

**II. Medizinische Klinik
der Technischen
Universität München (TUM)
Klinikum rechts der Isar**
(Prof. Dr. Roland M. Schmid)

Vergleich von Scoring Systemen, Prädiktoren und Kosten der akuten
Pankreatitis

Sarina Ann-Baju Ricarda Nadine Roos

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 15.02.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2017
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Diagnostik und Therapie der biliären Pankreatitis	7
1.2 Verlaufsformen der akuten Pankreatitis	9
1.3 Scoring Systeme	12
1.3.1 APACHE-II-Score	12
1.3.2 Ranson Kriterien	14
1.3.3 BISAP Score	15
1.4 Prognostische Kriterien für eine schwere Pankreatitis	16
1.4.1 Hämatokrit	16
1.4.2 Blutzucker	16
1.4.3 CRP	16
1.4.4 Harnstoff	17
1.4.5 Kalzium	17
1.4.6 BMI	17
1.4.7 Alter	18
1.4.8 Prognostisch ungünstige klinische Zeichen	18
1.5 Fragestellung	19
2. Methoden	20
2.1 Studienart/ EAGLE Studie	20
2.2 Population	24
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Retrospektive Daten	25
2.4.1 Datenbankgliederung	25
2.4.2 Datenskalisierung	25
2.4.2.1 Patientencharakteristika	25
2.4.2.2 EAGLE Studie Screening Fragebogen	26
2.4.2.3 Laborparameter	27
2.4.2.4 Apparative Diagnostik und Intervention	27

Inhaltsverzeichnis

2.4.2.5 Scoring Systeme	28
2.4.2.6 Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar	29
2.4.2.7 Verlauf und Kosten	30
2.5 Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Deskriptive Auswertung	33
3.1.1 Patientencharakteristika	33
3.1.1.1 Ätiologie	33
3.1.2 Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar	34
3.1.3 Liegedauer, Verlauf und Kosten	36
3.1.4 Laborchemische Diagnostik	39
3.2 Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test	41
3.2.1 Alter und BMI	41
3.2.1.1 Genese	41
3.2.1.2 Organversagen, Intensivstation und Tod	42
3.2.2 Laborparameter	43
3.2.2.1 Genese	43
3.2.2.2 Organversagen	44
3.2.2.3 Aufnahme auf Intensivstation	45
3.2.2.4 Exitus Letalis	46
3.2.3 Scoring Systeme	47
3.2.3.1 Genese	47
3.2.3.2 Organversagen	48
3.2.3.3 Aufnahme auf Intensivstation	50
3.2.3.4 Exitus Letalis	51
3.2.4 Kosten und Liegedauer	53
3.2.4.1 Genese	53
3.2.4.2 Organversagen	54
3.2.4.3 Aufnahme auf eine Intensivstation	54
3.2.4.4 Exitus Letalis	55

3.3 Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker	56
3.3.1 DRG Entgelt und Liegedauer	56
3.3.1.1 Korrelation	56
3.3.1.2 Lineare multiple Regression	57
3.3.2 Intensivstation und Exitus letalis	58
3.3.2.1 Korrelation	58
3.3.2.2 Multiple binäre Regression	60
4. Diskussion	62
4.1 Diskussion der Methoden	63
4.2 Diskussion der Ergebnisse	64
4.2.1. Diskussion Patientencharakteristika und Laufwege	64
4.2.2 Diskussion von Liegedauer und Verlauf	66
4.2.3 DRG Entgelt	66
4.2.4 Laborparameter	68
4.2.5. Scoring-Systeme	70
4.2.5.1. Apache II Score	70
4.2.5.2. Ranson Kriterien	71
4.2.5.3. BISAP Score	72
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis	77
7. Abkürzungsverzeichnis	85

1. Einleitung

Die akute Pankreatitis, eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, kann sich aufgrund von Komplikationen, zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild entwickeln.

Pathophysiologisch wird der akut entzündliche Prozess des Pankreas in drei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung von Trypsin innerhalb der Acinuszellen des Pankreas (60). Diese Aktivierung führt zu einer Ausschüttung von Verdauungsenzymen des Pankreas, welche eine enzymvermittelte Autodigestion des Pankreas bewirkt. In der zweiten Phase wird eine Kaskade von Mediatoren ausgelöst, welche primär zu einer abakteriellen intrahepatischen Entzündungsreaktion führt (23).

