata und Verbrennungen, die AP genannt. Die Autoren erhofften sich vom Gebrauch der Definition unter anderem eine bessere Vergleichbarkeit klinischer Studien. Ferner wünschten sie sich eine Verwendung der Kriterien im Sinne eines Scoring-Systems, um die Risiken und die Schwere einer Erkrankung zu beurteilen. (Bone et al., 1992)

In den folgenden Jahren wurde das SIRS als Risikofaktor und Scoring-System der AP validiert (Buter et al., 2002; Mofidi et al., 2006; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Mortelet, et al., 2009). Die vielversprechenden Ergebnisse führten unter anderem zum Einschluss des SIRS in den BISAP (Wu et al., 2008).

Den großen Erfolg des SIRS als Scoring-System der AP beweist ein Blick in die internationalen Leitlinien der AP. Hier wird das SIRS gegenüber anderen Scoring-Systemen bevorzugt (Saluja et al., 2013).

Tabelle 4. SIRS Kriterien (Bone et al., 1992)

SIRS- Kriterien nach ACCP/SCCM	
Körpertemperatur	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
Herzfrequenz	$\geq 90/\text{min}$
Atemfrequenz	$\geq 20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 \leq 32$ mmHg in der Blutgasanalyse
Blutbild	Leukozyten $> 12\,000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Ein SIRS liegt vor, wenn zwei oder mehr der Kriterien zutreffen.

1.2.3 Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

Der 2008 entwickelte BISAP berücksichtigte nur 5 Variablen. Für jedes zutreffende Merkmal wurde ein Punkt vergeben. Ein Vorteil des BISAP war, dass, bis auf die Beeinträchtigung des mentalen Status (IMS), alle Variablen objektiv beurteilbar waren. In der Entwicklung bewies der BISAP sowohl in der Derivations- als auch in der Validierungskohorte eine hohe diagnostische Güte hinsichtlich Mortalität. Die Vorhersage entsprach dem deutlich umfangreicheren APACHE II. (Wu et al., 2008)

Zahlreiche Studien aus unterschiedlichen Ländern bestätigten in den folgenden Jahren die ausgezeichnete Vorhersagekraft des BISAP hinsichtlich Mortalität, Intensivaufenthalt und Organversagen (Bollen et al., 2012; Cho et al., 2013; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009; Valverde-Lopez et al., 2017). In einer Metaanalyse, die Studien aus verschiedenen Kontinenten verglich, zeigte der BISAP eine hohe diagnostische Güte für die Vorhersage einer schweren AP (Chandra et al., 2017). Schwere Komplikationen wie Organversagen, Pankreasnekrose oder Tod traten signifikant häufiger ab einer Punktzahl ≥ 3 auf (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009; Wu et al., 2008).

Im Vergleich mit anderen etablierten Scoring-Systemen und mehrfach untersuchten prädiktiven Serummarkern, zeigte der BISAP bei Aufnahme eine

höhere (Cho et al., 2013; Valverde-Lopez et al., 2017) beziehungsweise eine geringfügig niedrigere (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009) diagnostische Güte in Bezug auf die Mortalität als APACHE II und Ranson-Score.

Tabelle 5. BISAP (Wu et al., 2008)

BISAP
Alter > 60 Jahre
BUN > 25 mg/dl
Pleuraerguss
SIRS
Beeinträchtigt neurologischer Status

1.3 Fragestellung

Internationale Leitlinien unterstreichen die Bedeutung der frühzeitigen Beurteilung der Patienten mit AP hinsichtlich ihrer Prognose. Mithilfe objektiver und in den klinischen Alltag integrierbarer Scoring-Systeme könnten Patienten mit einer schlechten Prognose bereits bei Aufnahme identifiziert und entsprechend behandelt werden. Dies könnte zu einer effektiveren Therapie und einer daraus resultierenden Verringerung von Komplikationen und deren Folgen führen. (Banks, 2016; Saluja et al., 2013; Tenner et al., 2013)

Mehrere Studien zeigten, dass die subjektive klinische Einschätzung durch den Arzt in den ersten 24 Stunden unzureichend ist um die Prognose eines Patienten mit AP sicher einzuschätzen (Corfield, Cooper, Williamson, et al., 1985; McMahon et al., 1980). Dies unterstreicht die Bedeutung der Identifikation von Risikofaktoren und der Verwendung objektiver Scoring-Systeme.

Ein perfektes Scoring-System sollte im klinischen Alltag schnell, objektiv und vollständig in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben werden können. Des Weiteren muss es hinsichtlich der Schwere der Erkrankung, Komplikationen und Mortalität eine sehr gute Vorhersagegenauigkeit aufweisen. Die Möglichkeiten der bisher etablierten Scoring-Systeme sind diesbezüglich jedoch limitiert (Bollen et al., 2012; Buter et al., 2002; Cho et al., 2013; Knaus et al., 1985; Papachristou et al., 2010; Ranson, Pasternack, 1977; Wu et al., 2008). Auch der Versuch einer Prognosebestimmung mittels einzelner Laborparameter erwies sich als unzureichend (Banks, 2016).

Ziel dieser Arbeit ist es, die prädiktivsten Variablen des BISAP zu identifizieren und aus diesen Erkenntnissen ein neues Scoring-System zu entwickeln. Dieses Scoring-System sollte im klinischen Alltag leicht integrierbar sein und als verlässliche Entscheidungshilfe für eine Eskalation der Therapie dienen. Des Weiteren sollte es mit den häufig verwendeten Scoring-Systemen der AP, BISAP, APACHE II und SIRS, in seiner Vorhersagegenauigkeit konkurrieren können.

2. Material und Methoden

2.1 Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische beobachtende epidemiologische Studie.

Ausgewertet wurden die Daten aller Patienten, die zwischen dem 19.04.2009 und dem 22.03.2016 am Klinikum rechts der Isar mit AP aufgenommen und für die „acute Eulti-zentrische AGLE“-Studie gescreent wurden. (EAGLE: „Early Goal – Directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis“). Für die EAGLE-Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München mit der Nummer 2286/08 vor. Im Unterschied zur multizentrischen EAGLE-Studie wurden jedoch nur Patienten der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar berücksichtigt. Des Weiteren wurde für den Einschluss kein definierter Wert im APACHE II Score benötigt. Auch die im Screening-Log der EAGLE-Studie ersichtlichen Ausschlusskriterien waren hinfällig. Der verwendete Screening-Log findet sich unter 8.1 im Anhang.

2.2. Population

Einer Datenbank von insgesamt 500 Patientenfällen wurden eigenständig 100 Patientenfälle hinzugefügt.

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die mit akuten Oberbauchschmerzen und einer dreifach erhöhten Lipase im Serum in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar stationär behandelt wurden.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine chronische Pankreatitis ohne Hinweis auf einen akuten Schub hatten. Aufgrund eingeschränkter Zugangsberechtigungen in die Kliniksoftware konnten nur die Daten von Behandlungen in der 2. Medizinischen Klinik berücksichtigt werden.

2.3 Datenerhebung

Es bestand eine bereits etablierte Datenbank mit 400 dokumentierten Patientenfällen. Diese wurde mithilfe von Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft

Corporation, Redmond WA, USA) gepflegt und weitergeführt. Die Daten der 400 Patientenfälle waren, von Juli 2009 bis Juli 2015, von vorhergehenden Doktoranden erhoben worden. Die bestehende Datenbank wurde durch die eigenständige, teils prospektiv, teils retrospektive Erhebung von 100 Patientenfällen erweitert. Bei der prospektiven Datenerhebung konnte auf die im Rahmen der EAGLE-Studie ausgefüllten Fragebögen von Juli 2015 bis Februar 2016 zurückgegriffen werden. Diese Bögen wurden innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme ausgefüllt. Des Weiteren wurde eine Auflistung aller Aufnahmen im Klinikum rechts der Isar mit der Hauptdiagnose AP im Zeitraum von April 2009 bis Juli 2015 bearbeitet. Fehlende stationäre Behandlungen wurden in der bereits bestehenden Datenbank ergänzt.

Erste Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, sowie der APACHE II bei Aufnahme wurden aus dem Screening-Bogen übernommen. Weitere Daten wurden aus der Kliniksoftware – „Systemanalyse und Programmentwicklung“ (SAP) (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) erhoben. Dies waren Daten aus Aufnahmebogen, Arztbriefen, Befundbeschreibungen, Intensiv- und Pflegedokumentation. Des Weiteren wurden Labor- und Vitalparameter, Untersuchungen, Interventionen, der Behandlungsverlauf und Komplikationen dokumentiert. Wichtig für diese Studie war die Erhebung mehrerer Scoring-Systeme wie BISAP, SIRS und Ranson-Score. Für deren Berechnung wurden jeweils die ersten, innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, erhobenen Vital- und Laborparameter herangezogen. Für den Ranson-Score wurden die Werte der ersten 48 Stunden nach Aufnahme verwendet. Fehlende Parameter für die Scoring-Systeme wurden als nicht pathologisch verändert interpretiert.

2.4 Datenbank

Die Datenbank umfasst 132 Variablen. Diese sind sowohl kategorial- als auch metrisch skaliert. Bei den kategorialen Variablen finden sich sowohl nominal- als auch ordinal skalierte Merkmale. Häufig wurde bei den kategorialen Variablen eine dichotome Kodierung mit 1 = ja und 0 = nein gewählt. Die metrischen Variablen sind sowohl ratio- als auch intervallskaliert.

2.4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Als allgemeine Patientencharakteristika wurden aufgenommen:

- Zugangsdatum
- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Gewicht (kg)
- Größe (m)
- Body-Mass-Index (BMI)
- BMI > 30

2.4.2 Ätiologie

Folgende Daten über die Ursachen wurden dokumentiert:

- Genese: Biliär, alkoholinduziert, post- ERCP, medikamentös, idiopathisch, Sonstige
- Akuter Schub bei chronischer Pankreatitis
- Rezidivierender akuter Schub

2.4.3 Daten aus Screening-Log

Aus dem Fragebogen der EAGLE-Studie wurden folgende Daten übernommen:

- Schmerzintensität
- Typischer Schmerzcharakter
- Dauer von Schmerzbeginn bis Aufnahme in einem Krankenhaus
- Schmerzbeginn \leq 48 Stunden nach Aufnahme
- Screening Anzahl
- Erhöhung der Serumlipase um \geq dreifach der Norm
- Gesamtwert des APACHE II \geq 8
- Alter > 55 Jahre
- Hkt > 44% bei Männern
- Hkt > 40% bei Frauen
- Blutzucker > 125 mg/dl
- C-reaktives Protein (CRP) \geq 10 mg/dl
- Leukozyten \geq 16 G/l

- Glutamat - Oxalacetat - Transaminase (GOT) > 250 U/l
- LDH > 350 U/l
- Gesamtkalzium < 2,0 mmol/l
- Creatinkinase (CK) > Norm
- Balthazar Kategorie C-E
- Akutes Organversagen

2.4.4 Erstkontakt und Bewegung innerhalb des Krankenhauses

Der Krankenhausaufenthalt wurde folgendermaßen dokumentiert:

- Erstkontakt im Klinikum rechts der Isar innerhalb von 72 Stunden nach Schmerzbeginn
- Erstkontakt anderes Krankenhaus
- Erste Erfassung Klinikum rechts der Isar
- Erste Station Klinikum rechts der Isar
- Zweite Station Klinikum rechts der Isar
- Dritte Station Klinikum rechts der Isar
- Vierte Station Klinikum rechts der Isar
- Fünfte Station Klinikum rechts der Isar
- Sechste Station Klinikum rechts der Isar

2.4.5 Stationärer und poststationärer Verlauf

Es wurden Daten über Liegedauer, Wiederaufnahme und Exitus letalis dokumentiert.

- Liegedauer in Tagen
- Entlassung: Nach Hause, in andere Klinik, Rehabilitation, Kurzzeitpflege, andere medizinische Abteilung, Tod
- Wiederaufnahme: Ambulant, stationär, keine
- Wiederaufnahme Kommentar: Cholezystektomie, Stentextraktion/-wechsel, erneuter Schub, Kontrolle, Sonstige
- Tod
- Datum des Versterbens
- Tod innerhalb von ≤ 1 Woche (Krankenhausmortalität) nach Aufnahme

2.4.6 Komplikationen und apparative Untersuchungen

Das Auftreten der häufigsten Komplikationen, sowie apparative Untersuchungen und deren Ergebnisse wurden aufgenommen. Als wichtige Komplikation wurde das Auftreten eines Organversagens aufgrund einer AP dokumentiert. Ein akutes Nierenversagen wurde bei einer Erhöhung des Kreatinins im Serum ≥ 2 mg/dl bei Aufnahme angenommen. Für die Erhebung von Lungen- und Kreislaufversagen wurden die Daten der Patienten mit Intensivaufenthalt auf Beatmungs- und Katecholaminpflichtigkeit untersucht. Es wurden sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmungsformen berücksichtigt. Ab einer Sauerstoffzufuhr ≥ 4 l/min über die Nasenbrille wurde ein Lungenversagen angenommen. Bei Übernahme von Patienten aus anderen Krankenhäusern wurde ein dort erlittenes Organversagen dokumentiert. Weitere dokumentierte Komplikationen und apparative Untersuchungen waren:

- Röntgenthorax bei Aufnahme
- Pleuraerguss in der Bildgebung (Röntgen, CT, Sonographie)
- Aufenthalt auf Intensivstation (ICU): Dauer in Tagen, keine
- Interventionen: ERCP, Punktion, Drainage, Operation, Sonstige

2.4.7 Laborparameter

In Tabelle 6 sind die dokumentierten Laborparameter aufgeführt. Falls nicht anders gekennzeichnet wurde jeweils der erste erfasste Wert nach Aufnahme dokumentiert.

Tabelle 6. Retrospektiv dokumentierte Laborparameter

Blutbild:	Leukozyten (G/l), Hkt (%), Mean corpuscular Volume (MCV) (fl)
Leber:	GOT (U/l), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (U/l), Bilirubin (mg/dl), Alkalische Phosphatase(AP) (U/l), γ -Glutamyltransferase (γ -GT) (U/l)
Niere:	Kreatinin (mg/dl)
	Kreatinin (mg/dl) > 24 Stunden
Elektrolyte:	Gesamtkalzium (mmol/l)
C-reaktives Protein:	CRP bei Aufnahme (mg/dl) und (mg/l)
	CRP maximal (mg/dl)
	Zeitpunkt von CRP maximal (Stunden nach Aufnahme)
Lipase:	Lipase (1. Wert) (U/l)
	Lipase maximal (U/l)
	Zeitpunkt von Lipase max. (Stunden nach Aufnahme)
	Lipase 2 (< 3 Tage) (U/l)
	Lipase 2 (> 3 Tage) (U/l)
	Delta-t zwischen 1 und 2 in (U/l)
Sonstige:	CK (U/l)
	Eiweiss Gesamt (g/dl)
	BUN (mg/dl)
	Glukose (mg/dl)
	LDH (U/l)

2.4.8 Scoring-Systeme

Folgende Parameter wurden für die Scoring-Systeme erhoben:

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

APACHE II
Temperatur rektal (°C)
Arterieller Mitteldruck (mmHg)
Herzfrequenz (/min)
Atemfrequenz (/min)
Oxygenierung (FiO ₂)
Arterieller pH-Wert
Natrium (mmol/l)
Kalium (mmol/l)
Kreatinin i.S. (mg/dl)
Hämatokrit (%)
Leukozyten/nl
HCO ₃ ⁻ venöses Blut (mmol/l) (wenn Blutgasanalyse fehlt)
Glasgow Coma Scale
Chronic Health Score
Alterspunkte
Gesamtpunktzahl

Tabelle 8. BISAP (Wu et al., 2008)

BISAP
BUN > 25 mg/dl
Impaired mental status
≥ 2 SIRS Kriterien
Alter > 60 Jahre
Pleuraerguss
Gesamtpunktzahl

Ein eingeschränkter neurologischer Status wurde bei einem dokumentierten Glasgow-Coma-Scale < 15 angenommen.

2. Material und Methoden

Tabelle 9. SIRS Kriterien nach ACCP/SCCM (Bone et al., 1992)

SIRS- Kriterien	
Körpertemperatur	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
Herzfrequenz	$\geq 90/\text{min}$
Atemfrequenz	$\geq 20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$ in der Blutgasanalyse
Blutbild	Leukozyten $> 12\,000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Tabelle 10. Ranson-Kriterien (Ranson, Pasternack, 1977)

Ranson-Score
Alter > 55 Jahre
Leukozyten $> 16 \text{ g/l}$
Glukose $> 200 \text{ mg/dl}$
GOT $> 250 \text{ U/l}$
LDH $> 350 \text{ U/l}$
<i>Nach 48 Stunden</i>
Hämatokrit Verlust $> 10\%$
BUN Anstieg $> 5 \text{ mg/dl}$
Calcium $< 2 \text{ mmol/l}$
pO_2 in mmHg $< 60 \text{ mmHg}$ oder $< 8 \text{ kPa}$
Basendefizit $> 4 \text{ mEq/l}$
Flüssigkeitsbedarf mehr als 6 l/48h
Gesamtpunktzahl

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois).

2.5.1 Kohortenbildung

Zu Beginn wurde der Datensatz auf wiederholte Eingaben und Mehrfachaufnahmen von Patienten untersucht. „Mehrfachaufnahme“ bezeichnet die wiederholte Aufnahme eines Patienten aufgrund einer akuten Pankreatitis und die Anlage eines erneuten Patientenfalls während der Studiendauer. Kohorte 1 (N=442) bildeten alle Erstaufnahmen plus die erste dokumentierte Aufnahme aller mehrmalig aufgenommenen Patienten. Die Erstaufnahmen plus alle Mehrfachaufnahmen bildeten Kohorte 2 (N=498).

2.5.2 Deskriptive Statistik

Die zu untersuchenden Merkmale wurden deskriptiv univariat analysiert und auf Ausreißer und fehlerhafte Eingaben untersucht. Es wurden relative und absolute Häufigkeit, sowie Lage- und Streuungsmaße errechnet. Zur Darstellung der Verteilung metrischer Merkmale wurde der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung (SD) sowie Minimum und Maximum errechnet. Für kategoriale Merkmale wurde der Median bestimmt.

2.5.3 Identifikation von Risikofaktoren, Vergleich der Scoring-Systeme

Die Abhängigkeit zweier nominal skalierten Merkmale wurde in Kohorte 1 mithilfe einer Vierfeldertafel und Fishers exaktem Test auf Unabhängigkeit überprüft. Als Zusammenhangsmaß wurde Cramers V errechnet. Dieses kann Werte zwischen 0 – 1 annehmen, wobei eine Zunahme des Effekts mit der Entfernung des Wertes von 0 angenommen wurde.

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte eines skalierten Merkmals wurden „*Receiving Operating Characteristics*“ (ROC) - Kurven von metrisch- und ordinalskalierten Merkmalen berechnet. Mithilfe der „*area under the curve*“ (AUC) wurde die diagnostische Güte verschiedener Merkmale errechnet. Die AUC kann Werte zwischen 0 – 1 annehmen. Eine AUC nahe 0,5 wurde als geringe diagnostische Güte interpretiert, Werte nahe 1 als gute diagnostische Güte. Das 95%ige Konfidenzintervall (KI) wurde berechnet. Zur Bestimmung des

Signifikanzniveaus wurde in Kohorte 1 mittels Mann-Whitney-U-Test die exakte zweiseitige Signifikanz berechnet.

Zur Überprüfung und Festlegung eines Schwellenwertes (Cut-Off) kontinuierlicher Merkmale wurde mithilfe der ROC-Kurve der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität - 1) errechnet. Der Koordinatenpunkt auf der Kurve mit dem maximalen Youden-Index wurde als Schwellenwert bestimmt. Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Schwellenwerte wurden errechnet und angegeben.

Der Einfluss kategorialer und kontinuierlicher Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Komplikationen, die Notwendigkeit einer Behandlung auf Intensivstation und ein Organversagen wurde mithilfe binär logistischer Regressionsanalysen untersucht. Mit „*wald backwards*“ wurde ein schrittweise rückwärtsgerichtetes Verfahren ausgewählt. Hier sind zu Beginn alle Variablen im Modell enthalten. In den darauffolgenden Schritten werden die Variablen mit dem jeweils geringsten Einfluss aus dem Modell ausgeschlossen. Anhand der Odds-Ratios (Exp(B)) wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Komplikation verglichen. Das 95%ige Konfidenzintervall der Odds-Ratios wurde berechnet. Die Signifikanz des Regressionskoeffizienten wurde mittels Wald-Statistik und p-Wert bestimmt.

Aufgrund der erfreulicherweise sehr geringen Mortalitätsrate von 13 Fällen in Kohorte 1 konnte das Risiko zu Versterben nicht mithilfe einer binär logistischen Regressionsanalyse untersucht werden. Um die einzelnen Variablen untereinander zu vergleichen, wurde für die zu testenden Variablen mittels Kreuztabellen Sensitivität und Spezifität errechnet.

Des Weiteren wurden mittels Kreuztabellen für die zu erreichenden Punktzahlen in beiden vorgeschlagenen Scoring-Systemen Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert errechnet.

Das Risiko die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen wurde für alle statistischen Verfahren mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1 Datenaufbereitung

Von den 500 Patientenfällen wurden 442 in Kohorte 1 eingeschlossen. Die 58 ausgeschlossenen Fälle setzten sich aus 2 doppelten Eingaben und 56 Mehrfachmessungen zusammen. „Mehrfachmessung“ bezeichnet Patienten, die mehrmals aufgrund einer AP stationär aufgenommen wurden. In einem Fall konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. Es wurde daher von keiner Mehrfachmessung ausgegangen. Im Folgenden werden die Charakteristika von Kohorte 1 (N=442) beschrieben.

3.1.2 Patientencharakteristika

In Kohorte 1 waren 175 (39,6%) weiblichen und 267 (60,4%) der Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug bei Aufnahme $53,6 \pm 18,0$ Jahre mit einem Minimum von 17 und einem Maximum von 94 Jahren. Der Mittelwert des BMI lag bei den Frauen bei $26,1 \pm 5,5$ (N=170) mit einem Minimum von 10,6 und einem Maximum von 47,3. Bei den Männern zeigte sich ein mittlerer BMI von $25,4 \pm 4,1$ (N=263), das Minimum lag bei 16,8 und das Maximum bei 38,7. Ein BMI > 30 zeigte sich bei Frauen in 21,8% (37, N=170) der Fälle. Bei den Männern hingegen zeigte sich eine Adipositas nur in 12,2% (32, N=263). In neun Fällen konnte der BMI aufgrund mangelnder Angaben nicht berechnet werden. Angaben über das Gewicht fehlten für sieben Patienten. Alter, Größe, Gewicht und BMI waren annähernd normalverteilt. Tabelle 11 gibt einen Überblick über Größe, Gewicht und BMI.

Tabelle 11. Verteilung von Größe, Gewicht und BMI

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Größe (m)	1,73	0,10	1,48	2,08
Gewicht (kg)	76,5	15,3	35,0	125,0
BMI	25,70	4,69	10,57	47,26

3.1.3 Ätiologie

Die häufigste Ursache der AP war eine Cholelithiasis. Am zweithäufigsten war eine alkoholinduzierte AP. Unter den 56 „Sonstige“- Fällen wurden unterschiedlichste Ursachen zusammengefasst. Dabei handelte es sich sowohl um Stoffwechselstörungen wie Hyperlipidämien als auch um angeborene Fehlbildungen wie ein Pancreas divisum. Des Weiteren fanden sich Komplikationen von Tumorerkrankungen und Operationen im Bereich des Pankreas, sowie hereditäre und autoimmune Ursachen. Patienten bei denen zwei oder mehr Ursachen angenommen wurden, wurden auch dieser Kategorie zugeordnet. Abbildung 1 stellt die Verteilung grafisch dar.

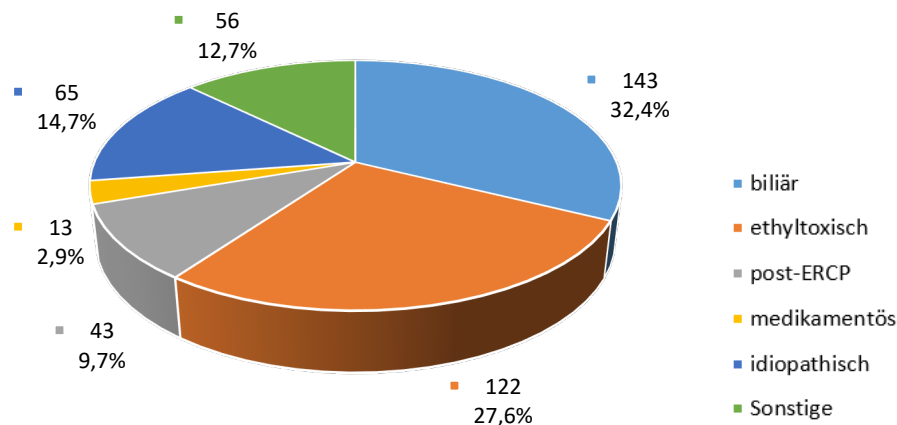


Abbildung 1. Ätiologie der AP in Kohorte 1 (N=442); ERCP = endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie

85 (19,2%, N=442) der Patienten hatten einen akuten Schub bei einer chronischen Pankreatitis, für 22 der Patienten war es der erste akute Schub. Diese waren bei 55,3% (N=85) auf Alkohol zurückzuführen. Einen rezidivierenden Schub erlitten 107 (24,2%, N=442) der Patienten. 63 Fälle davon kamen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis vor, 44 Fälle waren rezidivierende akute Pankreatitiden. Unter den rezidivierenden akuten Schüben war die alkohol-induzierte Pankreatitis mit 39,3% (N=107) am häufigsten.

3.1.4 Stationärer und poststationärer Verlauf

Die Liegedauer betrug im Mittel $10,2 \pm 14,7$ (N=442) Tage mit einem Maximum von 174 Tagen. 16 Patienten (3,6%, N= 442) blieben nur einen Tag. 88,7% (392,

3. Ergebnisse

N=442) der Patienten wurden nach Hause entlassen. Abbildung 2 zeigt weitere Entlassmodalitäten und deren Verteilung.

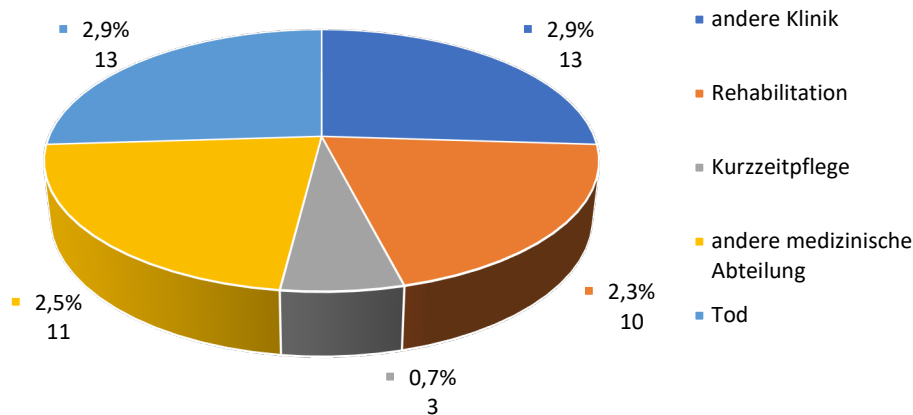


Abbildung 2. Relative und absolute Häufigkeiten der Entlassungsmodalitäten (N=442)

Angaben über eine Wiederaufnahme der Patienten lagen in 441 Fällen vor. 149 (33,8%) der Erkrankten wurden ambulant wiederaufgenommen, 119 (27,0%) stationär. In 29 (6,6%) Fällen erfolgte sowohl eine ambulante als auch eine stationäre Aufnahme. Die häufigsten Gründe für eine Wiederaufnahme waren Kontrolluntersuchungen wie Oberbauchsonographien oder Cholezystektomien. Abbildung 3 zeigt die absoluten Häufigkeiten der sich anschließenden Untersuchungen.

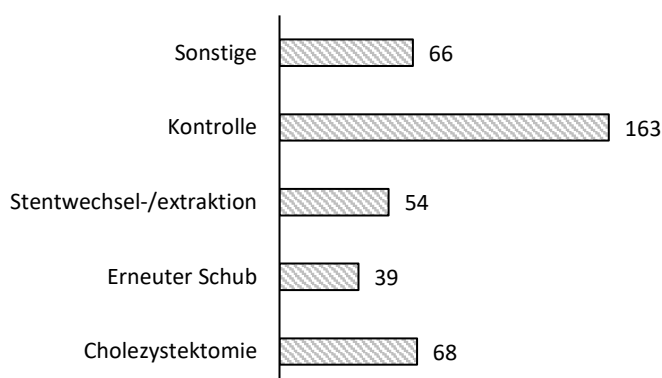


Abbildung 3. Gründe für eine Wiederaufnahme

Unter „Sonstige“ wurden Untersuchungen wie Endosonographien, Ösophagoduodengastroskopien (ÖGD) und ERCPs zusammengefasst.

3. Ergebnisse

13 (2,9%, N=442) der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Von diesen verstarben 5 (38,5%, N=13) innerhalb von einer Woche nach Aufnahme.

3.1.5 Komplikationen und apparative Untersuchungen

Eine Behandlung auf der Intensivstation benötigten 16,1% (71, N=442) der Patienten. Die mittlere Liegedauer auf Intensivstation betrug $1,4 \pm 6,3$ (N=71) Tage mit einem Maximum von 77 Tagen. 9 (12,6%, N=71) der intensivpflichtigen Patienten wurden nur einen Tag auf Intensivstation behandelt.

Eine röntgenologische Untersuchung des Thorax bei Aufnahme wurde bei 146 (33,0%, N=442) Patienten durchgeführt. Ein Pleuraerguss wurde bei 10,6% (47, N=442) der Erkrankten diagnostiziert. 39 der Pleuraergüsse wurden mittels Röntgen nachgewiesen, 8 mittels Sonographie oder CT.

Mehr als die Hälfte der Patienten (236, 53,4%, N=442) erhielt während des Aufenthaltes eine Intervention. 16% (71, N=442) der Patienten erhielten sogar mehrere Interventionen. Am häufigsten wurden ERCPs durchgeführt. Operationen und Punktionen waren am seltensten. Unter der Rubrik „Sonstige“ wurden verschiedene Untersuchungen wie Endosonographien, ÖGDs und Magnetresonanztomographien zusammengefasst. Eine genaue Darstellung zeigt Abbildung 4.

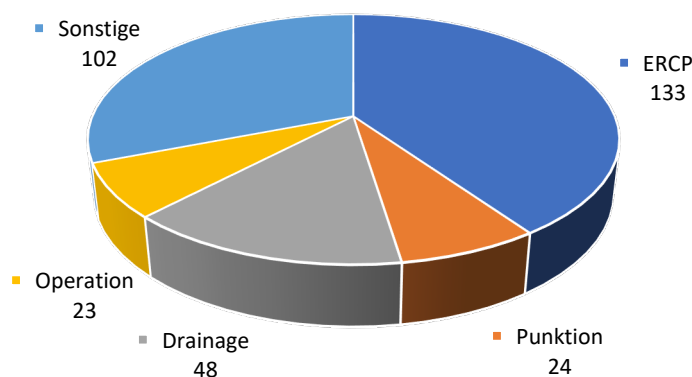


Abbildung 4. Absolute Häufigkeiten der verschiedenen Interventionen; ERCP = endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie

Ein Organversagen entwickelten 59 (13,3%, N=442) Patienten. Ein Nierenversagen erlitten 44 (10,0%, N=441) Patienten, ein Lungenversagen 31

3. Ergebnisse

(7,0%, N=442) und ein Kreislaufversagen 21 (4,8%, N=442) Patienten. 2 Patienten erlitten ein Leberversagen. 5,6% (25, N=442) der Patienten entwickelten ein Multiorganversagen. Absolute Häufigkeiten und Kombinationen von Organversagen stellt Abbildung 5 grafisch dar.

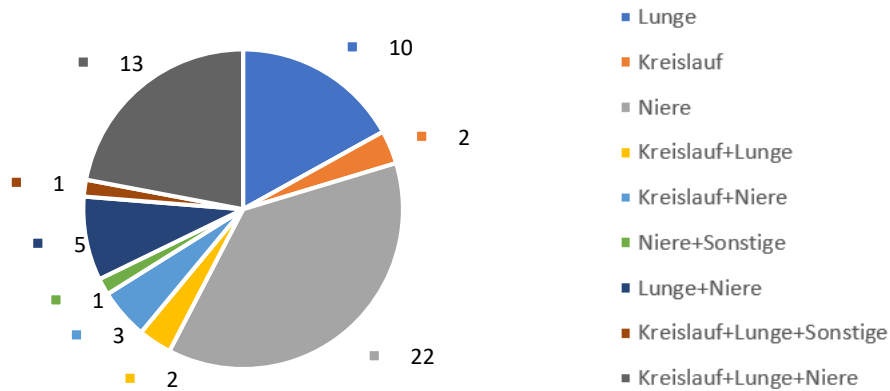


Abbildung 5. Organversagen und Kombinationen

3.1.6 Scoring-Systeme

3.1.6.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome

Ein SIRS konnte bei 82 (18,6%, N=441) der Patienten nachgewiesen werden. Bei einem Patienten lagen keine Angaben vor. Des Weiteren fehlten Angaben über die Atmung bei 180 (40,9%, N=441) der Patienten. Tabelle 12 zeigt relative und absolute Häufigkeiten der einzelnen SIRS-Kriterien.

Tabelle 12. Häufigkeiten der SIRS-Kriterien (Bone et al., 1992), N=441

SIRS- Kriterien	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$	50	11,3
Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$	82	18,6
Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$ in der Blutgasanalyse	29	6,6
Leukozyten $> 12\ 000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild	183	41,5

3. Ergebnisse

3.1.6.2 Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

Der BISAP konnte für 441 Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei $0,8 \pm 1$. Tabelle 13 und 14 stellen die absoluten und relativen Häufigkeiten der erreichten Punktzahl, sowie der einzelnen Kriterien dar.

Tabelle 13. Erreichte Punktzahl im BISAP

BISAP	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
0	213	48,3
1	139	31,5
2	65	14,7
3	11	2,5
4	12	2,7
5	1	0,2
Gesamt	441	100,0

Tabelle 14. Absolute und relative Häufigkeiten der BISAP-Kriterien (Wu et al., 2008)

Kriterium	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
BUN > 25 mg/dl	57	12,9
Pleuraerguss	47	10,7
IMS	13	2,9
SIRS	82	18,6
Alter > 60 Jahre	156	35,4

3.1.6.3 Acute Physiology and Chronic Health Score II

Der APACHE II wurde bei allen 442 Patienten erhoben. Das Maximum lag bei 31 Punkten. 41 (9,3%, N=442) Patienten hatten 0 Punkte. Der Mittelwert lag bei $6,3 \pm 4,9$ Punkten. Der Median lag bei einer Gesamtpunktzahl von 5,5.

Unter den 71 Intensivpatienten hatte der APACHE II einen Mittelwert von $11,86 \pm 5,60$ mit einem Median von 11,0.

3. Ergebnisse

3.1.7 Laborparameter

Tabelle 15. Verteilung der Laborparameter

	Norm wert	Mittel wert	Median	Minimum	Maximum	SD	Anzahl (N)	Fehlend
Leukozyten mg/dl	4,0–9,0	11,9	10,9	1,9	81,1	6,2	440	2
Hämatokrit %	40–48	39,3	40,0	19,9	55,9	5,7	440	2
Hämatokrit % (w)	40-48	38,0	38,7	19,9	48,1	5,0	174	1
Hämatokrit % (m)	40-48	40,2	41,3	21,5	55,9	6,0	266	1
MCV fl	82-92	88,9	89	58	108	6,0	436	6
CRP bei Aufnahme mg/dl	< 0,5	6,5	1,3	0	53,1	9,7	423	19
Glukose mg/dl	70–110	134,3	120,0	57,0	789,0	61,5	360	82
BUN mg/dl	7-18	18,8	15,0	3,0	173,0	16,2	375	67
Kreatinin mg/dl	0,7-1,3	1,1	0,8	0,3	8,9	1,0	441	1
CK U/l	< 174	318,3	92,0	11	31415	193 9,5	323	119
LDH U/l	< 244	467,6	283,0	126,0	16050,0	107 4,8	317	125
Lipase bei Aufnahme U/l	13-60	2167,5	910,0	6	26666	333 1,7	435	7
GOT U/l	10-50	219,8	51,0	11	21543	120 5,8	412	20
GPT U/l	10-50	148,4	44,0	6	4475	320, 5	386	56
Bilirubin mg/dl	< 1,2	1,9	0,9	0,1	49,3	3,5	435	7
AP U/l	40-129	146,1	99,0	7	930	136, 5	390	52
γ-GT U/l	< 66	281,2	143,0	7	2212	363, 5	412	30

3.1.8 Kohorte 2

Tabelle 16 stellt die wichtigsten Charakteristika der beiden Kohorten gegenüber.