In der dritten Phase kommt es durch systemische Aktivierung von Entzündungsmediatoren zu einer extrapankreatischen Entzündungsreaktion. Aufgrund dieser intra- und extrapankreatischer Entzündungsprozesse kann sich ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) entwickeln (58). Im Rahmen des „SIRS“ kann es zu Pankreasnekrosen, schlimmstenfalls zu einem Multiorganversagen kommen (4).

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis beträgt ca. 42 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Sie liegt damit doppelt so hoch wie früher allgemein angenommen (45). Trotz Rückgang der Letalität aufgrund besserer Diagnostik und Therapie, steigt die Inzidenz der akuten Pankreatitis und stellt ein häufiges Krankheitsbild dar (2,24).

Entscheidend für eine erfolgsversprechende Therapie, ist frühzeitig die Diagnose der akuten Pankreatitis zu stellen und deren Ursache zu finden. Nach Banks et al. (4) müssen für die Diagnose einer akuten Pankreatitis zwei von drei der folgenden Kriterien vorliegen. Typischer abdomineller Schmerz, dreifach erhöhte Serumlipase und typische Zeichen in der Bildgebung (CT und Sonographie).

Als klinisches Leitsymptom einer akuten Pankreatitis, sowohl für die milde als auch für die schwere Verlaufsform, zählt der rasch einsetzende, heftige Abdominalschmerz mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken. Der Schmerz beginnt im Oberbauch und breitet sich weiter im gesamten Abdomen aus. Schmerzbedingt kommt es zu Übelkeit und Erbrechen (4). Nausea und Emesis

Einleitung

können auch durch eine Magenkompression ausgelöst werden, die durch ein Pankreasödem und/oder Flüssigkeitsansammlung in der Bursa omentalis hervorgerufen wird (31). Dazu kommen häufig weitere Symptome wie Meteorismus, Aszites und Fieber (20).

Wegen der retroperitonealen Lage des Pankreas kommt es zum sogenannten „Gummibauch“ und nicht zum Peritonismus, da das parietale Peritoneum in den meisten Fällen nicht am Entzündungsprozess beteiligt ist. Das Grey-Turner-Zeichen ist eine livide oder bräunliche Verfärbung im Flankenbereich. Zeigt sich solch eine Verfärbungen periumbilikal spricht man vom Cullen-Zeichen. Diese Zeichen sind sehr selten und prognostisch ungünstig (23).

Labordiagnostisch wird der klinische Verdacht einer akuten Pankreatitis durch eine erhöhte Serum-Lipase bestätigt. Keiner der vielen Laborparameter ist diagnostisch der Serumlipase überlegen. Bei 3-facher Erhöhung der Serumlipase liegt sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für eine akute Pankreatitis bei 82-100% (4,53,28). Zudem weist die Serumlipase eine höhere Spezifität als die α -Amylase auf. Für die Diagnostik einer Pankreatitis reicht die alleinige Bestimmung der Serum-Lipase aus. Die Bestimmung beider Laborparameter sowohl der α -Amylase als auch der Serum-Lipase zeigt keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Bestimmung der Lipase (28). Da die Serum Lipase organspezifisch ist und mehrere Tage lang erhöht bleibt, können auch Patienten erfasst werden, welche sich nicht sofort bei Schmerzbeginn in ärztliche Behandlung begeben. Die Erhöhung der Serum-Lipase ist zwar ein sehr wichtiger diagnostischer Parameter, jedoch prognostisch ungeeignet (30).

Eine routinemäßige Ultraschalluntersuchung des Abdomens sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf akuter Pankreatitis vorgenommen werden. Hingegen ist eine routinemäßige CT Untersuchung nicht zwingend erforderlich (23). Sollte die Serumlipase nicht die oben beschriebenen Werte erreichen, sollte bei typischer Schmerzsymptomatik, eine Computertomographie zur Sicherung der Diagnose erfolgen (4).

Ursächlich für eine akute Pankreatitis ist nach neuester Datenlage mit 37% am häufigsten die äthyltoxische Genese und liegt somit vor der biliären Genese mit 35%.

Einleitung

Diese Verteilung variiert weltweit sehr stark und ist von dem durchschnittlichen Alkoholkonsum der jeweiligen Bevölkerung abhängig (45). Zu den weniger häufigen Ursachen zählen Medikamente (z.B. Virostatika, Azathioprin, Valproinsäure), Hyperlipidämie (Typ I, IV, V nach Fredrickson), Virusinfekte (z.B. Mumps, Coxsackie A, HIV), Obstruktion des Pankreasgänge (Narben, Tumore, Pankreas divisum), Traumen des Pankreas (ERCP, postoperativ, Unfall), Duadenaldivertikel, Hyperkalziämie, hereditäre Pankreatitis und als Ausschlussdiagnose die idiopathische Pankreatitis (49, 13).

Die akute Pankreatitis kann sich als sehr schweres Krankheitsbild präsentieren. Die Patienten können intensivüberwachungsbedürftig, teilweise intensivtherapiepflichtig werden, was mit enormen Krankenhauskosten verbunden ist. Teilweise verbringen die Patienten Wochen bis Monate im Krankenhaus und benötigen eine Reihe an kostenintensiven Behandlungen (54). Derzeit liegen keine großen Datenmengen über die genaue Höhe der Kosten für die Therapie einer akuten Pankreatitis vor.

Ein deutlicher Unterschied der Krankenhauskosten besteht zwischen einem milden und einem schweren Verlauf der akuten Pankreatitis. Die Kosten des primären Krankenhausaufenthalt einer schweren Pankreatitis liegt im Mittel nach einer schwedischen Studie von Andersson et al. bei 15 774 €. Hingegen sinken die Kosten bei einer milden Pankreatitis im Schnitt auf 3480 €. Werden die gesamten Krankenhauskosten, sowie deren Folgebehandlungen und ambulante Weiterversorgung in die Untersuchung mit einbezogen, liegen die Kosten noch wesentlich aber schwer bezifferbar höher. Insgesamt sind schwere Verlaufsformen der akuten Pankreatitis 3,3 mal so kostspielig wie mildere Formen (1). Weiterhin stellt die akute Pankreatitis aufgrund ihres häufigen Vorkommens einen nicht unerheblichen Teil der Krankenhauskosten dar.

1.1. Diagnostik und Therapie der biliären Pankreatitis

Die rechtzeitige Differenzierung zwischen einer äthyltoxischen und biliären Pankreatitis ist entscheidend, da im Frühstadium noch eine ursächliche Therapie der biliären Pankreatitis mittels ERCP zur Konkremententfernung möglich ist. Hierzu

Einleitung – Diagnostik und Therapie der biliären Pankreatitis

dienen zunächst die anamnestischen Angaben des Patienten. Dazu gehören Alkoholkonsum, Gallensteinanamnese, Koliken, Entfärbung des Stuhls, sowie dunkle Färbung des Urins. Weiterhin weisen Cholestaseparameter wie erhöhte alkalische Phosphatase (AP), Gammaglutamyltransferase (γ GT) und Bilirubin, sowie deutlich erhöhte Lebertransaminasen wie Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) auf eine biliäre Genese hin (24,18). Zeigt die GPT eine Erhöhung von mehr als 300% der Norm, liegt der positiv prädiktive Wert für eine biliäre Genese der Pankreatitis bei 95% (23).

Die alkalische Phosphatase, das Gesamt- und das direkte Billirubin, sowie die Amylase und die Lipase sind bei Patienten mit einer biliären Pankreatitis signifikant erhöht. Der positiv –prädiktive Wert dieser Laborparameter liegt bei > 79,7%. Somit sind dies gute prädiktive Marker um eine biliäre Genese herauszufiltern (18). Die ist von entscheidender Bedeutung um rechtzeitig eine kosten- und zeiteffektive Behandlung einzuleiten.