Tabelle 16. Wichtige Charakteristika

	Kohorte 1, N=442	Kohorte 2, N=498
Mittleres Alter±SD	53,6±18,0	52,9±17,4
Mittlerer BMI±SD	25,7±4,69	25,5±4,6
Männlich (%)	60,4	62,2
<i>Ätiologie</i>		
Biliär (%)	32,4	30,1
Alkoholinduziert (%)	27,6	30,5
Post-ERCP (%)	9,7	8,8
Medikamentös (%)	2,9	3,0
Idiopathisch (%)	14,7	13,7
Sonstige (%)	12,7	13,9
Liegedauer±SD (Tage)	10,2±14,7	9,7±13,9
Intensivbehandlung (%)	16,1	14,9
Organversagen (%)	13,3	12,0
Tod (%)	2,9	2,8

3.2 Identifikation von Risikofaktoren durch Untersuchung des BISAP

3.2.1 Untersuchung des BISAP

3.2.1.1 Überprüfung gewählter Schwellenwerte im BISAP

Zur Überprüfung der im BISAP festgelegten Schwellenwerte wurde mithilfe einer ROC-Kurve der Youden-Index errechnet. Die Schwellenwerte von Alter und BUN wurden in Kohorte 1 für folgende Zustandsvariablen überprüft:

- Exitus letalis
- Intensivaufenthalt
- Organversagen

3.2.1.1.1 Alter

Das Alter zeigte für alle drei Zustandsvariablen eine geringe diagnostische Güte. Die höchste diagnostische Güte ergab sich für das Eintreten des Todes mit einer

3. Ergebnisse

AUC von 0,661 (95%KI=0,543 - 0,780), die geringste diagnostische Güte errechnete sich mit einer AUC von 0,560 (95%KI=0,490 - 0,631) für den Aufenthalt auf Intensivstation. Signifikant war die Assoziation nur für das Organversagen (AUC=0,609; 95%KI=0,540 – 0,679) und den Exitus letalis. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Ergebnisse. Der Mittelwert der errechneten Schwellenwerte lag bei 61,47.

Tabelle 17. Diagnostische Güte und Schwellenwert der Altersvariable

N=442	AUC	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Schwellenwert mg/dl	Youden-Index	Sensitivität %	Spezifität %
Exitus letalis	0,661	,047	63,4	0,478	76,9	70,9
Organversagen	0,609	,007	58,50	0,225	59,3	63,2
ICU	0,560	,107	62,51	0,174	46,5	70,9

3.2.1.1.2 Harnstoff

Der BUN zeigte für alle drei Zustandsvariablen eine signifikante Assoziation. Die beste diagnostische Güte zeigte der BUN für das Organversagen (AUC=0,853; 95%KI=0,791 – 0,915) dicht gefolgt vom Exitus letalis (AUC=0,844; 95%KI=0,749 – 0,940). Für eine Behandlung auf Intensivstation zeigte sich mit einer AUC von 0,717 (95%KI=0,642 – 0,791) die geringste diagnostische Güte. Es ergab sich ein mittlerer Schwellenwert von 23,8 mg/dl. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Tabelle 18. Diagnostische Güte und Schwellenwert des BUN

N=375	AUC	Exakte Signifikanz(2-seitig)	Schwellenwert (mg/dl)	Youden-Index	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Exitus letalis	0,844	,000	25,5	0,639	76,9	87,0
Organversagen	0,853	,000	24,5	0,605	67,8	92,7
ICU	0,717	,000	21,5	0,385	54,4	84,0

3.2.1.2 Abhängigkeit binärer Merkmale

Pleuraerguss, IMS und das SIRS sind als dichotome Variablen einer Untersuchung durch eine ROC-Kurve nicht zugänglich. Mittels Fishers exaktem

3. Ergebnisse

Test auf Unabhängigkeit konnte jedoch die Frage nach einem Zusammenhang zwischen den Variablen und dem Eintreten des Todes beantwortet werden. Für alle Merkmale gelang der Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs. Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die Stärke des Zusammenhangs.

Tabelle 19. Zusammenhang zwischen Komplikationen, Pleuraerguss, IMS und SIRS

		Exakter Test nach Fisher, 2- seitig (p-Wert)	Cramers V	Zutreffend
Exitus letalis	Pleuraerguss	,000	0,287	47 (n=442)
	IMS	,005	0,207	13 (n=441)
	SIRS	,000	0,261	82 (n=441)
Organversagen	Pleuraerguss	,000	0,318	47 (n=442)
	IMS	,000	0,247	13 (n=441)
	SIRS	,000	0,274	82 (n=441)
ICU	Pleuraerguss	,000	0,389	47 (n=442)
	IMS	,000	0,252	13 (n=441)
	SIRS	,000	0,346	82 (n=441)

p-Wert von Cramers V in allen Fällen < ,05

3.2.1.3 Einfluss der einzelnen SIRS Kriterien

Mittels binär logistischen Regressionsanalysen wurde der Einfluss der einzelnen SIRS-Kriterien auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Organversagens und der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung untersucht. Da die Angaben über die Veränderungen der Atmung in 180 Fällen fehlten, wurde dieses Kriterium aus der Analyse ausgeschlossen. Folglich gingen in das Regressionsmodell für die Endpunkte Intensivaufenthalt und Organversagen folgende unabhängige Variablen ein:

- Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- Leukozyten $> 12\ 000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Vorliegen eines SIRS

3. Ergebnisse

Da für den Exitus letalis nur 13 zutreffende Ereignisse dokumentiert wurden, war dieser Endpunkt einer Regressionsanalyse nicht zugänglich. Aus diesem Grund wurde für den Exitus letalis für die oben genannten Kriterien Sensitivität und Spezifität errechnet.

Da die Angaben von einem Patienten fehlten, ist im Folgenden von einer Patientenanzahl N=441 auszugehen.

3.2.1.3.1 Exitus letalis

Tabelle 20 zeigt einen Überblick über Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Kriterien für das Versterben. Eine Herzfrequenz > 90/min zeigte sowohl die höchste Sensitivität als auch die zweithöchste Spezifität.

Tabelle 20. Sensitivität und Spezifität der einzelnen Kriterien für das Versterben

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Körpertemperatur	23,1	89,0
Leukozyten	53,8	58,9
Herzfrequenz > 90/min	84,6	83,4
SIRS	76,9	83,2

3.2.1.3.2 Organversagen

Im schrittweisen rückwärtsgerichteten Modell ergab sich für das SIRS und eine Herzfrequenz > 90/min ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein Organversagen. Das Modell war in jedem Schritt signifikant. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der Analysen für die einzelnen Variablen.

Tabelle 21. Prognostische Faktoren für ein Organversagen

	Wald	Odds-Ratio(95%KI)	P
Herzfrequenz > 90/min	4,934	2,357(1,106-5,023)	,026
Leukozyten	1,609	0,636(0,316-1,280)	,205
Körpertemperatur	1,798	0,524(0,203-1,348)	,180
SIRS	8,179	2,922(1,412-6,341)	,004

3.2.1.3.3 Intensivaufenthalt

Bezüglich eines Aufenthalts auf Intensivstation wurde im ersten Schritt die erhöhte Körpertemperatur ausgeschlossen. Folglich bestand im zweiten Schritt ein Modell mit Einschluss von Herzfrequenz, SIRS und Veränderungen der Leukozyten. Das Modell war in jedem Schritt signifikant. Einen Überblick bietet Tabelle 22.

Tabelle 22. Prognostische Faktoren für eine Intensivbehandlung

	Wald	Odds-Ratio(95%KI)	P
Herzfrequenz > 90/min	10,8000	3,471(1,653-7,292)	,001
Leukozyten	3,050	1,729(0,935-3,197)	,081
Körpertemperatur	0,056	0,896(0,358-2,239)	,814
SIRS	5,718	2,604(1,188-5,704)	,017

Dem Modell zufolge erhöhte eine Herzfrequenz > 90/min das Risiko zu Versterben um den Faktor 3,5. Das Vorliegen einer SIRS hingegen erhöhte das Risiko nur um den Faktor 2,6.

3.2.1.3.4 Überblick der Odds-Ratios

Abbildung 6 erleichtert den Vergleich des Einflusses der einzelnen Risikofaktoren in Bezug auf die jeweilige Komplikation.

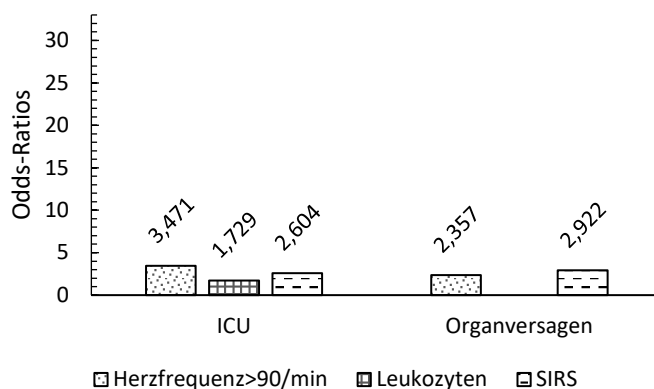


Abbildung 6. Überblick über Odds-Ratios in Bezug auf die jeweiligen Komplikationen; Der Einfluss der Leukozyten auf einen Intensivaufenthalt war nicht signifikant ($p = ,081$)

Das Vorliegen einer SIRS hatte in Bezug auf das Organversagen einen geringfügig höheren Einfluss als die Herzfrequenz. In Bezug auf ein Organversagen war es der Herzfrequenz unterlegen.

3.2.2 Ermittlung eines neuen Scoring-Systems

3.2.2.1 Regressionsmodell

Aufgrund der im vorherigen Abschnitt gewonnenen Erkenntnisse wurde mithilfe eines weiteren Regressionsmodells der Einfluss folgender Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für ein Organversagen und einen Intensivaufenthalt untersucht:

- BUN > 25 mg/dl
- Alter > 60 Jahre
- Herzfrequenz > 90/min
- Pleuraerguss

Die Variable „IMS“ wurde, da ein positives Ereignis nur 13 Mal dokumentiert war aus dem Regressionsmodell ausgeschlossen. Insgesamt konnten die Daten von 441 Patienten einbezogen werden.

Für den Exitus letalis wurde aufgrund der unter 3.2.1.3 genannten Gründe Spezifität und Sensitivität der Kriterien errechnet.

3.2.2.1.1 Exitus letalis

Die höchste Sensitivität zeigte eine Herzfrequenz > 90/min. BUN > 25 mg/dl und ein Alter > 60 Jahre waren gleich sensitiv, der BUN jedoch deutlich spezifischer. Ein Pleuraerguss war zwar gering sensitiv, jedoch sehr spezifisch.

Tabelle 23. Sensitivität und Spezifität der prognostischen Faktoren mittels Vierfeldertafel

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
BUN > 25 mg/dl	76,9	89,0
Pleuraerguss	61,5	90,9
Herzfrequenz > 90/min	84,6	83,4
Alter > 60 Jahre	76,9	65,9

3. Ergebnisse

3.2.2.1.2 Intensivaufenthalt

Hinsichtlich eines Intensivaufenthalts zeigte ein Alter > 60 Jahre keinen signifikanten Einfluss. Alle weiteren Variablen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung. Das Modell war in allen Schritten signifikant.

Tabelle 24. Prognostische Faktoren für einen Intensivaufenthalt

	Wald	Odds-Ratio(95%KI)	P
BUN > 25 mg/dl	28,481	6,692(3,329-13,450)	,000
Pleuraerguss	25,328	6,857(3,240-14,514)	,000
Herzfrequenz > 90/min	22,066	4,635(2,444-8,789)	,000
Alter > 60 Jahre	0,561	1,274(0,676-2,402)	,454

Ein BUN > 25 mg/dl im Serum und das Vorliegen eines Pleuraerguss erhöhten die Wahrscheinlichkeit für einen Intensivaufenthalt in ähnlichem Maße um den Faktor 6,7 und 6,9. Eine Herzfrequenz > 90/min erhöhte das Risiko in geringerem Umfang um den Faktor 4,6.

3.2.2.1.3 Organversagen

In der binär logistischen Regressionsanalyse ergab sich für ein Alter > 60 Jahre kein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein Organversagen. Eine Herzfrequenz > 90/min, BUN > 25 mg/dl und ein Pleuraerguss zeigten einen signifikanten Einfluss. Den größten Einfluss zeigte ein BUN > 25 mg/dl. Das Modell war in allen Schritten signifikant. Tabelle 25 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 25. Prognostische Faktoren für eine Organversagen

	Wald	Odds-Ratio(95%KI)	P
BUN > 25 mg/dl	81,887	39,101(17,674-86,506)	,000
Pleuraerguss	11,120	4,863(1,915-12,212)	,001
Herzfrequenz > 90/min	10,369	3,875(1,699-8,863)	,001
Alter > 60 Jahre	0,292	1,238(0,570-2,690)	,589

3. Ergebnisse

3.2.2.1.4 Überblick über die Odds Ratios im Regressionsmodell mit Wald

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Höhe des Einflusses der einzelnen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der jeweiligen Komplikationen.

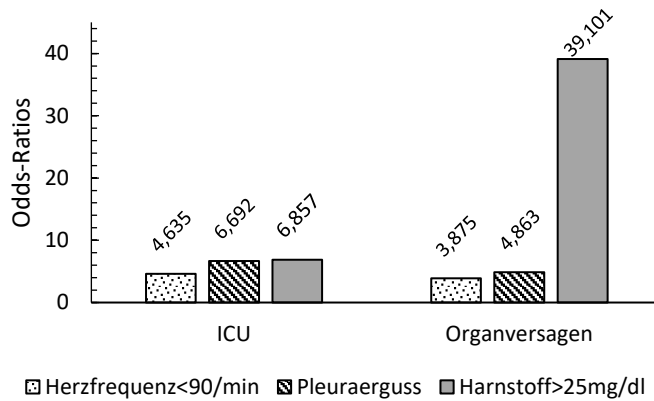


Abbildung 7. Vergleich der Odds-Ratios in Bezug auf die einzelnen Komplikationen

Ein BUN > 25 mg/dl zeigte einen hohen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für beide Komplikationen. Im Gegensatz dazu war eine Herzfrequenz > 90/min für die Wahrscheinlichkeit für eine Intensivbehandlung und das Organversagen den anderen Prädiktoren unterlegen. Der Einfluss eines Pleuraerguss auf die Wahrscheinlichkeit für beide Komplikationen war ähnlich groß.

3.2.3 Score 1 und Score 2

Aus den Erkenntnissen der vorangehenden Analysen wurden zwei neue Scoring-Systeme entwickelt. Für jedes zutreffende Kriterium wurde ein Punkt vergeben.

Tabelle 26. Score 1 und Score 2

Score 1	Score 2
Herzfrequenz > 90/min	Herzfrequenz > 90/min
BUN > 25 mg/dl	BUN > 25 mg/dl
Pleuraerguss	Pleuraerguss
	Alter > 60 Jahre

3.2.4 Vergleich der diagnostischen Güte von Score 1 und 2 mit BISAP, APACHE II und SIRS

Mittels ROC-Kurven wurde die diagnostische Güte der beiden entwickelten Scoring-Systeme in Kohorte 1 mit der diagnostischen Güte des BISAP, der Gesamtpunktzahl des SIRS und APACHE II verglichen.

3.2.4.1 Exitus letalis

Alle fünf Scoring-Systeme zeigten eine signifikante Assoziation mit dem Eintreten des Todes. Die diagnostische Güte schien für die beiden neuen Scoring-Systemen den bereits etablierten Scoring-Systemen überlegen. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 27.

Tabelle 27. Score 1 und 2 sind den etablierten Scoring-Systemen überlegen

	Testvariablen	AUC	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Exitus letalis (N=441)	Score 1	0,946	,000	0,902	0,990
	Score 2	0,942	,000	0,888	0,996
	BISAP	0,924	,000	0,854	0,993
	APACHE II	0,928	,000	0,881	0,976
	SIRS	0,869	,000	0,790	0,948

3.2.4.2 Intensivstation

Hinsichtlich eines Aufenthaltes auf Intensivstation schien die diagnostische Güte der beiden Scoring-Systeme dem BISAP geringfügig, dem APACHE II gering unterlegen. Dem SIRS waren sie hingegen überlegen. Für alle fünf Scoring-Systeme konnte eine signifikante Assoziation mit einem Aufenthalt auf Intensivstation nachgewiesen werden. Tabelle 28 gibt einen Überblick über AUCs, p-Werte und Konfidenzintervalle.

3. Ergebnisse

Tabelle 28. Score 1 zeigt die gleiche Vorhersagegenauigkeit wie der BISAP

	Testvariablen	AUC	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
ICU (N=441)	Score 1	0,800	,000	0,736	0,864
	Score 2	0,792	,000	0,733	0,851
	BISAP	0,801	,000	0,743	0,859
	APACHE II	0,852	,000	0,805	0,899
	SIRS	0,760	,000	0,699	0,821

3.2.4.3 Organversagen

Für das Auftreten eines Organversagens zeigte der APACHE II die höchste diagnostische Güte. Die diagnostische Güte von Score 1 und 2 schien dem BISAP und dem SIRS überlegen. Die Assoziation war für alle Scoring-Systeme signifikant. AUCs, p-Werte und Konfidenzintervalle zeigt Tabelle 29.

Tabelle 29. Score 1 und 2 zeigen eine höhere diagnostische Güte als BISAP und SIRS

	Testvariablen	AUC	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Organversagen (N=441)	Score 1	0,875	,000	0,826	0,923
	Score 2	0,864	,000	0,820	0,909
	BISAP	0,857	,000	0,806	0,908
	APACHE II	0,896	,000	0,852	0,940
	SIRS	0,674	,000	0,593	0,755

3.3 Diagnostische Güte in Kohorte 2

Die diagnostische Güte der Scoring-Systeme wurde auch in Kohorte 2 errechnet.

3.3.1 *Exitus letalis*

Alle Scoring-Systeme zeigten in Kohorte 2 eine ausgezeichnete Vorhersagegenauigkeit für das Versterben. Score 2 zeigte die höchste diagnostische Güte. Der nur 3 Variablen einschließende Score 1 schien nur eine geringfügig niedrigere diagnostische Güte als der BISAP und der APACHE II zu

3. Ergebnisse

haben. Score 1 und Score 2 schienen eine deutlich höhere diagnostische Güte als das SIRS zu haben. Tabelle 30 stellt die AUCs und zugehörige Konfidenzintervalle dar.

Tabelle 30. Diagnostische Güte der Scoring-Systeme in Kohorte 2

Testvariablen		AUC	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Exitus letalis (N=497)	Score 1	0,908	0,814	1,000
	Score 2	0,928	0,867	0,988
	BISAP	0,912	0,842	0,983
	APACHE II	0,914	0,859	0,970
	SIRS	0,856	0,775	0,937

3.3.2 Intensivaufenthalt

Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung zeigten alle Scoring-Systeme eine gute diagnostische Güte. Der APACHE II schien die beste Vorhersagegenauigkeit zu besitzen. BISAP und Score 1 wiesen scheinbar nur einen minimalen Unterschied in der diagnostischen Güte auf. Das SIRS schien die geringste diagnostische Güte zu besitzen. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 31.