Weiter zeigt die sonographische Untersuchung der Gallenblase und Gallenwege eine hohe Sensitivität und Spezifität zur frühzeitigen Differenzierung einer biliären und nicht-biliären Pankreatitis. Keine zuverlässige Beurteilung liefert die Sonographie des Pankreas, da aufgrund von Luftüberlagerung zum Beispiel durch einen paralytischen Ileus die Sensitivität meist niedrig ist (24). Zum definitiven Ausschluss einer biliären Genese ist meist eine Endosonographie (EUS) notwendig, da präpapilläre Konkremente im konventionellen Ultraschall häufig nicht dargestellt werden können (40).

Eine Computertomographie ist nur nötig, wenn therapeutische Konsequenzen (Punktion, Drainage) zu erwarten sind. Solche Konsequenzen sind in der initialen Phase eher selten, somit ist ein CT in der Frühphase einer akuten Pankreatitis entbehrlich (23).

Bei einer biliären Pankreatitis ist eine frühzeitig endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) indiziert, um nachfolgende Komplikationen zu reduzieren. Diese sollte innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden. Eine Ausnahme bildet die Diagnose einer Cholangitis bzw. Cholangiosepsis. Hier sollte eine sofortige ERC erfolgen (24).

Eine Cholezystektomie wird bei allen Patienten mit der Diagnose einer biliären Pankreatitis zeitnah nach Rekonvaleszenz empfohlen (56). Um ein erneutes

Auftreten einer akuten Pankreatitis zu vermeiden sollte spätestens 2-4 Wochen nach Ablauf einer biliären Pankreatitis eine Cholezystektomie durchgeführt werden (13).

1.2. Verlaufsformen der akuten Pankreatitis

Die frühzeitige Unterscheidung zwischen einer leichten/ödematösen und schweren/nekrotisierenden Pankreatitis ist von großer prognostischer Bedeutung, da das frühzeitige Erkennen einer schweren Verlaufsform eine sofortige intensivmedizinische Versorgung erfordert um schwerwiegende Komplikationen oder schlimmstenfalls den Tod zu vermeiden.

Eine morphologische Einteilung der akuten Pankreatitis stellt die ursprünglich 1963 entwickelte Marseille Klassifikation dar (14). Die überarbeitete Version von 1984 unterscheidet zwischen einer milden und einer schweren Form. Die milde Pankreatitis zeichnet sich durch ein interstitielles Ödem und peripankreatische Fettgewebsnekrosen aus. Ein Übergang von einer milden in eine schwere Pankreatitis ist prinzipiell möglich. Eine schwere/nekrotisierende Pankreatitis äußert sich morphologisch in großflächigen peri- und intrapancreatischen Fettgewebsnekrosen, Parenchymnekrosen und Hämorrhagien (50).

Die leichte/ ödematöse Pankreatitis ist mit 80-85 % deutlich häufiger und zeigt meist einen selbst limitierenden Verlauf bis hin zur Restitutio ad integrum (31). Jedoch entwickeln 15-20%, ein nicht unbeachtlicher Teil der Patienten, eine schwere, nekrotisierende Pankreatitis. Der Verlauf ist meist fulminant mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen (13).

In Anlehnung an die Atlanta Klassifikation von 1992 (5) ist die schwere Pankreatitis mit einem Multiorganversagen und systemischen Komplikationen assoziiert. Zudem zeigen sich gehäuft lokale Komplikationen, die sich vor allem in Pancreasnekrosen, aber auch in Pseudozysten und Abszessen äußern. Bei zusätzlichen Komplikationen (Komplikation oder natürlicher Verlauf einer schweren Pankreatitis) wie bakteriellen Infektionen kann es zu einer Sepsis mit einem Multiorganversagen (MOV) kommen (4).