Tabelle 31. Diagnostische Güte für einen Intensivaufenthalt in Kohorte 2

Testvariablen		AUC	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
ICU (N=497)	Score 1	0,802	0,739	0,864
	Score 2	0,793	0,735	0,850
	BISAP	0,803	0,746	0,859
	APACHE II	0,858	0,813	0,903
	SIRS	0,765	0,705	0,824

3.3.3 Organversagen

Für ein Organversagen zeigten alle Scoring-Systeme, bis auf das SIRS, eine sehr gute Vorhersagegenauigkeit. Der APACHE II schien den anderen Scoring-Systemen in der diagnostischen Güte überlegen. Score 1 und 2 hatten scheinbar eine höhere diagnostische Güte als der BISAP und das SIRS. Das SIRS zeigte keine gute diagnostische Güte. Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 32. Diagnostische Güte für ein Organversagen in Kohorte 2

	Testvariablen	AUC	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Organversagen (N=497)	Score 1	0,872	0,823	0,922
	Score 2	0,868	0,826	0,910
	BISAP	0,862	0,814	0,911
	APACHE II	0,894	0,852	0,936
	SIRS	0,675	0,596	0,754

3.3.4 Mortalität hinsichtlich Punktzahl in Kohorte 1 und 2

Tabelle 33 stellt absolute Häufigkeiten und Mortalität nach Punktzahl in Score 1 und 2 dar. Beide Scoring-Systeme zeigen einen sprunghaften Anstieg der Mortalität ab einer Punktzahl ≥ 2 . Eine grafische Darstellung bieten Abbildung 8 und 9.

3. Ergebnisse

Tabelle 33. Mortalität in den beiden Kohorten nach Punktzahl

Score 1	Kohorte 1, N=441		Kohorte 2, N=497	
	Anzahl n	Mortalität	Anzahl n	Mortalität
0	302	0,0%	348	0,3%
1	101	3,0%	110	2,7%
2	29	13,8%	31	12,9%
3	9	66,7%	8	75,0%
Score 2				
0	206	0,0%	247	0,0%
1	156	0,6%	168	1,2%
2	60	6,7%	62	6,5%
3	10	20,0%	12	16,7%
4	9	66,7%	8	75,0%
Gesamt	441	2,9%	497	2,8%

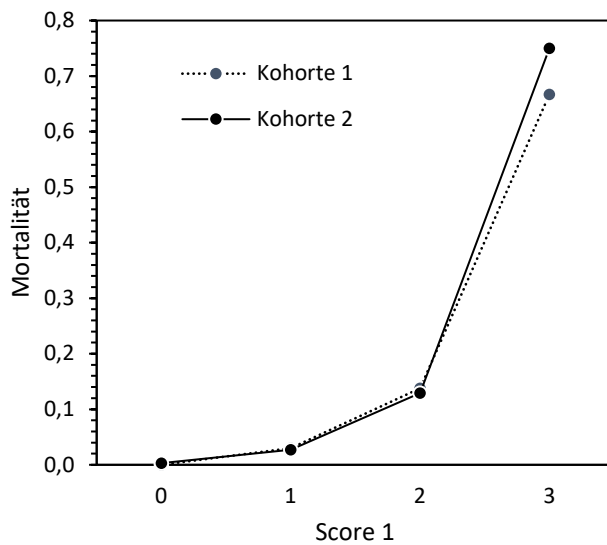


Abbildung 8. Mortalität nach Punktzahl in Score 1 in beiden Kohorten

3. Ergebnisse

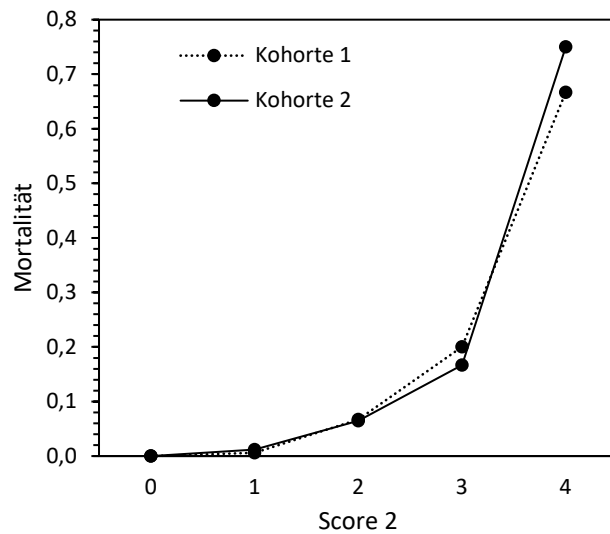


Abbildung 9. Mortalität nach Punktzahl in Score 2 in beiden Kohorten

In Kohorte 1 hatte Score 1 bei einer Punktzahl von ≥ 3 eine Spezifität von 99,3%, eine Sensitivität von 46,2% und einen positiv prädiktiven Wert von 66,7%. Der negativ prädiktive Wert lag bei 98,4%.

Score 2 zeigte bei Erreichen der Maximalpunktzahl eine Sensitivität von 46,2% und eine Spezifität von 99,3%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 66,7% und der negativ prädiktive Wert bei 98,4%.

4. Diskussion

Für die durchgeführte Studie wurden über 7 Jahre die Daten von Patienten mit einer AP, die am Klinikum rechts der Isar stationär behandelt wurden, dokumentiert. Insgesamt konnten 442 Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen werden. Mithilfe logistischer Regressionsanalysen, dem exakten Test nach Fisher und ROC-Kurven wurden die Variablen des BISAP und des SIRS auf ihren Einfluss und ihre diagnostische Güte hinsichtlich Mortalität, Notwendigkeit einer Intensivbehandlung und Organversagen untersucht. Auf Grundlage der statistischen Ergebnisse wurden zwei neue, vereinfachte Scoring-Systeme evaluiert. Die neuen Scoring-Systeme wurden mit den etablierten Scoring-Systemen APACHE II, BISAP und SIRS auf ihre Vorhersagegenauigkeit bezüglich Organversagen, Intensivbehandlung und Mortalität verglichen. Beide zeigten hinsichtlich Mortalität eine höhere diagnostische Güte als die etablierten Scoring-Systeme. In Bezug auf weitere Komplikationen schienen sie dem deutlich aufwendigeren APACHE II leicht unterlegen, dem BISAP meist und dem SIRS immer überlegen. Patienten mit einer höheren Punktzahl in den Scoring-Systemen hatten eine höhere Mortalität. In Kohorte 2 zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studienart

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine epidemiologische, beobachtende, monozentrische Studie.

Monozentrische Studien bergen das Risiko ein weniger heterogenes Kollektiv abzubilden. Je nach Schwerpunkt einer Klinik findet eventuell bereits ambulant eine Vorselektion der Patienten statt. Auch können sozioökonomische Faktoren der Krankenhausumgebung Einfluss auf das Studienkollektiv nehmen.

Um solche Effekte zu verhindern, werden für die Entwicklung von Scoring-Systemen multizentrische Kohorten bevorzugt. So waren zum Beispiel beim BISAP Derivations- und Validierungskohorte multizentrisch (Wu et al., 2008). Auch der APACHE II wurde anhand einer Kohorte aus 13 verschiedenen Krankenhäusern validiert (Knaus et al., 1985).

Dennoch gibt es Abweichungen von diesem Vorgehen. Die Evaluation eines Scoring-Systems anhand monozentrischer Daten erfolgte bei der Entwicklung des HAPS. Dieser wurde anhand von Patientendaten des Städtischen Klinikums Lüneburg evaluiert. Die Validierung erfolgte in einer multizentrischen Kohorte. (Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009)

Die Validierungskohorte des weniger gebräuchlichen „Panc3“ wurde nur in einem Krankenhaus erhoben (Brown et al., 2007). Der Ranson-Score wurde anhand einer Kohorte aus 2 Zentren evaluiert und anhand derselben Daten validiert (Ranson, Pasternack, 1977).

Auch die Auswirkungen sozioökonomischer Faktoren ist zu hinterfragen. In der PROST-Studie konnte, trotz des angenommenen erhöhten Alkoholkonsums während des Oktoberfestes in München und Münchner Umland, keine Erhöhung der Inzidenz der alkohol-induzierten AP in diesem Zeitraum nachgewiesen werden. (Phillip et al., 2011)

Folglich ist das Arbeiten mit monozentrischen Patientenkohorten durchaus üblich. Auch scheinen angenommene sozioökonomische Faktoren nur bedingten Einfluss zu haben. Dennoch wäre eine zukünftige Validierung der Ergebnisse der vorliegenden Studie anhand multizentrischer Patientendaten wünschenswert.

4.1.2 Population

Im Rahmen der Studie wurden über 7 Jahre die Daten von 500 Patientenfällen dokumentiert. 442 Patienten wurden in Kohorte 1 eingeschlossen. Die Rekrutierung fand in der Mehrzahl durch speziell geschultes und qualifiziertes Studienpersonal statt.

Die Größe der Population und der Erhebungszeitraum entsprachen mehrerer hochrangig publizierter Studien zur Risikostratifizierung der AP (Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009; Mofidi et al., 2006; Mounzer et al., 2012; Ranson, Pasternack, 1977).

Die Diagnosestellung der AP erfolgte in Anlehnung an die Atlanta-Klassifikation (Banks et al., 2013). Dies ist Standard in der Untersuchung von Risikofaktoren der AP (Cho et al., 2013; Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Morteale, et al., 2009). Um möglichst alle Patienten mit AP zu erfassen, erfolgte die Patientenrekrutierung neben dem Screening für die EAGLE-Studie

auch über die Datenabfrage administrativer Daten unter Berücksichtigung der Hauptdiagnose. Dieses Vorgehen wurde auch zur Entwicklung des BISAP verwendet (Tabak et al., 2007; Wu et al., 2008).

In der vorliegenden Studie hatten in Kohorte 1 knapp ein Fünftel der Patienten einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis. Bezüglich des Einschlusses dieser Patientengruppe bestehen Unstimmigkeiten in der derzeitigen Studienlage. Viele Studien berücksichtigten nur Patienten, die das erste Mal eine AP erlitten (Brown et al., 2007; Buter et al., 2002; Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009). Ranson und Pasternack schlossen jedoch auch Patienten mit rezidivierenden Schüben ein (Ranson, Pasternack, 1977).

Ziel dieser Studie war es, ein schnell anwendbares Scoring-System für den klinischen Alltag zu entwickeln. In der Notaufnahme sind Informationen über vorhergehende Pankreatitis-Episoden häufig nicht verfügbar. Ein ideales Scoring-System sollte jedoch unabhängig davon eine suffiziente Vorhersage treffen können. Zukünftige Studien zur Validierung der beiden Scoring-Systeme sollten daher Patienten mit rezidivierenden Schüben einschließen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die entwickelten Scoring-Systeme durch die klare Definition, die Einschränkungen, aber auch die Flexibilität der Population gegenüber den bereits bestehenden Scoring-Systemen keinen Nachteil, sondern eher einen Vorteil aufweisen. Eine Validierung könnte dies bestätigen.

4.1.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe eines standardisierten Fragebogens und der Kliniksoftware. Die Erhebung des Fragebogens fand durch speziell geschultes Fachpersonal statt. Hierdurch konnte eine einheitliche Datenerhebung gesichert werden. Die Rekrutierung der Patienten im Rahmen der EAGLE-Studie und die Datenerfassung durch mehrere Doktoranden ermöglichte eine Datenerfassung über 7 Jahre. Dennoch ist kritisch anzumerken, dass obwohl auf eine einheitliche Erhebung Wert gelegt wurde, individuelle Unterschiede nicht ausgeschlossen werden können. Aufgrund dieser Einschränkungen lag der Fokus in der Auswertung auf objektiven Merkmalen.

Der Großteil der Daten wurde prospektiv, ein Teil jedoch auch retrospektiv erhoben. Aufgrund dessen waren manche Werte retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar. Fehlten Angaben über eine Variable wurde diese als nicht pathologisch verändert bewertet. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Punktzahl der Scoring-Systeme geführt haben. Des Weiteren wurde sich bei der retrospektiven Erhebung zum Großteil auf die fehlenden Zeiträume der vorhergehenden Jahre beschränkt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Studien die sich mit Risikofaktoren und der Prognose der AP beschäftigten, hatten sowohl prospektive (Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Mortelet, et al., 2009; Valverde-Lopez et al., 2017) als auch retrospektive Ansätze (Powell et al., 2015; Tabak et al., 2007). Hervorzuheben ist hier, dass die Entwicklung des BISAP ausschließlich anhand retrospektiver Daten stattfand (Cho et al., 2013; Wu et al., 2008).

Folglich ist die Entwicklung eines Scoring-Systems anhand teils retrospektiver Daten durchaus vertretbar. Trotzdem würde eine Validierung der beiden Scoring-Systeme anhand eines rein prospektiv erhobenen Datensatzes die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern.

4.1.4 Datenbank

In der Datenbank wurden 132 unterschiedliche Merkmale dokumentiert. Durch die metrische Skalierung vieler Variablen wie Laborparameter, Alter, Gewicht, Größe und Liegedauer konnte einem Informationsverlust vorgebeugt werden. Angaben über Vitalparameter waren binär kodiert. Falls nicht anders gekennzeichnet wurde immer der erste Wert nach Aufnahme dokumentiert.

Kritisch anzumerken ist, dass die Definition eines Organversagens nicht dem in der Atlanta-Klassifikation empfohlenen modifizierten Marshall-Scoring-System entspricht (Banks et al., 2013) (s. Tabelle 2).

Die alte und neue Atlanta-Klassifikation diente in vielen Studien als Standard in der Definition des Organversagens (Buter et al., 2002; Cho et al., 2013; Mofidi et al., 2006; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009; Valverde-

Lopez et al., 2017; Wu et al., 2008). Nur wenige Studien orientierten sich an anderen Definitionen (Mofidi et al., 2006). Die Kriterien in der vorliegenden Studie entsprechen zwar nicht denen der Atlanta-Klassifikation (Banks et al., 2013), sind ihnen jedoch ähnlich.

Nach Möglichkeit der Daten wurde die Definition eines Organversagens an etablierte Kriterien angelehnt. Ein Kreatinin im Serum $\geq 2\text{mg/dl}$ bei Aufnahme entspräche mit 2 Punkten im modifizierten Marshall-Scoring-System einem Nierenversagen (Marshall et al., 1995). Darüber hinaus wird auch im SOFA-Score ein Kreislaufversagen durch den Bedarf von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung definiert (Vincent et al., 1996). Obwohl die neue Atlanta-Klassifikation das modifizierte Marshall-Scoring-System bevorzugte, wurden auch die Vorzüge des SOFA-Scores hervorgehoben (Banks et al., 2013). Bei einer Sauerstoffzufuhr von 4l/min über die Nasenbrille ergäbe sich bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg bereits eine Punktzahl von 1-2 im modifizierten Marshall-Score (Banks et al., 2013; Marshall et al., 1995). Das zweimal dokumentierte Leberversagen trat jeweils zusammen mit einem weiteren Organversagen auf. Folglich kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch Anstieg der Leberenzyme aufgrund einer Pathologie der Gallenwege ausgeschlossen werden (Mofidi et al., 2006).

Des Weiteren wurde nicht, wie in der Atlanta-Klassifikation (Banks et al., 2013), zwischen persistierendem und vorübergehendem Organversagen unterschieden. Die Anforderung an das vorgeschlagene Screening-System war jedoch, eine möglichst frühzeitige Prognose abzugeben. Ziel war es, Patienten mit einem Risiko für ein Organversagen frühzeitig zu detektieren, nicht dessen Verlauf oder Dauer vorherzusagen.

Dennoch empfiehlt sich eine kritische Betrachtung der Ergebnisse bezüglich eines Organversagens. Eine Validierung der Ergebnisse anhand einer Kohorte mit klar definierten Kriterien für ein Organversagen wäre hilfreich.

4.1.5 Statistische Methoden

Mittels multipler logistischer Regressionsanalysen, ROC-Kurven und dem exakten Test nach Fisher wurde der BISAP untersucht und die prädiktivsten Merkmale identifiziert. Für die zwei, aus diesen Merkmalen bestehenden,

Scoring-Systeme wurden die AUCs für die jeweiligen Komplikationen berechnet und mit den AUCs von BISAP, APACHE II und der SIRS verglichen.

Die genannten statistischen Tests sind Standardmethoden in Studien, die sich in Bezug auf die AP mit Risikofaktoren, der Entwicklung von Scoring-Systemen und deren Validierung beschäftigen. Mofidi et al. überprüften mittels schrittweise rückwärtsgerichteter Regressionsanalyse die Assoziation von Risikofaktoren auf ein Organversagen bei der AP (Mofidi et al., 2006). In der Entwicklung sehr valider Scoring-Systeme wie dem APACHE II (Knaus et al., 1985), dem Ranson-Score (Ranson, Pasternack, 1977) und dem Marshall-Scoring-System (Marshall et al., 1995) wurden multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

ROC-Kurven sind ein häufig genutztes Instrument zur Überprüfung der diagnostischen Güte verschiedener Scoring-Systeme und Risikofaktoren (Cho et al., 2013; Kwong et al., 2016; Papachristou et al., 2010; Valverde-Lopez et al., 2017).

Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Risikofaktoren und Komplikationen der AP mittels exaktem Test nach Fisher findet sich auch in anderen Studien. Eine Quantifizierung des Zusammenhanges mittels Cramers V findet sich hier jedoch nicht. (Cho et al., 2013; Mounzer et al., 2012; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009)

Folglich sind, bis auf die letztgenannte Methode, die gewählten statistischen Tests in Bezug auf die vorliegende Fragestellung durchaus etabliert.

Entgegen dem üblichen Vorgehen zur Entwicklung eines Scoring-Systems fand in der vorliegenden Studie keine Validierung anhand einer unabhängigen Kohorte statt (Knaus et al., 1985; Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009; Wu et al., 2008). Die errechneten AUCs in Kohorte 2 sind explizit nicht als Validierung zu werten. Vielmehr dienen sie der Überprüfung der klinischen Anwendbarkeit der Scoring-Systeme. Die vorgeschlagenen Scoring-Systeme sollten für alle Patienten, die sich mit einer AP vorstellen, gelten. Dennoch ist von einer positiven Verzerrung der Ergebnisse der ROC-Kurven von Score 1 und 2 in beiden Kohorten auszugehen. Ihr Ausmaß kann nicht benannt werden. Score 1 und 2 sind somit lediglich als Vorschlag zu verstehen. Folglich sollte vor Anwendung der beiden Scoring-Systeme im klinischen Alltag eine Validierung an einer unabhängigen Patientenkohorte stattfinden.

Des Weiteren wurden in Kohorte 2 Patienten mehrfach aufgenommen. Sie trugen daher den Bias in sich, dass sie bei den vorherigen Aufnahmen nicht gestorben sein können. Zusätzlich entstand durch diesen Umstand eine statistische Situation mit verbundenen Stichproben. In Kohorte 2 konnte daher für die ROC-Kurven kein Signifikanzniveau berechnet werden. Die Ergebnisse in Kohorte 2 sind unter diesen Bedingungen kritisch zu betrachten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 *Patientencharakteristika, Ätiologie und Mortalität*

Um die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Studien vergleichen zu können, lohnt eine Betrachtung der Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Ätiologie und Mortalität.

Das mittlere Alter in der Evaluationskohorte betrug in der vorliegenden Studie 53,6 Jahre. Dies entspricht der Altersverteilung weiterer Studien ähnlicher Zielsetzung in denen sich ein Mittelwert von 51,7 – 57 Jahren zeigte (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002; Lankisch, Breuer, et al., 2009; Mofidi et al., 2006; Papachristou et al., 2010; Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Johannes, et al., 2009).

Die Ätiologie der AP in der vorliegenden Studie war in 32% biliär, in 28% äthyltoxisch, in 10% post-ERCP, in 3% medikamentös, und in 15% idiopathisch. Die Rangfolge der Ätiologie in dieser Studie entsprach der Rangfolge anderer Studien aus Deutschland (Lankisch, Breuer, et al., 2009; Phillip et al., 2011; Weitz et al., 2015). Eine geringe Differenz zwischen der Häufigkeit der biliären und der alkoholinduzierter AP in Deutschland zeigte auch eine Studie, die Patientendaten aus 5 europäischen Ländern auswertete (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002). Eine in München und im Münchner Umland während der Sommermonate und dem Oktoberfest durchgeführte Studie zeigte hingegen eine geringfügig höhere Inzidenz der alkoholinduzierten AP (Phillip et al., 2011).

Dies entspricht Studienergebnissen aus Ungarn und Frankreich. In Griechenland, Italien und Spanien hingegen war Alkohol mit 6%-13,2% deutlich seltener die Ursache (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002; Valverde-Lopez et al., 2017). Sowohl Gullo et al. (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002) als auch Weitz et al. (Weitz et al., 2015) schlossen Patienten mit einem rezidivierenden Schub in die

Studie ein. Die Ergebnisse sind daher besonders vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Zusammenfassend entsprach die Ätiologie der AP in ihrer Verteilung in dieser Studie der Verteilung vergleichbarer Studien aus Deutschland.

Die genannten innereuropäischen Unterschiede in der Ätiologie lassen sich unter anderem durch das Fehlen einer einheitlichen Definierung der biliären und alkoholinduzierten AP erklären. Der, zur Diagnose einer alkoholinduzierten AP führende, angenommene tägliche Alkoholkonsum, variierte je nach Studie von 60g (Lankisch, Breuer, et al., 2009) bis 80g (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002) reinen Alkohols über fünf Jahre. Weitz et al. hingegen nahmen eine ethyltoxische Genese bereits bei einem täglichen Konsum von 30g reinen Alkohols, unabhängig von der Dauer, an (Weitz et al., 2015). Die Definition der biliären AP war bei Lankisch et al. durch den Nachweis von Gallensteinen definiert (Lankisch, Breuer, et al., 2009). Weitz et al. hingegen attestierten eine biliäre Genese auch bei einer alleinigen Erhöhung der Leberenzyme (Weitz et al., 2015). Dies schränkt die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen hinsichtlich der Ätiologie der AP ein. Obwohl die Ätiologie in dieser Studie keinen Einfluss auf die grundlegenden Erkenntnisse hatte, wäre eine Festlegung von einheitlichen Definitionskriterien für zukünftige Studien von Vorteil.

Bezüglich der Ätiologie minderte der Einschluss von Patienten mit rezidivierenden Schüben einer akuten oder chronischen Pankreatitis die Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht. In der vorliegenden Studie waren mit 39% ein Großteil der rezidivierenden Schübe alkoholinduziert. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien. Yadav et al. zeigten, dass rezidivierende Schübe und der Übergang in eine chronische Pankreatitis häufiger nach einer alkoholinduzierten AP auftraten (Yadav et al., 2012). Auch Lankisch et al. zeigten, dass die jährliche Rückfallrate bei Patienten mit alkoholinduzierter AP signifikant höher war (Lankisch, Breuer, et al., 2009). Dies bestätigte auch eine Untersuchung von Patienten aus fünf europäischen Ländern. Hier war unter den rezidivierenden Episoden Alkohol der häufigste Auslöser (Gullo, Migliori, Pezilli, et al., 2002).

Die Mortalität der AP lag in unserer Studie mit 2,9% unter der in einer anderen epidemiologischen Studie aus Deutschland beschriebenen Mortalität von 4% (Lankisch, Breuer, et al., 2009). Die genannte Studie unterschied sich jedoch in zwei wesentlichen Punkten von der vorliegenden Studie: Patienten mit einem rezidivierenden Schub wurden ausgeschlossen und der Erhebungszeitraum war einige Jahre früher (Lankisch, Breuer, et al., 2009).

Weitz et al. zeigten bei Einschluss von Patienten mit rezidivierenden Schüben eine Mortalität von 3% (Weitz et al., 2015). Eine höhere Mortalität von 7,8% zeigte sich bei gleichen Einschlusskriterien in Patientendaten aus fünf europäischen Ländern (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002). Unter den rezidivierenden Schüben lag die Mortalität jedoch nur bei 5,9% (Gullo, Migliori, Pezzilli, et al., 2002).

Ein weiterer Grund für die geringere Mortalität in der vorliegenden Studie könnte eine Verbesserung der medizinischen Versorgung sein. Die Studien mit einer höheren Mortalität untersuchten Patientendaten im Zeitraum von 1990 -1994 (Gullo, Migliori, Olah, et al., 2002) und 1987 – 2004 (Lankisch, Breuer, et al., 2009). Einen Rückgang der Mortalität in den letzten 15 Jahren konnte eine Studie aus den USA durch den Vergleich von Patientendaten von 2002 - 2005 mit Daten von 2009 - 2015 nachweisen (Krishna et al., 2017). Dementsprechend lag die Mortalität der AP in den USA 2012 bei 2,1% (Peery et al., 2015).

Abschließend kann gesagt werden, dass die Mortalität der AP in der vorliegenden Studie durchaus der Mortalität von Studien mit ähnlichem Erhebungszeitraum und gleichen Einschlusskriterien entspricht.

4.2.2 Untersuchung des BISAP, Evaluation eines neuen Scoring-Systems

Durch Untersuchung des BISAP wurden dessen prädikativste Merkmale identifiziert und zwei neue Scoring-Systeme vorgeschlagen. Die Gründe für den Ein- und Ausschluss der untersuchten Variablen werden im Folgenden erläutert.

4.2.2.1 Ausgeschlossene Variablen

4.2.2.1.1 Beeinträchtigung des neurologischen Status

Im exakten Test nach Fisher zeigte sich für eine Beeinträchtigung des neurologischen Status in Bezug auf alle drei Komplikationen, Organversagen, Intensivbehandlung und Tod, ein signifikanter aber schwacher Zusammenhang.

Durch die geringe positiv-Rate von 13 zutreffenden Fällen war die Variable einer multivariaten Untersuchung nicht zugänglich.

Aufgrund der zum Teil retrospektiven Erhebung des neurologischen Status muss dieses Ergebnis kritisch gewertet werden. Es war abhängig von der Dokumentation einer neurologischen Auffälligkeit oder eines verminderten GCS. Darüber hinaus war bei manchen Patienten die Erhebung des neurologischen Status aufgrund einer Sedierung nicht möglich. Folglich ist eine Unterschätzung der Häufigkeit einer Beeinträchtigung des neurologischen Status durchaus möglich.

Trotz der vermeintlichen Subjektivität der Variable ist der neurologische Status Bestandteil etablierter Scoring-Systeme wie APACHE II (Knaus et al., 1985), BISAP (Wu et al., 2008) und SOFA (Vincent et al., 1996). Dies ist ein Zeichen für seine klinische Relevanz.

Aufgrund der statistischen Ergebnisse, der eingeschränkten Datenlage und der geringen Fallzahl ist ein Ausschluss des neurologischen Status in der vorliegenden Studie gerechtfertigt. Des Weiteren ist die Objektivität dieser Variable fraglich. Eine Bestätigung könnte durch eine Erweiterung der Kohorte und eine Zunahme der zutreffenden Fälle erfolgen.

4.2.2.1.2 Atemfrequenz

Aufgrund der fehlenden Dokumentation der Atemfrequenz in 180 Fällen wurde diese aus der multivariaten Analyse der SIRS-Kriterien ausgeschlossen.

Die Entwicklung eines Lungenversagens ist eine gefürchtete Komplikation und ein häufiger Grund für das Versterben an einer AP (Banks et al., 2013; Buter et al., 2002). Um das Risiko für ein Lungenversagen suffizient einzuschätzen, ist jedoch die Atemfrequenz alleine nicht ausreichend. Imrie et al. zeigten, dass ein Lungenversagen sich klinisch weniger durch eine Veränderung der Atemfrequenz als durch eine arterielle Hypoxie bemerkbar macht. Dies bestätigte eine Studie, die für eine Tachypnoe bei der AP keine signifikante Assoziation mit der Mortalität zeigen konnte (Jacobs et al., 1977). Auch der APACHE II (Knaus et al., 1985), der Ranson-Score (Ranson, Pasternack, 1977) und das modifizierte

Marshall-Scoring-System der Atlanta-Kriterien (Banks et al., 2013) bewerten die Lungenfunktion über den PaO₂ und nicht über die Atemfrequenz.

Ein Ausschluss der Atemfrequenz aus der Analyse ist aufgrund der fehlenden Dokumentation gerechtfertigt. Des Weiteren ist ihre alleinige Aussagekraft fraglich. Eine Validierung dieser Entscheidung in einer größeren Kohorte würde dies unterstützen.

4.2.2.1.3 Leukozytenzahl

Eine Veränderung der Anzahl der Leukozyten nach SIRS-Kriterien (s. Tabelle 4) hatte in der logistischen Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein Organversagen und eine Intensivbehandlung. Für ein Versterben war sie gering sensitiv und spezifisch. Aufgrund der annähernden Vollständigkeit der Daten und der objektiven Messung stehen diese Ergebnisse auf festem Fundament.

Diesen Resultaten widerspricht, dass die Leukozytenzahl ein fester Bestandteil etablierter Scoring-Systeme der AP wie APACHE II (Knaus et al., 1985), BISAP (Wu et al., 2008), SIRS (Bone et al., 1992) und Ranson-Score (Ranson, Pasternack, 1977) ist. Genauer betrachtet sind die Leukozyten im Rahmen der genannten Scoring-System jedoch nur einer von 5 (SIRS) (Bone et al., 1992) bis 15 (APACHEII) (Knaus et al., 1985) Parametern.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie entsprechend konnten andere Studien für die Leukozytenzahl alleine keine hervorragende diagnostische Güte zeigen. Zwar bewiesen Dauphine et al. sowohl eine signifikante Assoziation der Leukozytenzahl bei Aufnahme als auch deren Funktion als unabhängigen Einflussfaktor auf systemische Komplikationen und Mortalität. Diese Ergebnisse galten jedoch nur für Patienten mit einer alkoholinduzierten AP. (Dauphine et al., 2004)

Unter Einschluss aller Ursachen zeigte eine multizentrische retrospektive Studie für die Leukozytenzahl bei Aufnahme nur eine geringe Vorhersagegenauigkeit in Bezug auf die Krankenhausmortalität (Wu et al., 2009). Im Gegensatz dazu erwiesen sich für die inflammatorischen Vorgänge einer AP spezifischere Parameter, wie CRP und Interleukin(IL)-6 (Lankisch et al., 2015; Zhang et al., 2013), als sehr prädiktiv für einen schweren Verlauf (Leser et al., 1991; Sternby

et al., 2017; Viedma et al., 1992). Da beide Parameter kostenintensiv sind und IL-6 nicht routinemäßig bestimmt wird, hat bisher noch keiner der beiden Parameter Eingang in ein Scoring-System gefunden.

Folglich erscheint der Ausschluss der Leukozytenzahl in dieser Studie sowohl durch die aussagekräftigen Ergebnisse als auch durch den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien vertretbar.

4.2.2.1.4 Körpertemperatur

Auch eine Körpertemperatur $\leq 36^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zeigte in der logistischen Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Komplikation. Des Weiteren zeigte sie eine geringe Sensitivität hinsichtlich eines Versterbens. Kritisch anzumerken ist, dass die Temperatur im klinischen Alltag meist aurikulär, statt wie unter anderem im APACHE II (Knaus et al., 1985) gefordert rektal, gemessen wurde.

Im Gegensatz dazu sind Veränderungen der Körpertemperatur Bestandteil von etablierten Scoring-Systemen für die AP, wie APACHE II (Knaus et al., 1985), BISAP (Wu et al., 2008) und SIRS (Bone et al., 1992). Für Fieber alleine zeigte sich zwar ein Zusammenhang mit der Mortalität der AP (Jacobs et al., 1977), jedoch keine ausreichende diagnostische Güte (Lankisch, Weber-Dany, Hebel, et al., 2009).

Folglich erscheint die Berücksichtigung der Körpertemperatur in einem Scoring-System mit vielen Variablen sinnvoll. Die beiden in dieser Studie vorgeschlagenen Scoring-Systeme sind jedoch in ihrer Variablenanzahl so limitiert, dass nur der Einschluss von Merkmalen mit einer hohen diagnostischen Güte sinnvoll erscheint.

4.2.2.1.5 SIRS

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte das SIRS einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Organversagens und der Notwendigkeit einer Behandlung auf Intensivstation. Für ein Versterben war das SIRS geringer sensitiv und weniger spezifisch als eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$. Das SIRS war in dieser Studie der Herzfrequenz an Einfluss bezüglich eines Intensivaufenthaltes nur geringfügig überlegen und in Bezug auf ein Organversagen unterlegen. In der vorliegenden Studie wurden zur Bestimmung

der SIRS-Kriterien immer der erste vorliegende Wert nach Aufnahme berücksichtigt. Ein Kritikpunkt ist, dass über die Veränderung der Atmung in 180 Fällen keine Angaben bestanden. Es wurde in diesen Fällen davon ausgegangen, dass die entsprechenden Patienten keine Auffälligkeiten der Atmung zeigten. Die Atmung wurde folglich als normal gewertet. Eine Unterschätzung des Vorhandenseins einer SIRS bei Aufnahme ist daher möglich.

Die Vorhersagekraft eines SIRS bei Aufnahme bezüglich der Mortalität ist strittig. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie zeigte das SIRS bei Aufnahme in einer anderen Studie eine hohe Sensitivität aber eine niedrige Spezifität für die Mortalität (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Morteale, et al., 2009). Auch in der Entwicklung des BISAP zeigte sich der starke Einfluss des SIRS bei Aufnahme auf die Mortalität und führte zur Aufnahme in das Scoring-System (Wu et al., 2008). Buter et. al hingegen konnten für Patienten mit einer SAP nur für ein SIRS nach 48 Stunden und ein persistierendes SIRS eine starke Assoziation mit der Mortalität nachweisen (Buter et al., 2002). Vergleichbarer sind die Resultate einer Studie, die Patienten aller Schweregrade einschloss. Auch hier zeigte nur das persistierende SIRS eine signifikante Assoziation mit der Mortalität (Mofidi et al., 2006).

Auch die Assoziation eines SIRS bei Aufnahme mit einem Organversagen ist umstritten. Vorausgehend ist anzumerken, dass eine Verwendung anderer Kriterien für ein Organversagen in dieser Studie, die Vergleichbarkeit einschränkt. Bei Mofidi et al. ergab sich nur für ein persistierendes SIRS (>48 Stunden) eine signifikante Assoziation mit einem persistierenden Organversagen (Mofidi et al., 2006). Dies entspricht den Ergebnissen einer anderen Studie, die für ein SIRS bei Aufnahme nur eine moderate diagnostische Güte zeigte (Mounzer et al., 2012). In prospektiven Datensätzen hingegen bewies ein bestehendes SIRS bei Aufnahme eine hohe Sensitivität für die Vorhersage eines persistierenden Organversagens und einer Intensivbehandlung (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Morteale, et al., 2009).

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der genannten Studien ist die Validität des SIRS bei Aufnahme als Risikofaktor für

Komplikationen strittig. Weitere Studien wären notwendig um eine endgültige Aussage zu treffen. Diese Widersprüche, die Ergebnisse dieser Studie und der Wunsch nach einem möglichst einfachen Scoring-System führten zur Bevorzugung der Herzfrequenz gegenüber dem SIRS in den vorgeschlagenen Scoring-Systemen.

4.2.2.2 Alter

In der vorliegenden Studie zeigte das Alter in Bezug auf alle drei Komplikationen nur eine geringe diagnostische Güte. Hochsignifikant war die Assoziation nur für ein Organversagen und grenzwertig signifikant für das Versterben. Für das Versterben zeigte ein Alter > 60 Jahre eine gute Sensitivität jedoch eine geringe Spezifität. In der Regressionsanalyse zeigte ein Alter > 60 Jahre keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Komplikation. Der im BISAP gewählte Schwellenwert von 60 Jahren wurde für die Regressionsanalyse beibehalten, obwohl sich ein mittlerer Schwellenwert von 61,5 ergab. Der Grund dafür war, dass der Schwellenwert für das Organversagen, die einzige hochsignifikante Assoziation, bei 59,3 lag. Eine Angabe über das Alter lag für alle Patienten vor.

Zwar konnten Lankisch et al., entsprechend der vorliegenden Studie, in einer Untersuchung von 602 Patienten nur eine schwache Assoziation zwischen Alter und Mortalität für die AP nachweisen (Lankisch et al., 1996), die Mehrzahl der Studien widerspricht jedoch den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Mofidi et al. konnten eine Assoziation von Alter und Mortalität zeigen (Mofidi et al., 2006). In einer anderen Studie waren Patienten mit einer SAP älter, als Patienten mit einer milden oder moderat-schweren AP (Valverde-Lopez et al., 2017). Ein weiterer Widerspruch ist die Berücksichtigung des Alters in etablierten Scoring-Systemen der AP wie APACHE II (Knaus et al., 1985) und Ranson-Score (Ranson, Pasternack, 1977). In der Entwicklung des BISAP unterschied ein Alter > 60 Jahre zwischen einem hohen und einem niedrigen Risiko zu Versterben (Wu et al., 2008).

Dass der Einfluss des Alters auf die Mortalität der AP nicht ausschließlich einer schlechteren Organfunktion geschuldet ist, konnte eine Fall-Kontroll-Studie zeigen. Hier hatten Patienten mit einem Alter > 70 Jahre eine dreifach erhöhte

Mortalität. Durch den Studienaufbau wurde versucht den Einfluss möglicher Störfaktoren, wie Vorerkrankungen, zu minimieren. (Gardner et al., 2008)

Ein möglicher Grund für die Abweichung der Ergebnisse der vorliegenden Studie von den Ergebnissen anderer Studien könnte eine frühere Verlegung von älteren Patienten auf Intensivstation sein. Im Rahmen der EAGLE-Studie wurden Patienten mit einer AP und einem APACHE II ≥ 8 zur invasiven Überwachung des Volumenstatus auf die Intensivstation verlegt. Ein Patient der älter als 60 Jahre war, hatte aufgrund seines Alters bereits 3 Punkte. Ein Patient der älter als 65 Jahre war, hatte bereits 5 Punkte. Ältere Patienten hatten daher, unabhängig von weiteren Risikofaktoren, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine intensivere Behandlung. Dies könnte zu einer Verringerung von Komplikationen in diesem Teil der Kohorte geführt haben.