Einleitung – Verlaufsformen der akuten Pankreatitis

Die Schwere der Pankreatitis wird entscheidend durch das Ausmaß der Nekrosen bestimmt (26). Die Letalität von Patienten mit einer Teilnekrose des Pankreas beträgt ca. 15 %, hingegen haben Patienten mit einer Totalnekrose eine Letalität größer als 50 % (20). Jedoch nicht nur das Ausmaß ist entscheidend für den weiteren Verlauf, sondern ebenso die bakterielle Infektion der Nekrosen. Aufgrund des biphasischen Krankheitsverlauf der schweren/nekrotisierenden Pankreatitis, kommt es meist erst in der zweiten bis vierten Krankheitswoche in bis zu 70 % der Fälle zu einer bakteriellen Superinfektion der Nekrosen. Weiterhin kann ein persistierender Flüssigkeitsverhalt entstehen (26,19). Patienten mit bakteriell infizierten Nekrosen und Pseudozysten weisen im Gegensatz zu Patienten mit sterilen Nekrosen eine wesentlich höhere Letalität auf. Diese Patienten entwickeln Komplikationen, welche in einem Multiorganversagen (MOV) enden können. 80% der Krankheitsverläufe mit septischen Komplikationen verlaufen tödlich (16, 59). Bei Verdacht auf eine schwere Form der akuten Pankreatitis ist eine frühzeitige antibiotische Therapie indiziert (24). Zu den häufigsten systemischen Komplikationen gehört ein Kreislaufschock, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen und kardiale Komplikationen. Extrapankreatische Komplikationen sind unter anderem Stenosen der benachbarten Hohlorgane des Pankreas (31).

Nach neusten Erkenntnissen kann die akute Pankreatitis in drei Schweregrade eingeteilt werden (3). Bei der milden Verlaufsform kommt es zu keinem Organversagen, lokalen oder systemischen Komplikationen. Bei der mäßig schweren liegen ein passageres Organversagen <48h sowie lokale oder systemische Komplikationen vor. Bei der schweren Verlaufsform kommt es zu einem persistierendem Organversagen (>48h).

Bei Dellinger et al. (11) wird eine Unterteilung der Pankreatitis in vier Schweregrade vorgenommen. In Abhängigkeit von dem Auftreten eines passageren oder persistierenden Organversagens sowie dem Auftreten von Nekrosen mit oder ohne Infektion werden die Schweregrade in eine milde, mäßige, schwere und kritisch schwere Form eingeteilt.

Insgesamt gibt es derzeit unterschiedliche Ansätze, die Klassifikation der akuten Pankreatitis zu konkretisieren, um eine möglichst genaue Differenzierung der Schweregrade zu ermöglichen.

Einleitung – Verlaufsformen der akuten Pankreatitis

Aufgrund der schwierigen Prognosestellung, muss jeder Patient mit Verdacht einer akuten Pankreatitis stationär behandelt werden. Jeglicher Verdacht einer schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis sollte zur Verlegung auf eine Intensivstation führen. Dies ist auch gerechtfertigt, wenn es noch nicht zu einem Organversagen gekommen ist (24).

Trotz großem diagnostischem Fortschritt in den letzten Jahrzehnten ist der Krankheitsverlauf einer akuten Pankreatitis schwer prognostizierbar (23). Eine frühzeitige, engmaschige Überwachung der Patienten mit schwerer Pankreatitis ist von besonderer Bedeutung um möglichen Komplikationen vorzubeugen, und die Steuerung der Volumenzufuhr zu ermöglichen. Durch die sehr früh entstehende intravaskuläre Hypovolämie ist die frühzeitige Rehydrierung von entscheidender Bedeutung. Hierbei sollte jedoch eine überschüssige Volumenzufuhr vermieden werden um eine pulmonale Überwässerung, Pleuraerguss oder auch zunehmenden Aszites zu vermeiden. Das Volumenmonitoring erfolgt intensivmedizinisch mittels Messung des ZVD oder auch nach neusten Studien mittels PiCCO Monitoring, um eine genauere Abschätzung des Volumenstatus zu erhalten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein Monitoring mittels PiCCO („pulse contour cardiac output“) zu genaueren Messergebnissen führt (24).

Die Patientengruppe mit einer schweren Pankreatitis herauszufiltern ist von besonderer Bedeutung, da sie ein intensives Monitoring benötigen. Es ist aufgrund knapper gesundheitsmedizinischer Ressourcen nicht möglich bei allen Patienten mit akuten Pankreatiten eine solch engmaschige Beobachtung zu gewährleisten. Aus diesem Grund sind Multiscoresysteme und prognostische Parameter, sowie anamnestische und klinische Beurteilung des behandelnden Arztes entscheidend um schnelle diagnostische und therapeutische Interventionen einzuleiten (17).

1.3. Scoring Systeme

Um die Prognose einer akuten Pankreatitis einzuschätzen gibt es unterschiedliche, klinische Multiscoresysteme. Dazu zählen der APACHE II Score, der Ranson Score und der BISAP Score.

1.3.1 APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) wurde ursprünglich für die Intensivstation entwickelt um die Überlebenschancen einer intensivpflichtigen Erkrankung einzuschätzen (29). Seit geraumer Zeit wird er zur Einschätzung des Schweregrads einer akuten Pankreatitis empfohlen. In Anlehnung an die Atlanta Klassifikation deutet ein APACHE-II-Score mit mindestens 8 Punkten, in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, auf eine nekrotisierende und somit schwere Form der Pankreatitis hin. Der APACHE-II-Score (Tabelle 1) enthält Vitalparameter, Laborparameter, das Alter und den Chronic Health Score, welcher chronische Vorerkrankungen abfragt (5). Bei Aufnahme der Patienten hat der APACHE-II-Score jedoch lediglich eine Sensitivität von 36% und einen positiv-prädiktiven Wert von 24%. Eine ausreichende Prognose erlaubt der APACHE II Score erst nach einer Zeitspanne von 2 Tagen (34).

Einleitung – Scoring Systeme

Funktionsgrößen	Erhöhte Werte				Norm	Erniedrigte Werte			
	+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		55-69	40-54	≤49
Herzfrequenz (Pro min)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥50	35-49		25-34	12-34	10-11	6-9		≤5
Oxygenierung	≥500	350-499	200-349		<200				
Wenn $F_iO_2 \geq 0,5AaDO_2$					>70	61-70		55-60	<55
Wenn $F_iO_2 < 0,5p_aO_2$									
Serumnatrium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mmol/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl) Doppelter Punktwert bei ANV	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit (%)	≥60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (g/l)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
HCO₃ (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)	≤44	45-54	55-64	65-74	≥74			
	Punkte	0	2	3	5	6			
Chronic Health Score	5 Punkte bei chronischen Organversagen: Leberzirrhose, NYHA IV, Schwere COPD, Chronische Dialyse, Immunsuppression								

Tabelle 1: APACHE-II-Score (29)

1.3.2 Ranson Kriterien

Die Ranson Kriterien (Tabelle 2) wurden 1974 eingeführt zur Beurteilung des Schweregrads einer akuten Pankreatitis. Sie werden nach 5 Parametern bei Aufnahme der Patienten und 6 weiteren Parametern nach 48 Stunden berechnet (46).

Bei Aufnahme	Nach 48 Stunden
Alter > 55 Jahre	Abfall des Serum-Kalziums auf < 2 mmol/l
Leukozyten > 16 G/l	Abfall des Hämokrits > 10%
GOT > 255 U/l	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs um > 5 mg/dl
LDH > 350 U/l	Abfall des P _a O ₂ auf 60 mmHg
Blutzucker > 200 mg/dl	Basendefizit > 4 mmol/l
	Volumendefizit > 6 l
Punktsumme nach 48 Stunden	Letalität (Angaben aus dem Jahr 1974)
0-2 Punkte	< 1 %
3-4 Punkte	15 %
5-6 Punkte	40 %
> 6 Punkte	100 %

Tabelle 2 : Ranson Kriterien (46)

1.3.3 BISAP Score

Der BISAP Score (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) ist ein Score zur prognostischen Beurteilung einer akuten Pankreatitis innerhalb der ersten 24 Stunden nach klinischer Vorstellung. Dieser Score wurde entwickelt um frühzeitig Patienten mit erhöhtem Letalitätsrisiko zu identifizieren und ist ein präzises Hilfsmittel um Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für einen fulminanten Verlauf zeigen, herauszufiltern. Er ist den schon vorhandenen Scores bezüglich der prognostischen Genauigkeit gleichgestellt. Der Score ist klinisch relevant und im klinischen Alltag praktikabel. Er beinhaltet fünf Variablen und zeigt bei einer Punktezahl > 3 ein deutlich erhöhtes Risiko eine schwere/nekrotisierende Pankreatitis zu entwickeln (63,52).