In der vorliegenden Studie wurden zwei Scoring-Systeme, mit und ohne Einbezug des Alters vorgeschlagen und untersucht. Doch nicht nur die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Literatur führten, entgegen der Ergebnisse der vorliegenden Studie, zum Einschluss des Alters. Das Alter ist meist die erste Information, die ein Arzt über seinen Patienten erhält. Somit ist es schnell verfügbar und ubiquitär vorhanden. Es entspricht somit den Anforderungen, die an die Parameter der vorgeschlagenen Scoring-Systeme gestellt wurden.

4.2.2.3 Eingeschlossene Variablen

4.2.2.3.1 Pleuraerguss

Ein Pleuraerguss bei Aufnahme zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit allen drei Komplikationen. Der stärkste Zusammenhang ergab sich für die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung. Für die Mortalität zeigte sich ein Pleuraerguss weniger sensitiv als die anderen Variablen in Score 1 und Score 2. Er hatte jedoch die höchste Spezifität. Diese Erkenntnisse bestätigten sich in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. Eine mögliche Erklärung dafür, dass das Vorhandensein eines Pleuraergusses den größten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für eine Intensivbehandlung hatte, könnte sein, dass bei Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz eine frühzeitige Verlegung auf die Intensivstation erfolgte.

Einschränkungen ergeben sich aus der Tatsache, dass nur bei 146 Patienten eine Bildgebung der Lungen durchgeführt wurde. Auch wurden 8 Pleuraergüsse nicht mittels Röntgen, sondern durch sensitivere Verfahren wie Sonographie oder CT nachgewiesen. Dennoch kann, unter der Annahme, dass eine Bildgebung der Lunge bei Hinweis auf respiratorische Einschränkungen durchgeführt wurde, eine Unterschätzung von respiratorisch relevanten Pleuraergüssen in der vorliegenden Studie als minimal angenommen werden.

Auch in anderen Studien zeigten Patienten mit einem Pleuraerguss sowohl einen komplizierteren Verlauf als auch eine höhere Mortalität (Gumaste et al., 1992; Lankisch et al., 1994). In der Entwicklung des BISAP half ein Pleuraerguss bei Aufnahme in der weiteren Stratifizierung von Patienten mit einem mittleren Risiko (Wu et al., 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen daher durchaus den Ergebnissen anderer Studien.

4.2.2.3.2 Harnstoff

Ein Anstieg des BUN auf mehr als 25 mg/dl im Serum hatte in der logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der untersuchten Komplikationen. Besonders ausgeprägt war dieser auf das Organversagen. Für das Versterben zeigte er eine gute Sensitivität und eine sehr gute Spezifität. Eine größere Abweichung vom im BISAP gewählten Schwellenwert zeigte sich nur für die Intensivbehandlung. Da eine Verlegung auf Intensivstation zum Teil aufgrund subjektiver Einschätzung des Patienten durch den behandelnden Arzt stattfindet, wurde der Schwellenwert des BISAP beibehalten. Angaben über den BUN fehlten für 67 Patienten.

Ein Anstieg des BUN im Rahmen einer AP kann durch drei pathophysiologische Vorgänge erklärt werden: Eine Verringerung des intravasalen Volumens, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und eine gleichzeitig stattfindende obere GI-Blutung (Wu et al., 2011). Dementsprechend zeigte der BUN in der vorliegenden Studie einen besonders großen Einfluss auf ein Organversagen. Jedoch hatten von den 57 Patienten mit einem BUN > 25 mg/dl bei Aufnahme nur 33 ein Nierenversagen. Folglich war nur in etwa der Hälfte der Fälle ein Organversagen für die Erhöhung des BUN ursächlich.

Dies entspricht eher dem Ergebnis einer multizentrischen prospektiven Studie. Hier erwies sich eine Erhöhung des BUN bei Aufnahme als unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausmortalität. (Wu et al., 2011)

In dieser Studie wurde der BUN in Kombination mit anderen Variablen in einem Scoring-System verwendet. Dies entspricht den Ergebnissen zweier anderer Studien, in denen der BUN bei Aufnahme alleine eine eher moderate Vorhersagegenauigkeit bewies (Mounzer et al., 2012; Valverde-Lopez et al., 2017).

Abschließend betrachtet war ein Einschluss des BUN aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und im Vergleich mit anderen Studien gerechtfertigt.

4.2.2.3.4 Herzfrequenz

Eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$ bei Aufnahme hatte unter den untersuchten SIRS-Kriterien für die Mortalität die höchste Sensitivität und die zweithöchste Spezifität. In den Regressionsmodellen der untersuchten SIRS-Kriterien zeigte sie auf die Wahrscheinlichkeit für ein Organversagen einen signifikanten Einfluss. Dieser war jedoch geringer als der des SIRS. Im Gegensatz dazu zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung im Vergleich mit dem SIRS ein hochsignifikanter und höherer Einfluss. Unter den Variablen für die vorgeschlagenen Scoring-Systeme zeigte eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$ die höchste Sensitivität für die Mortalität. In den entsprechenden Regressionsmodellen hatte sie auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Organversagens und die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung einen hochsignifikanten Einfluss. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Dokumentation der Herzfrequenz in der vorliegenden Studie in binärer Kodierung erfolgte. Aus diesem Grund war eine Untersuchung mittels ROC-Kurve und eine Überprüfung des Schwellenwertes nicht möglich.

Es ist bekannt, dass die Herzfrequenz als „*Warnzeichen*“ (Whitcomb, 2006) mit der Mortalität einer AP assoziiert ist (Jacobs et al., 1977). Das Ergebnis von Singh et. al, dass die Summe der zutreffenden SIRS-Kriterien mit der Schwere der Erkrankung assoziiert ist (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Morteale, et al.,

2009), impliziert jedoch einen möglichen Informationsverlust durch die Reduktion auf ein SIRS-Kriterium, wie in den vorgeschlagenen Scoring-Systemen.

Ein Informationsverlust bestätigte sich in der vorliegenden Studie nicht. 55 der 82 Patienten mit einem SIRS hatten eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$. 11 der Patienten, die verstarben hatten eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$, jedoch nur 10 ein SIRS. Von den Patienten mit einem Organversagen hatten 26 ein SIRS und 24 eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$. Ähnliches ergab sich für eine Behandlung auf Intensivstation. 35 Patienten hatten ein SIRS und 34 eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$. Folglich hatten die meisten Patienten mit einer Komplikation sowohl ein SIRS als auch eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$.

Die statistischen Ergebnisse und der minimale Informationsverlust hinsichtlich der Komplikationen unterstützen die Bevorzugung der Herzfrequenz gegenüber des SIRS. Dies führt zur gewünschten Einfachheit der beiden vorgeschlagenen Scoring-Systeme. Eine Evaluation des Schwellenwertes mittels ROC-Kurve könnte durch die zukünftige metrische Dokumentation der Herzfrequenz gewährleistet werden. Dies könnte zu einer weiteren Verbesserung der vorgeschlagenen Scoring-Systeme führen.

4.2.3 Vorschlag eines optimierten und modifizierten Scoring-Systems

Aufgrund der bereits diskutierten Ergebnisse wurden zwei Scoring-Systeme vorgeschlagen. Hierfür wurden die Variablen ausgesucht, die sich in der statistischen Auswertung als besonders prädiktiv erwiesen. In der Auswertung kamen sowohl multivariate als auch univariate Analysen zur Anwendung. Aufgrund der geringen Mortalitätsrate konnten die Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Mortalität nur univariat untersucht werden. Dies stellt eine Einschränkung dar. Die Entscheidung für oder gegen eine Variable wurde daher unter Berücksichtigung der Ergebnisse in den logistischen Regressionsanalysen bezüglich Organversagen und Intensivaufenthalt gefällt. Zugunsten einer einfachen Anwendung der Scoring-Systeme wurde die in der logistischen Regression durchgeführte Gewichtung der einzelnen Variablen nicht übernommen. Stattdessen wurde bei Zutreffen jeder Variablen 1 Punkt vergeben. Das Ergebnis sind zwei sehr leicht anzuwendende Scoring-Systeme, die bei Erreichen der Maximalpunktzahl einen sprunghaften Anstieg der Mortalität zeigen.

Score 1 und Score 2 bewiesen in beiden Kohorten eine sehr gute diagnostische Güte für die Krankenhausmortalität und das Organversagen. Für die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung zeigten sie eine gute Vorhersagegenauigkeit.

Die großen Vorteile der beiden Scoring-Systeme liegen in ihrer Einfachheit und ihrer Objektivität. Die logistischen Voraussetzungen, wie das Vorhandensein eines Röntgen- oder Sonographiegerätes, sind auch in kleineren Krankenhäusern gewährleistet. Die Strahlenbelastung durch eine röntgenologische Bildgebung kann durch eine Pleurasonographie vermieden werden. Alle zur Erhebung notwendigen Untersuchungen können bei Aufnahme schnell und kostengünstig durchgeführt werden. Die Bestimmung der Herzfrequenz, des BUN und eine Sonographie des Abdomens sind Routineuntersuchungen bei Verdacht auf AP. Folglich entsteht dem behandelnden Arzt durch die Erhebung der Scoring-Systeme keine zusätzliche Arbeit.

Die Berücksichtigung der Altersvariable in Score 2 schien nicht zu einer Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit beizutragen. Vielmehr schien Score 1, bis auf eine Ausnahme, eine bessere diagnostische Güte zu besitzen. Dennoch zeigte sich in Kohorte 2 für Score 2 hinsichtlich der Mortalität eine bessere Vorhersagegenauigkeit. Diese Beobachtung entspricht der allgemeingültigen Regel, dass ältere Menschen häufiger sterben. Die Bedeutung des Alters als Risikofaktor bei der AP wurde bereits diskutiert. Es ist jedoch anzumerken, dass das grundsätzlich bessere Abschneiden von Score 1 den schlechten Ergebnissen des Alters in den ROC-Kurven und den logistischen Regressionsanalysen entsprach. Trotzdem stellen die Ergebnisse von Score 2 in Bezug auf die Mortalität eine Bevorzugung von Score 1 in Frage. Die begrenzte Fallzahl von nur 14 Todesfällen in Kohorte 2 und 13 Todesfällen in Kohorte 1 lässt keine endgültige Schlussfolgerung zu. Eine Vergrößerung der Evaluationskohorte und die daraus folgende Zunahme der Todesfälle wäre für eine endgültige Klärung der Entscheidung sinnvoll. Eine Validierung beider Scoring-Systeme in einer unabhängigen Kohorte könnte hier aufschlussreiche Ergebnisse liefern.

In Bezug auf alle Endpunkte schienen Score 1, Score 2, der BISAP und der APACHE II in beiden Patientengruppen dem SIRS in ihrer Vorhersagegenauigkeit überlegen. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann das SIRS als Scoring-System nicht empfohlen werden. Wie jedoch bereits diskutiert, müssen diese Ergebnisse aufgrund der möglichen Unterschätzung des Vorkommens eines SIRS in der vorliegenden Studie kritisch betrachtet werden. Der Einfluss des SIRS als prädiktiver Marker in der AP wurde bereits diskutiert. Jedoch wurde in dieser Studie bei den ROC-Kurven die Gesamtpunktzahl der SIRS-Kriterien als Scoring-System verwendet. Studien die sich mit der Gesamtpunktzahl der SIRS-Kriterien als Scoring-System beschäftigen sind selten. Nur eine Studie konnte für einen Anstieg der zutreffenden Kriterien einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen wie Tod, persistierendem Organversagen und der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung zeigen (Singh, Wu, Bollen, Repas, Maurer, Morteale, et al., 2009). Weitere Untersuchungen wären zur Klärung dieser Fragestellung notwendig.

Die vorgeschlagenen Scoring-Systeme schienen bezüglich Mortalität und Organversagen in ihrer Vorhersagegenauigkeit dem BISAP in beiden Kohorten überlegen. Hinsichtlich eines Intensivaufenthaltes schienen Score 1, Score 2 und der BISAP in ihrer Vorhersagegenauigkeit in beiden Kohorten annähernd gleichgut. Dies ist insofern herausragend, als zur Ermittlung der beiden Scoring-Systeme maximal 4 Variablen erhoben werden müssen. Für den BISAP hingegen werden, unter Berücksichtigung der SIRS-Kriterien, 10 Variablen benötigt (Cho et al., 2013). Ein Grund für die schlechteren Ergebnisse hinsichtlich eines Intensivaufenthaltes könnte sein, dass eine Verlegung auf Intensivstation eine zum Teil subjektive Entscheidung des behandelnden Arztes war. Auch wurden im Rahmen der EAGLE-Studie Patienten mit einem APACHE II ≥ 8 auf Intensivstation verlegt. Folglich sind die Ergebnisse für Organversagen und Tod durch ihre klare Definition aussagekräftiger und zur Bewertung der entwickelten Scoring-Systeme geeigneter. Bezüglich dieser beiden Endpunkte schienen Score 1 und 2 dem BISAP in beiden Kohorten überlegen. Um die Überlegenheit der entwickelten Scoring-Systeme gegenüber dem BISAP zu bestätigen wäre eine Validierung der Scoring-Systeme an einer unabhängigen Kohorte sinnvoll.

Im Vergleich mit dem APACHE II zeigte sich ein gemischtes Bild. In beiden Kohorten schien der APACHE II für das Organversagen und einen Aufenthalt auf Intensivstation eine bessere Vorhersagegenauigkeit zu besitzen. Hinsichtlich der Mortalität schien er in Kohorte 1 beiden Scoring-Systemen und in Kohorte 2 Score 2 unterlegen.

Ein Nachteil des APACHE II ist, dass für seine Erhebung Laborwerte benötigt werden, die nicht Bestandteil der klinischen Routine sind. Des Weiteren fließen umfangreiche Informationen über Vorerkrankungen und bisherige Therapien ein. (Knaus et al., 1985)

Die geforderte Vollständigkeit (Knaus et al., 1985) kann daher häufig nicht erfüllt werden. Darüber hinaus entspricht die überproportionale Wertung des Alters nicht den bereits diskutierten Ergebnissen dieser Studie (Knaus et al., 1985). Zu erwähnen ist, dass der APACHE II, im Gegensatz zu Score 1 und Score 2, für Intensivpatienten und nicht für eine spezielle Diagnose entwickelt wurde (Knaus et al., 1985; Knaus et al., 1981). Dass der APACHE II trotz seiner Ausführlichkeit (Knaus et al., 1985) in der Vorhersage von Komplikationen der AP weniger schwerfälligen Scoring-Systemen unterlegen sein kann bestätigen auch andere Studien (Mounzer et al., 2012; Papachristou et al., 2010).

Dass die Verwendung der Scoring-Systeme im klinischen Alltag hilfreich sein kann, zeigte eine Ermittlung der Mortalität in den beiden Kohorten nach der erreichten Punktzahl in Score 1 und Score 2. Score 1 zeigte in beiden Kohorten bei einer Punktzahl ≤ 1 eine Mortalität von 2,7% - 3,0%. Dies entsprach ungefähr der Gesamtmortalität in beiden Kohorten. Bei einem weiteren Anstieg der Punktzahl zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der Mortalität. Bereits mehr als jeder zehnte Patient mit 2 Punkten in Score 1 verstarb. Mit dem Erreichen der maximalen Punktzahl von 3 verstarb sogar mehr als jeder dritte Patient. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für Score 2. Ab einer Punktzahl von 3 verstarb beinahe jeder fünfte Patient. Mit einer Punktzahl von 4 jeder Dritte. Diese Ergebnisse untermauern, dass die entwickelten Scoring-Systeme dem behandelnden Arzt als Hilfestellung zur Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Intensivierung der Therapie helfen könnten. Eine Validierung der Ergebnisse anhand einer unabhängigen Kohorte könnte diese Ergebnisse bestätigen.

5. Ausblick

Die in dieser Arbeit entwickelten Scoring-Systeme für die AP sind in ihrer Zusammensetzung ein neuer Ansatz zur schnellen Prognosebestimmung von Patienten mit AP bei Aufnahme. Sie zeigten ausgezeichnete Ergebnisse in der Vorhersage von Komplikationen und hielten auch dem Vergleich mit bereits etablierten aber wesentlich aufwendigeren Scoring-Systemen stand. Einschränkend ist auf die in dieser Studie nicht erfolgte Validierung der Ergebnisse an einer unabhängigen Kohorte hinzuweisen. Auch bestanden aufgrund der niedrigen positiv-Rate einzelner Variablen Einschränkungen in der statistischen Analyse. In der Zukunft wäre eine Vergrößerung der Kohorte und die Validierung der Daten an einer unabhängigen Kohorte wünschenswert. Hierfür werden bereits weitere Daten von Patienten mit einer AP im Klinikum rechts der Isar gesammelt. Darüber hinaus wäre eine Validierung der vorgeschlagenen Scoring-Systeme und ein Vergleich mit den bereits etablierten Scoring-Systemen an Patientenkohorten aus anderen Kliniken wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Die AP ist eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Das Erkennen von Patienten mit einem hohen Risiko für Komplikationen bereits bei Aufnahme ist wichtig, da eine frühzeitige Therapie das Auftreten von Komplikationen verringern kann. Die bisher verwendeten Scoring-Systeme zur Risikostratifizierung erfüllen die Anforderung von Objektivität, Einfachheit und sehr guter Vorhersagegenauigkeit nur teilweise. Ziel der durchgeführten Studie war es, den BISAP zu untersuchen und dessen prädiktivste Variablen zu identifizieren. Auf dieser Grundlage wurden zwei neue Scoring-Systeme vorgeschlagen.

442 Patienten konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Mithilfe von logistischen Regressionsanalysen, ROC-Kurven und dem exakten Test nach Fisher wurden die Variablen des BISAP auf ihren Einfluss, ihre Vorhersagegenauigkeit und ihre Zusammenhänge mit Komplikationen und der Mortalität untersucht. Die aus den prädiktivsten Variablen vorgeschlagenen Scoring-Systeme wurden mittels ROC-Kurven in ihrer Vorhersagegenauigkeit bezüglich Organversagen, Intensivbehandlung und Mortalität mit der des BISAP, des SIRS und des APACHE II verglichen.

Durch statistische Analysen wurden 3 Risikofaktoren identifiziert: BUN > 25 mg/dl, Pleuraerguss und eine Herzfrequenz > 90/min. Diese Variablen bildeten Score 1. Für Score 2 wurde eine weitere Variable, Alter > 60 Jahre, berücksichtigt. Für jedes zutreffende Kriterium wurde ein Punkt vergeben. Beide Scoring-Systeme zeigten für alle drei Komplikationen eine gute bis sehr gute Vorhersagegenauigkeit. Im Vergleich mit anderen Scoring-Systemen schienen sie dem BISAP und dem SIRS in der diagnostischen Güte überlegen, dem deutlich aufwändigeren APACHE II für eine Intensivbehandlung und ein Organversagen unterlegen. Die Mortalität bewegte sich zwischen 0,6% - 3% bei einem zutreffenden Kriterium und 66,7% bei Zutreffen aller Kriterien.

Aufgrund des Fehlens einer Validierung können Score 1 und Score 2 lediglich als Vorschlag gewertet werden. Sie bedürfen einer Validierung in einer unabhängigen Kohorte.