Blutharnstoff > 25 mg/d

Beeinträchtigte mentale Verfassung

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ≥ 2 Kriterien

Alter > 60 Jahre

Pleuraerguss im CT

BISAP Score Punkte	Beobachtete Letalität
0	0,1%
1	0,4%
2	1,6%
3	3,6%
4	7,4%
5	9,5%

Tabelle 3: BISAP Score (63)

1.4. Prognostische Kriterien für eine schwere Pankreatitis

1.4.1 Hämatokrit

Patienten mit einem erhöhten Hämatokritwert bei Aufnahme zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko eine schwere/nekrotisierende Pankreatitis zu entwickeln. Ein Hämatokritwert von $> 42\%$ bei Männern und $> 39,6\%$ bei Frauen ist hoch sensitiv (74%) für die Diagnose einer schwere/nekrotisierende Pankreatitis. Der negativ-prädiktive Wert von 88% ist ebenfalls hoch. Daraus ist zu schließen, dass bei einem niedrigen Hämatokritwert, dem Patienten ein CT mit i.v. Kontrastmittelgabe erspart bleiben kann, falls der Zustand des Patienten sich stetig verbessert (33). Ein Hämatokrit von $> 44\%$ bei Aufnahme, welcher nicht innerhalb der ersten 24 Stunden adäquat gesenkt werden kann, ist ein äußerst verlässlicher prognostischer Faktor für einen schweren nekrotisierenden Verlauf (7). Zudem ist dieser Parameter kostengünstig und im klinischen Alltag leicht zu erheben (33).

1.4.2 Blutzucker

Ebenfalls prognostisch ungünstig ist ein erhöhter Glukosewert. Ein Blutzuckerwert > 125 mg/dl hat eine Sensitivität für eine nekrotisierende Pankreatitis von 83% und einen negativ-prädiktiven Wert von 92%. Aus diesem hohen negativ-prädiktiven Wert kann geschlossen werden, dass sich bei Patienten mit einem Blutzuckerwert im Normbereich mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Pankreasnekrosen entwickeln werden. Nach Lankisch et al. (32) kann somit ebenfalls auf ein CT mit i.v. Kontrastmittel verzichtet werden, es sei denn der klinische Zustand des Patienten zeigt keine Besserung.

1.4.3. CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, welches bei einem Anstieg von > 15 mg/dl innerhalb der ersten 72 h nach Krankheitsbeginn eine hohe Sensitivität und Spezifität (beides $> 80\%$) bezüglich eines schweren nekrotisierenden Verlaufes aufweist (4). Dieser Parameter ist dem IL-6 gleichwertig, Zytokinen wie IL-1, IL-8 und TNF α überlegen und ein schneller, kostengünstiger, sowie ein leicht zu erhebender Laborparameter (23). Ungünstig ist jedoch, dass der

Einleitung – Prognostische Kriterien für eine schwere Pankreatitis

Maximalwert des CRP 6-72 Stunden nach Krankheitsbeginn liegt und somit eine schnelle prognostische Aussage nicht möglich ist (4).

1.4.4 Harnstoff

Der Serumharnstoff-N bzw. BUN (blood urea nitrogen) gehört ebenfalls zu den prädiktiven Markern und ist Bestandteil der fünf Parametern des BISAP Scores. Bei einer Erhöhung von > 25 mg/dl innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme ist der BUN signifikant mit Letalität assoziiert (64,45). Eine aktuelle Studie nach Wu et al. (64) bestätigt den prädiktiven Wert des BUN Parameters und zeigt zudem die Wichtigkeit seriell BUN-Werte nach Aufnahme zu erheben. Bei Patienten mit einem BUN von > 20 mg/dl bei Aufnahme ist ein Abfall von mindestens 5 mg/dl in den darauffolgenden 24 Stunden mit einer reduzierten Sterblichkeit innerhalb des Krankenhausaufenthaltes assoziiert. Hingegen weist ein geringer Anstieg des BUN-Werts von ≥ 2 mg/dl, bei einem initial im Normbereich liegenden Ausgangswert, auf eine ansteigende Letalität hin. Ein erhöhter BUN-Wert ist ein Zeichen für eine eingeschränkte Nierenfunktion, sowie für Dehydrierung und Malnutrition (24).