7. Summary

Acute pancreatitis (AP) is a potentially life-threatening inflammatory disease of the pancreas. As an early goal-directed treatment directly influences mortality it is important to identify patients with a high risk for the development of complications on admission. Scoring systems used for this purpose often lack objectivity, simplicity and accuracy. The aim of this study was to examine the BISAP-score and detect its most predictive variables. Based on the findings two new scoring-systems were formed.

The data of 442 patients were included. Using logistic regression analysis, ROC-curves and Fisher's exact test influence, accuracy and association of the BISAP's variables with complications of AP and in-hospital mortality were determined. Out of the most predictive variables two scoring-systems were formed and their accuracy in predicting organ failure, requirement of intensive care and in-hospital mortality was compared to BISAP, SIRS and APACHE II.

With statistical analysis three variables, BUN > 25 mg/dl, a heart rate > 90/min and pleural effusion were identified as the most predictive variables of the BISAP. They formed Score 1. For Score 2 another variable, age > 60 years, was added. For each criterion one point was given. Both scoring-systems showed good to very good accuracy for organ failure, requirement of intensive care and in-hospital mortality. Compared with other scoring-systems their accuracy seemed superior to BISAP and SIRS for all three complications but slightly inferior to the far more complex APACHE II for requirement of intensive care and organ failure. In-hospital mortality ranged from 0.6% - 3.0% for patients reaching one point to 66.7% for patients reaching full marks.

As Score 1 and 2 were not validated in an independent cohort they can only be assumed as a suggestion. Further validation is necessary.

8. Anhang

8.1 Screening-Log mit APACHE II

SCREENING LOG - RECRUITMENT FORM

EAGLE

Frühzeitige Hämodynamik-gesteuerte Volumen-Therapie bei

Bitte faxen Sie dieses Formular an die II.
Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar

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

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

EINSCHLUSSKRITERIEN	JA	NEIN	AUSSCHLUSSKRITERIEN	NEIN	JA
Typischer Schmerzcharakter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzbeginn ≤ 48 Stunden vor Aufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vorbestehende Erkrankung, die ein Überleben von 3 Monaten unwahrscheinlich macht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhung der Serum-Lipase oder Amylase (≥ 3fach der Norm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fehlendes Einverständnis des Patienten oder seiner Verwandten/Betreuer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
APACHE II Score ≥ 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herzinsuffizienz ≥ NYHA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mindestens EIN Prognoseparameter für schweren Verlauf <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">JA NEIN</div> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter > 55 Jaa ○ Hkt > 44% (male) ○ Hkt > 40% (female) ○ Blutzucker > 125 mg/dl ○ CRP ≥ 10 mg/dl ○ Leukozyten ≥ 16 G/L ○ GOT > 250 U/L ○ LDH > 350 U/L ○ Kalzium < 2,0 mmol/L ○ CK > Norm ○ Balthazar Kategorie C-E ○ Akutes Organversagen 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schmerzbeginn: Schmerzintensität:	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ausschluss</div>	

Ausschluss

Andere Gründe für den Ausschluss

8. Anhang

APACHE II Score

Funktionsgrößen	Erhöhte Werte				Norm	Erniedrigte Werte				Punkte
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Rektale Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9	
Art. Mitteldruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Atemfrequenz (spontan oder beatmet)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oxygenation										
falls $FI_{O_2} \geq 0,5$: AaDO ₂	≥500	350-499	200-349		<200					
falls $FI_{O_2} < 0,5$: PO ₂					>70	61-70		55-60	<55	
Art. pH	≥7,7	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,1	
Na⁺	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	
K⁺	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5	
Kreatinin i.S. (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6			
Hkt (%)	≥60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20	
Leuko/nl	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1	
HCO₃ venöses Blut (mmol/l) (nur wenn BGA fehlt)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15	
Glasgow Coma Scale	Score = 15 minus GCS-Punkte									
Alterspunkte	Alter (Jahre)				Punkte					
	≤44				0					
	45-54				2					
	55-64				3					
	65-74				5					
	≥74				6					
Chronic Health Score*										
APACHE II Score										

***Erläuterung zum Chronic Health Score**

	JA	NEIN	Punkte
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck			
Obere GI-Blutung in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck			
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischen Koma NYHA IV			
Chronisch restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen			
Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension, Respiratorabhängigkeit			
Chronische Dialyse			
Immunsuppressive Therapie (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Radiotherapie, langfristige oder hochdosierte Steroide)			
Krankheitsbedingte Immunsuppression (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)			
Chronic Health Score			

Nicht-operierte Patienten oder nach Notfall-OP: JA 5 Punkte sonst 0 Punkte; Patienten nach Elektiv-OP: JA 2 Punkte sonst 0 Punkte

8.2 Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	<i>Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ANC	<i>Acute necrotic collection</i>
AP	<i>alkalische Phosphatase, akute Pankreatitis</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
APFC	<i>Acute Pancreatic Fluid Collection</i>
AST	<i>Aspartataminotransferase</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
BISAP	<i>Bedside Index for Severtiy in Acute Pancreatitis</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BUN	<i>Harnstoff</i>
CK	<i>Creatinkinase</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
EAGLE	<i>Early Goal-Directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis</i>
ERCP	<i>Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
FiO ₂	<i>Inspiratorische Sauerstoffkonzentration</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat Transaminase</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
HAPS	<i>Harmless Acute Pancreatitis Score</i>
HCO ₃	<i>Bikarbonat</i>
Hkt	<i>Hämatokrit</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMS	<i>Impaired mental Status</i>
K ⁺	<i>Kalium</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LDH	<i>Laktatdehydrogenase</i>
MCV	<i>Mean corpuscular Volume</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
Na ⁺	<i>Natrium</i>
NFkB	<i>Nuclear factor-k B</i>
ÖGD	<i>Ösophagoduodenogastroskopie</i>
PaCO ₂	<i>arterieller Kohlendioxidpartialdruck</i>
PaO ₂	<i>arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
SAP	<i>Systemanalyse und Programmentwicklung, Schwere akute Pankreatitis</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>

USA *Vereinigte Staaten von Amerika*

WON *Walled-off necrosis*

γ -GT *Gamma-Glutamyltransferase*

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis nach Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013)	6
Tabelle 2. Modifiziertes Marshall-Scoring-System (Banks et al., 2013)	9
Tabelle 3. Häufige Scoring-Systeme, Parameteranzahl und Erhebungszeitraum	14
Tabelle 4. SIRS Kriterien (Bone et al., 1992).....	16
Tabelle 5. BISAP (Wu et al., 2008).....	17
Tabelle 6. Retrospektiv dokumentierte Laborparameter	24
Tabelle 7. APACHE II (Knaus et al., 1985).....	25
Tabelle 8. BISAP (Wu et al., 2008).....	25
Tabelle 9. SIRS Kriterien nach ACCP/SCCM (Bone et al., 1992).....	26
Tabelle 10. Ranson-Kriterien (Ranson, Pasternack, 1977).....	26
Tabelle 11. Verteilung von Größe, Gewicht und BMI.....	29
Tabelle 12. Häufigkeiten der SIRS-Kriterien (Bone et al., 1992), N=441	33
Tabelle 13. Erreichte Punktzahl im BISAP	34
Tabelle 14. Absolute und relative Häufigkeiten der BISAP-Kriterien (Wu et al., 2008)	34
Tabelle 15. Verteilung der Laborparameter	35
Tabelle 16. Wichtige Charakteristika	36
Tabelle 17. Diagnostische Güte und Schwellenwert der Altersvariable	37
Tabelle 18. Diagnostische Güte und Schwellenwert des BUN.....	37
Tabelle 19. Zusammenhang zwischen Komplikationen, Pleuraerguss, IMS und SIRS.....	38
Tabelle 20. Sensitivität und Spezifität der einzelnen Kriterien für das Versterben	39
Tabelle 21. Prognostische Faktoren für ein Organversagen.....	39
Tabelle 22. Prognostische Faktoren für eine Intensivbehandlung	40
Tabelle 23. Sensitivität und Spezifität der prognostischen Faktoren mittels Vierfeldertafel	41
Tabelle 24. Prognostische Faktoren für einen Intensivaufenthalt	42
Tabelle 25. Prognostische Faktoren für eine Organversagen.....	42
Tabelle 26. Score 1 und Score 2	43
Tabelle 27. Score 1 und 2 sind den etablierten Scoring-Systemen überlegen	44

Tabelle 28. Score 1 zeigt die gleiche Vorhersagegenauigkeit wie der BISAP .	45
Tabelle 29. Score 1 und 2 zeigen eine höhere diagnostische Güte als BISAP und SIRS	45
Tabelle 30. Diagnostische Güte der Scoring-Systeme in Kohorte 2	46
Tabelle 31. Diagnostische Güte für einen Intensivaufenthalt in Kohorte 2.....	46
Tabelle 32. Diagnostische Güte für ein Organversagen in Kohorte 2	47
Tabelle 33. Mortalität in den beiden Kohorten nach Punktzahl	48

8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Ätiologie der AP in Kohorte 1 (N=442); ERCP = endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie.....	30
Abbildung 2. Relative und absolute Häufigkeiten der Entlassungsmodalitäten (N=442)	31
Abbildung 3. Gründe für eine Wiederaufnahme.....	31
Abbildung 4. Absolute Häufigkeiten der verschiedenen Interventionen; ERCP = endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie.....	32
Abbildung 5. Organversagen und Kombinationen	33
Abbildung 6. Überblick über Odds-Ratios in Bezug auf die jeweiligen Komplikationen; Der Einfluss der Leukozyten auf einen Intensivaufenthalt war nicht signifikant ($p=,081$)	40
Abbildung 7. Vergleich der Odds-Ratios in Bezug auf die einzelnen Komplikationen.....	43
Abbildung 8. Mortalität nach Punktzahl in Score 1 in beiden Kohorten	48
Abbildung 9. Mortalität nach Punktzahl in Score 2 in beiden Kohorten	49

8.5. Literaturverzeichnis

- Agarwal, S., George, J., Padhan, R. K., Vadiraja, P. K., Behera, S., Hasan, A., Dhingra, R., Shalimar, & Garg, P.K. (2016). Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years. *Pancreatology*, 16(2), 194-199. doi:10.1016/j.pan.2016.01.012
- Al-Omran, M., Albalawi, Z. H., Tashkandi, M. F., & Al-Ansary, L. A. (2010). Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(1), Cd002837. doi:10.1002/14651858.CD002837.pub2
- Algül, H., Weber, A., Huber, W., & Schmid, R. M. (2015). Acute Pancreatitis. In D. K. Podolsky, M. Camilleri, J. G. Fitz, A. N. Kalloo, F. Shanahan, & T. C. Wang (Eds.), *Yamada's Textbook of Gastroenterology* (6 ed., pp. 1653-1691). Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.
- Andersson, R., Andersson, B., Haraldsen, P., Drewsen, G., & Eckerwall, G. (2004). Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 39(9), 891-894. doi:10.1080/00365520410007061
- Appelros, S., & Borgstrom, A. (1999). Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *The British journal of surgery*, 86(4), 465-470. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01049.x
- Apte, M. V., Pirola, R. C., & Wilson, J. S. (2010). Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(12), 1816-1826. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x
- Apte, M. V., Wilson, J. S., Korsten, M. A., McCaughan, G. W., Haber, P. S., & Pirola, R. C. (1995). Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*, 36(2), 287-293. doi:10.1136/gut.36.2.287
- Balthazar, E. J., Ranson, J. H., Naidich, D. P., Megibow, A. J., Caccavale, R., & Cooper, M. M. (1985). Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*, 156(3), 767-772. doi:10.1148/radiology.156.3.4023241
- Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., & Ranson, J. H. (1990). Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 174(2), 331-336. doi:10.1148/radiology.174.2.2296641
- Banks, P. A. (2016). Acute Pancreatitis: Landmark Studies, Management Decisions, and the Future. *Pancreas*, 45(5), 633-640. doi:10.1097/mpa.0000000000000632
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G.G., & Vege, S.S. (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
- Beger, H. G., Bittner, R., Block, S., & Buchler, M. (1986). Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*, 91(2), 433-438. doi:10.1016/0016-5085(86)90579-2
- Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Boermeester, M. A., Nieuwenhuijs, V. B., van Goor, H., Dejong, C. H., Schaapherder, A.F., & Gooszen, H.G. (2009). Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, 96(3), 267-273. doi:10.1002/bjs.6447
- Bialek, R., Willemer, S., Arnold, R., & Adler, G. (1991). Evidence of intracellular activation of serine proteases in acute cerulein-induced pancreatitis in rats. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 26(2), 190-196. doi:10.3109/00365529109025030
- Bollen, T. L., Singh, V. K., Maurer, R., Repas, K., van Es, H. W., Banks, P. A., & Morteale, K.J. (2012). A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 107(4), 612-619. doi:10.1038/ajg.2011.438

8. Anhang

- Bollen, T. L., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., van Leeuwen, M. S., Horvath, K. D., Freeny, P. C., & Gooszen, H. G. (2008). The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *The British journal of surgery*, *95*(1), 6-21. doi:10.1002/bjs.6010
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R.M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, *101*(6), 1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
- Bradley, E. L., 3rd. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *128*(5), 586-590. doi:10.1001/archsurg.1993.01420170122019
- Brown, A., James-Stevenson, T., Dyson, T., & Grunckenmeier, D. (2007). The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, *41*(9), 855-858. doi:10.1097/01.mcg.0000248005.73075.e4
- Brown, A., Orav, J., & Banks, P. A. (2000). Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, *20*(4), 367-372. doi:10.1097/00006676-200005000-00005
- Buter, A., Imrie, C. W., Carter, C. R., Evans, S., & McKay, C. J. (2002). Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, *89*(3), 298-302. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x
- Caro, L. G., & Palade, G. E. (1964). PROTEIN SYNTHESIS, STORAGE, AND DISCHARGE IN THE PANCREATIC EXOCRINE CELL. AN AUTORADIOGRAPHIC STUDY. *The Journal of cell biology*, *20*, 473-495. doi:10.1083/jcb.20.3.473
- Chandra, S., Murali, A., Bansal, R., Agarwal, D., & Holm, A. (2017). The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a systematic review of prospective studies to determine predictive performance. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, *7*(4), 208-213. doi:10.1080/20009666.2017.1361292
- Chen, X., Ji, B., Han, B., Ernst, S. A., Simeone, D., & Logsdon, C. D. (2002). NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*, *122*(2), 448-457. doi:10.1053/gast.2002.31060
- Chiari, H. (1896). Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Zeitschrift für Heilkunde*, *17*, 69-96.
- Cho, Y. S., Kim, H. K., Jang, E. C., Yeom, J. O., Kim, S. Y., Yu, J. Y., Kim, Y. J., Do, K. R., Kim, S. S., & Chae, H. S. (2013). Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*, *42*(3), 483-487. doi:10.1097/MPA.0b013e318267c879
- Corfield, A. P., Cooper, M. J., & Williamson, R. C. (1985). Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*, *26*(7), 724-729. doi:10.1136/gut.26.7.724
- Corfield, A. P., Cooper, M. J., Williamson, R. C., Mayer, A. D., McMahon, M. J., Dickson, A. P., Shearer, M. J., & Imrie, C. W. (1985). Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*, *2*(8452), 403-407. doi:10.1016/s0140-6736(85)92733-3
- Criddle, D. N., Raraty, M. G., Neoptolemos, J. P., Tepikin, A. V., Petersen, O. H., & Sutton, R. (2004). Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(29), 10738-10743. doi:10.1073/pnas.0403431101
- Dauphine, C., Kovar, J., Stabile, B. E., Haukoos, J. S., & de Virgilio, C. (2004). Identification of admission values predictive of complicated acute alcoholic pancreatitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *139*(9), 978-982. doi:10.1001/archsurg.139.9.978
- Dawra, R., Sah, R. P., Dudeja, V., Rishi, L., Talukdar, R., Garg, P., & Saluja, A. K. (2011). Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation

- in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 141(6), 2210-2217.e2212. doi:10.1053/j.gastro.2011.08.033
- Dellinger, E. P., Tellado, J. M., Soto, N. E., Ashley, S. W., Barie, P. S., Dugernier, T., Imrie, C. W., Johnson, C. D., Knaebel, H. P., Laterre, P. F., Maravi-Poma, E., Kissler, J. J., Sanchez-Garcia, M., & Utzolino, S. (2007). Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of surgery*, 245(5), 674-683. doi:10.1097/01.sla.0000250414.09255.84
- Gaisano, H. Y., Lutz, M. P., Leser, J., Sheu, L., Lynch, G., Tang, L., Tamori, Y., Trimble, W. S., & Salapatek, A. M. (2001). Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface, redirecting apical exocytosis to the basal membrane. *The Journal of clinical investigation*, 108(11), 1597-1611. doi:10.1172/jci9110
- Gaiser, S., Ahler, A., Gundling, F., Kruse, M. L., Savkovic, V., Selig, L., Teich, N., Tomasini, R., Dagorn, J. C., Mossner, J., Keim, V., & Bodeker, H. (2005). Expression of mutated cationic trypsinogen reduces cellular viability in AR4-2J cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 334(2), 721-728. doi:10.1016/j.bbrc.2005.06.148
- Gardner, T. B., Vege, S. S., Chari, S. T., Pearson, R. K., Clain, J. E., Topazian, M. D., Levy, M. J., & Petersen, B. T. (2008). The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 8(3), 265-270. doi:10.1159/000134274
- Gukovsky, I., Pandol, S. J., Mareninova, O. A., Shalbueva, N., Jia, W., & Gukovskaya, A. S. (2012). Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27 Suppl 2, 27-32. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07004.x
- Gullo, L., Migliori, M., Olah, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P., & Beger, H. (2002). Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*, 24(3), 223-227. doi:10.1097/00006676-200204000-00003
- Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P., & Beger, H. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*, 97(8), 1959-1962. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x
- Gumaste, V., Singh, V., & Dave, P. (1992). Significance of pleural effusion in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 87(7), 871-874.
- Gunjaca, I., Zunic, J., Gunjaca, M., & Kovac, Z. (2012). Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity. *Inflammation*, 35(2), 758-763. doi:10.1007/s10753-011-9371-z
- Halvorsen, F. A., & Ritland, S. (1996). Acute pancreatitis in Buskerud County, Norway. Incidence and etiology. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 31(4), 411-414. doi:10.3109/00365529609006419
- Heath, D. I., Cruickshank, A., Gudgeon, M., Jehanli, A., Shenkin, A., & Imrie, C. W. (1993). Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut*, 34(1), 41-45. doi:10.1136/gut.34.1.41
- Hofbauer, B., Saluja, A. K., Lerch, M. M., Bhagat, L., Bhatia, M., Lee, H. S., Frossard, J. L., Adler, G., & Steer, M. L. (1998). Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *The American journal of physiology*, 275(2 Pt 1), G352-362. doi:10.1152/ajpgi.1998.275.2.G352
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., & Schmid, R. M. (2008). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Critical care medicine*, 36(8), 2348-2354. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809928

8. Anhang

- Isenmann, R., Runzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., Maier, L., Malfertheiner, P., Goebell, H., & Beger, H. G. (2004). Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*, *126*(4), 997-1004. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.050
- Jaakkola, M., & Nordback, I. (1993). Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*, *34*(9), 1255-1260. doi:10.1136/gut.34.9.1255
- Jacobs, M. L., Daggett, W. M., Civette, J. M., Vasu, M. A., Lawson, D. W., Warshaw, A. L., Nardi, G. L., & Bartlett, M. K. (1977). Acute pancreatitis: analysis of factors influencing survival. *Annals of surgery*, *185*(1), 43-51. doi:10.1097/0000658-197701000-00007
- Ji, B., Gaiser, S., Chen, X., Ernst, S. A., & Logsdon, C. D. (2009). Intracellular trypsin induces pancreatic acinar cell death but not NF-kappaB activation. *The Journal of biological chemistry*, *284*(26), 17488-17498. doi:10.1074/jbc.M109.005520
- Johnson, C. D., & Abu-Hilal, M. (2004). Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*, *53*(9), 1340-1344. doi:10.1136/gut.2004.039883
- Kadiyala, V., Suleiman, S. L., McNabb-Baltar, J., Wu, B. U., Banks, P. A., & Singh, V. K. (2016). The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? *Pancreas*, *45*(4), 510-515. doi:10.1097/mpa.0000000000000477
- Kim, J. Y., Kim, K. H., Lee, J. A., Namkung, W., Sun, A. Q., Ananthanarayanan, M., Suchy, F. J., Shin, D. M., Muallem, S., & Lee, M. G. (2002). Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, *122*(7), 1941-1953. doi:10.1053/gast.2002.33617
- Knaus, W. A. (2002). APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *137*(1), 37-41. doi:10.1001/archsurg.137.1.37
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, *13*(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine*, *9*(8), 591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008
- Knoefel, W. T., Kollias, N., Warshaw, A. L., Waldner, H., Nishioka, N. S., & Rattner, D. W. (1994). Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat. *Surgery*, *116*(5), 904-913.
- Krishna, S. G., Kamboj, A. K., Hart, P. A., Hinton, A., & Conwell, D. L. (2017). The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, *46*(4), 482-488. doi:10.1097/mpa.0000000000000783
- Kusske, A. M., Rongione, A. J., & Reber, H. A. (1996). Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*, *110*(2), 639-642. doi:10.1053/gast.1996.v110.agast960639
- Kwong, W. T., Ondrejškova, A., & Vege, S. S. (2016). Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify. *Pancreatology*, *16*(6), 940-945. doi:10.1016/j.pan.2016.08.001
- Lankisch, P. G., Apte, M., & Banks, P. A. (2015). Acute pancreatitis. *The Lancet*, *386*(9988), 85-96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8
- Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2002). Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology*, *2*(5), 469-477. doi:10.1159/000064713
- Lankisch, P. G., Breuer, N., Bruns, A., Weber-Dany, B., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2009). Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *The*

- American journal of gastroenterology*, 104(11), 2797-2805; quiz 2806. doi:10.1038/ajg.2009.405
- Lankisch, P. G., Burchard-Reckert, S., Petersen, M., Lehnick, D., Schirren, C. A., Stockmann, F., & Kohler, H. (1996). Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas*, 13(4), 344-349. doi:10.1097/00006676-199611000-00003
- Lankisch, P. G., Droge, M., & Becher, R. (1994). Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 89(10), 1849-1851.
- Lankisch, P. G., Warnecke, B., Bruns, D., Werner, H. M., Grossmann, F., Struckmann, K., Brinkmann, G., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2002). The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*, 24(3), 217-222. doi:10.1097/00006676-200204000-00002
- Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2009). The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(6), 702-705; quiz 607. doi:10.1016/j.cgh.2009.02.020
- Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2009). Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis. *Journal of internal medicine*, 265(2), 299-301. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02004.x
- Larvin, M., & McMahon, M. J. (1989). APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 2(8656), 201-205. doi:10.1016/s0140-6736(89)90381-4
- Lenhart, D. K., & Balthazar, E. J. (2008). MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR. American journal of roentgenology*, 190(3), 643-649. doi:10.2214/ajr.07.2761
- Lerch, M. M., & Aghdassi, A. A. (2010). The role of bile acids in gallstone-induced pancreatitis. *Gastroenterology*, 138(2), 429-433. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.012
- Lerch, M. M., & Gorelick, F. S. (2000). Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *The Medical clinics of North America*, 84(3), 549-563, viii. doi:10.1016/s0025-7125(05)70239-x
- Leser, H. G., Gross, V., Scheibenbogen, C., Heinisch, A., Salm, R., Lausen, M., Ruckauer, K., Andreesen, R., Farthmann, E. H., & Scholmerich, J. (1991). Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 101(3), 782-785. doi:10.1016/0016-5085(91)90539-w
- Lytras, D., Manes, K., Triantopoulou, C., Paraskeva, C., Delis, S., Avgerinos, C., & Dervenis, C. (2008). Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*, 36(3), 249-254. doi:10.1097/MPA.0b013e31815acb2c
- Mareninova, O. A., Hermann, K., French, S. W., O'Konski, M. S., Pandol, S. J., Webster, P., Erickson, A. H., Katunuma, N., Gorelick, F. S., Gukovsky, I., & Gukovskaya, A. S. (2009). Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3340-3355. doi:10.1172/jci38674
- Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., & Sibbald, W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*, 23(10), 1638-1652. doi:10.1097/00003246-199510000-00007
- McMahon, M. J., Playforth, M. J., & Pickford, I. R. (1980). A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, 67(1), 22-25. doi:10.1002/bjs.1800670107
- Mofidi, R., Duff, M. D., Wigmore, S. J., Madhavan, K. K., Garden, O. J., & Parks, R. W. (2006). Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan

- dysfunction and death in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, 93(6), 738-744. doi:10.1002/bjs.5290
- Mounzer, R., Langmead, C. J., Wu, B. U., Evans, A. C., Bishehsari, F., Muddana, V., Singh, V. K., Slivka, A., Whitcomb, D. C., Yadav, D., Banks, B. A., & Papachristou, G. I. (2012). Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 142(7), 1476-1482; quiz e1415-1476. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.005
- Mourad, M. M., Evans, R., Kalidindi, V., Navaratnam, R., Dvorkin, L., & Bramhall, S. R. (2017). Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 99(2), 107-112. doi:10.1308/rcsann.2016.0355
- Muili, K. A., Wang, D., Orabi, A. I., Sarwar, S., Luo, Y., Javed, T. A., Eisses, J. F., Mahmood, S. M., Jin, S., Singh, V. P., Ananthanarayanan, M., Perides, G., Williams, J. A., Molkenstin, J. D., & Husain, S. Z. (2013). Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. *The Journal of biological chemistry*, 288(1), 570-580. doi:10.1074/jbc.M112.428896
- Norman, J., Franz, M., Messina, J., Riker, A., Fabri, P. J., Rosemurgy, A. S., & Gower, W. R., Jr. (1995). Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis. *Surgery*, 117(6), 648-655. doi:10.1016/s0039-6060(95)80008-5
- Papachristou, G. I., Muddana, V., Yadav, D., O'Connell, M., Sanders, M. K., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2010). Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 105(2), 435-441; quiz 442. doi:10.1038/ajg.2009.622
- Peery, A. F., Crockett, S. D., Barritt, A. S., Dellon, E. S., Eluri, S., Gangarosa, L. M., Jensen, E. T., Lund J. L., Pasricha, S., Runge, T., Schmidt, M., Shaheen, M. J., & Sandler, R. S. (2015). Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*, 149(7), 1731-1741.e1733. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.045
- Perez, A., Whang, E. E., Brooks, D. C., Moore, F. D., Jr., Hughes, M. D., Sica, G. T., Zinner, M. J., Ashley, S. W., & Banks, P. A. (2002). Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*, 25(3), 229-233. doi:10.1097/00006676-200210000-00003
- Perides, G., Laukkanen, J. M., Vassileva, G., & Steer, M. L. (2010). Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology*, 138(2), 715-725. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.052
- Petrov, M. S., Shanbhag, S., Chakraborty, M., Phillips, A. R., & Windsor, J. A. (2010). Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 139(3), 813-820. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.010
- Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schuster, T., Lippl, F., Saugel, B., & Schmid, R. M. (2011). Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(11), 995-1000.e1003. doi:10.1016/j.cgh.2011.06.016
- Powell, J. T., & Sweeting, M. J. (2015). Retrospective Studies. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 50(5), 675. doi:10.1016/j.ejvs.2015.07.005
- Rakonczay, Z., Jr., Hegyi, P., Takacs, T., McCarroll, J., & Saluja, A. K. (2008). The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*, 57(2), 259-267. doi:10.1136/gut.2007.124115
- Ranson, J. H., & Pasternack, B. S. (1977). Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *The Journal of surgical research*, 22(2), 79-91. doi:10.1016/0022-4804(77)90045-2

8. Anhang

- Rassow, J. (2016). Ernährung und Verdauung. In J. Rassow, R. Deutzmann, K. Hauser, & R. Netzker (Eds.), *Duale Reihe Biochemie* (4 ed., pp. 198-208). Stuttgart: Thieme.
- Sah, R. P., Dawra, R. K., & Saluja, A. K. (2013). New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*, 29(5), 523-530. doi:10.1097/MOG.0b013e328363e399
- Sah, R. P., & Saluja, A. (2011). Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Current opinion in gastroenterology*, 27(5), 444-451. doi:10.1097/MOG.0b013e328349e346
- Saluja, A., Liddle, R., Besselink, M., Van Santvoort, H., Freeman, M., Gardner, T., Mayerle, J., Vege, S. S., & Werner, J. (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 13(4 Suppl 2), e1-15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
- Saluja, A., Saluja, M., Villa, A., Leli, U., Rutledge, P., Meldolesi, J., & Steer, M. (1989). Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *The Journal of clinical investigation*, 84(4), 1260-1266. doi:10.1172/jci114293
- Scheele, G., Adler, G., & Kern, H. (1987). Exocytosis occurs at the lateral plasma membrane of the pancreatic acinar cell during supramaximal secretagogue stimulation. *Gastroenterology*, 92(2), 345-353. doi:10.1016/0016-5085(87)90127-2
- Schmidt, H., & Creutzfeldt, W. (1969). The possible role of phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 4(1), 39-48. doi:10.3109/00365526909180149
- Shalbuva, N., Mareninova, O. A., Gerloff, A., Yuan, J., Waldron, R. T., Pandol, S. J., & Gukovskaya, A. S. (2013). Effects of oxidative alcohol metabolism on the mitochondrial permeability transition pore and necrosis in a mouse model of alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(2), 437-446.e436. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.037
- Singh, V. K., Bollen, T. L., Wu, B. U., Repas, K., Maurer, R., Yu, S., Morteale, K. J., Conwell, D. L., & Banks, P. A. (2011). An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(12), 1098-1103. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.026
- Singh, V. K., Wu, B. U., Bollen, T. L., Repas, K., Maurer, R., Johannes, R. S., Morteale, K. J., Conwell, D. L., & Banks, P. A. (2009). A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 104(4), 966-971. doi:10.1038/ajg.2009.28
- Singh, V. K., Wu, B. U., Bollen, T. L., Repas, K., Maurer, R., Morteale, K. J., & Banks, P. A. (2009). Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11), 1247-1251. doi:10.1016/j.cgh.2009.08.012
- Singla, A., Simons, J., Li, Y., Csikesz, N. G., Ng, S. C., Tseng, J. F., & Shah, S. A. (2009). Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 137(6), 1995-2001. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.056
- Spanier, B. W., Nio, Y., van der Hulst, R. W., Tuijnman, H. A., Dijkgraaf, M. G., & Bruno, M. J. (2010). Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology*, 10(2-3), 222-228. doi:10.1159/000243731
- Sternby, H., Hartman, H., Johansen, D., Thorlacius, H., & Regner, S. (2017). IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology*, 17(4), 550-554. doi:10.1016/j.pan.2017.05.392
- Straub, S. V., Giovannucci, D. R., & Yule, D. I. (2000). Calcium wave propagation in pancreatic acinar cells: functional interaction of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, ryanodine

- receptors, and mitochondria. *The Journal of general physiology*, 116(4), 547-560. doi:10.1085/jgp.116.4.547
- Sureka, B., Bansal, K., Patidar, Y., & Arora, A. (2016). Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterology report*, 4(1), 16-23. doi:10.1093/gastro/gov036
- Tabak, Y. P., Johannes, R. S., & Silber, J. H. (2007). Using automated clinical data for risk adjustment: development and validation of six disease-specific mortality predictive models for pay-for-performance. *Medical care*, 45(8), 789-805. doi:10.1097/MLR.0b013e31803d3b41
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., & Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 108(9), 1400-1415; 1416. doi:10.1038/ajg.2013.218
- Ukai, T., Shikata, S., Inoue, M., Noguchi, Y., Igarashi, H., Isaji, S., Mayumi, T., Yoshida, M., & Takemura, Y. C. (2015). Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 22(4), 316-321. doi:10.1002/jhbp.221
- Valverde-Lopez, F., Matas-Cobos, A. M., Alegria-Motte, C., Jimenez-Rosales, R., Ubeda-Munoz, M., & Redondo-Cerezo, E. (2017). BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(9), 1649-1656. doi:10.1111/jgh.13763
- Vege, S. S., Gardner, T. B., Chari, S. T., Munukuti, P., Pearson, R. K., Clain, J. E., Petersen, B. T., Baron, T. H., Farnell, M. B., & Sarr, M. G. (2009). Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *The American journal of gastroenterology*, 104(3), 710-715. doi:10.1038/ajg.2008.77
- Viedma, J. A., Perez-Mateo, M., Dominguez, J. E., & Carballo, F. (1992). Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*, 33(9), 1264-1267. doi:10.1136/gut.33.9.1264
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707-710. doi:10.1007/bf01709751
- Warndorf, M. G., Kurtzman, J. T., Bartel, M. J., Cox, M., Mackenzie, T., Robinson, S., Burchard, P. R., Gordon, S. R., & Gardner, T. B. (2011). Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(8), 705-709. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.032
- Weitz, G., Woitalla, J., Wellhoner, P., Schmidt, K., Buning, J., & Fellermann, K. (2015). Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP : Journal of the pancreas*, 16(2), 171-175. doi:10.6092/1590-8577/2959
- Whitcomb, D. C. (2006). Clinical practice. Acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*, 354(20), 2142-2150. doi:10.1056/NEJMcp054958
- Wilson, C., Heath, D. I., & Imrie, C. W. (1990). Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *The British journal of surgery*, 77(11), 1260-1264. doi:10.1002/bjs.1800771120
- Wittau, M., Mayer, B., Scheele, J., Henne-Bruns, D., Dellinger, E. P., & Isenmann, R. (2011). Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(3), 261-270. doi:10.3109/00365521.2010.531486
- Wu, B. U., Bakker, O. J., Papachristou, G. I., Besselink, M. G., Repas, K., van Santvoort, H. C., Muddana, V., Singh, V. K., Whitcomb, D. C., Gooszen, H. G., & Banks, P. A. (2011). Blood

8. Anhang

- urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*, 171(7), 669-676. doi:10.1001/archinternmed.2011.126
- Wu, B. U., & Banks, P. A. (2013). Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(6), 1272-1281. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.075
- Wu, B. U., Batech, M., Quezada, M., Lew, D., Fujikawa, K., Kung, J., Jamil, L. H., Chen, W., Afghani, E., Reicher, S., Buxbaum, J., & Pandol, S. J. (2017). Dynamic Measurement of Disease Activity in Acute Pancreatitis: The Pancreatitis Activity Scoring System. *The American journal of gastroenterology*, 112(7), 1144-1152. doi:10.1038/ajg.2017.114
- Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Conwell, D. L., & Banks, P. A. (2009). Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 137(1), 129-135. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.056
- Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L., & Banks, P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 57(12), 1698-1703. doi:10.1136/gut.2008.152702
- Yadav, D., O'Connell, M., & Papachristou, G. I. (2012). Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 107(7), 1096-1103. doi:10.1038/ajg.2012.126
- Yokoe, M., Takada, T., Mayumi, T., Yoshida, M., Isaji, S., Wada, K., Itoi, T., Sata, N., Gabata, T., Igarashi, H., Kataoka, K., Hirota, M., Kadoya, M., Kitamura, N., Kimura, J., Kiriya, S., Shirai, K., Hattori, T., Takeda, K., Takeyama, Y., Hirota, M., Sekimoto, M., Shikata, S., Arata, S., & Hirata, K. (2015). Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 22(6), 405-432. doi:10.1002/jhbp.259
- Zhang, H., Neuhofer, P., Song, L., Rabe, B., Lesina, M., Kurkowski, M. U., Treiber, M., Wartmann, T., Regner, S., Thorlacijs, H., Saur, D., Weirich, G., Yoshimura, A., Halangk, W., Mizgerd, J. P., Schmid, R. M., Rose-John, S., & Algul, H. (2013). IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 1019-1031. doi:10.1172/jci64931

8.6. Vorveröffentlichungen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits vor Publikation der Dissertation in Form von Poster- und Kurzvorträgen veröffentlicht.

Art der Vorveröffentlichung: Postervortrag

Titel: Prediction of outcome in severe acute pancreatitis: a prospective comparison of the BISAP-, APACHE-II- and Ranson-Score with the "quick-BISAP-score"

Autor(en): S. Hage, J. Höllthaler, S. Mair, V. Phillip, A. Beitz, T. Lahmer, R. Schmid, W. Huber

Kongress: "LIVES 2018", 31. Jahrestagung der European society of intensive care medicine, 20. – 24. Oktober 2018, Paris, Frankreich

Tag der Veröffentlichung: 22.10.2018

Referenz: Intensive Care Medicine Experimental 2018,6(Suppl 2):0104

Art der Vorveröffentlichung: Kurzvortrag

Titel: Prognose der akuten Pankreatitis: Ein prospektiver Vergleich von APACHE II-, BISAP-Score und SIRS mit dem „QuickBISAP“-Score

Autor(en): Hage S, Phillip V, Beitz A, Lahmer T, Rasch S, Huber W

Kongress: „Vizeralmedizin 2018“, 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit Sektion Endoskopie und 12. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 12. – 15. September 2018, München

Tag der Veröffentlichung: 14.09.2018

DOI: 10.1055/s-0038-1668770

8.7 Danksagung

Herrn Professor Wolfgang Huber danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Seine Unterstützung und sein Beitrag an fachlichem Wissen haben maßgeblich zum Erfolg dieses Promotionsthemas beigetragen.

Herrn Professor Hana Algül danke ich für die Übernahme des Mentorats im Rahmen des Promotionsprogrammes.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Team des Studiensekretariates Intensivmedizin der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar München für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung. Hierbei sind insbesondere die „study nurses“ und Studienärzte hervorzuheben, die immer ein offenes Ohr für Fragen bezüglich der Datenerhebung hatten.

Mein besonderer Dank gilt auch dem Team des statistischen Kolloquiums des Instituts für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München. Hier habe ich große Hilfe bei statistischen Fragestellungen erfahren.