1.4.5 Kalzium

Ein erniedrigter Kalziumwert (< 2 mmol/l bzw. < 8 mg/dl) ist mit einer schlechteren Prognose bei dem Krankheitsbild einer akuten Pankreatitis assoziiert (61). Er ist am ehesten durch die Bildung von Kalkseifen in den Fettgewebsnekrosen zu erklären (31). Die Kombination eines erniedrigten Kalziumwertes ($1,65 < \text{mmol/L}$) und einem Interleukin 10 (anti-inflammatory cytokine interleukin 10) > 50 pg/ml zeigt signifikant ein vermehrtes Auftreten von Multiorganversagen als Komplikation einer akuten Pankreatitis (39).

1.4.6 Body-Mass-Index

Adipöse Menschen ($\text{BMI} > 30$) zeigen ein erhöhtes Risiko, eine schwere nekrotisierende Pankreatitis zu entwickeln. Sie haben vermehrt lokale und systemische Komplikationen (36). Adipositas ist mit einem geringfügigen allgemeinen Entzündungsgeschehen assoziiert. Weiterhin kommt es im vermehrten peripankreatischen Fettgewebe eher zu nekrotischen Prozessen. Dies wiederum

Einleitung – Prognostische Kriterien für eine schwere Pankreatitis

führt zu Entzündungsreaktionen, sowie dem erhöhten Risiko einer Superinfektion. Hierdurch zeigen adipöse Patienten eine deutlich erhöhte Gefahr ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) und Organdysfunktionen zu entwickeln (41,51).

Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis und zusätzlich einem BMI >30 bedürfen einer intensiven Überwachung bzw. sollten auf einer Intensivstation medizinisch versorgt werden (4).

1.4.7 Alter

Eine intensiv medizinische Überwachung benötigen ebenso Patienten, welche ein gewisses Alter überschritten haben (>55 Jahre) und an einer akuten Pankreatitis erkrankt sind (4). Der Grund dafür liegt in der Komorbidität, welche bei älteren Patienten gehäuft auftritt. In der Literatur variiert jedoch die Angabe der kritischen Grenze zwischen 55 und 75 Jahren (24).

1.4.8 Prognostisch ungünstige klinische Zeichen

Zudem zählen zu den klinischen Warnzeichen eines prognostisch ungünstigen Verlaufs einer akuten Pankreatitis: vermehrter Durst, geringe Urinausscheidung, fortschreitende Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxämie, starke Unruhe (Agitation), Verwirrtheit und eine fehlende Verbesserung der bestehenden Symptome innerhalb der ersten 48 Stunden. Liegen diese klinischen Zeichen vor, sollte eine Verlegung auf eine Intensivstation erfolgen (61).

1.5 Fragestellung

Aufgrund der fehlenden spezifischen, kausalen Therapie ist eine frühzeitige Diagnosesicherung mit Klärung der Ätiologie sowie der Feststellung des Schweregrads und der Prognose für den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend. Eine solche Einschätzung des Schweregrads sollte möglichst in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen (4). Das Zeitfenster in dem die Therapie eingeleitet werden sollte ist extrem kurz, da nach Ablauf dieser Zeitspanne nur noch eine symptomatische Therapie möglich ist (24). Aufgrund dessen sind Multiscoresysteme und Laborparameter zur Bestimmung der Prognose entscheidend für das weitere Procedere und dem Krankheitsverlauf einer akuten Pankreatitis.

Ziel dieser Arbeit ist es Patientencharakteristika herauszukristallisieren, sowie unterschiedliche Scoring Systeme zu vergleichen, welche zur Einschätzung bzw. Prognose einer akuten Pankreatitis dienen und somit das Morbiditäts- und Letalitätsrisiko der Patienten senken.

Hierfür wurden etablierte Scoring Systeme wie der APACHE-II-Score, die Ranson Kriterien und der BISAP Score bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis retrospektiv erhoben und mit dem Krankheitsverlauf verglichen.

Weiterhin wurden unterschiedlichen Laborparameter, sowie verschiedene Patientencharakteristika, auf ihre prognostische Bedeutung hin analysiert.

Eine krankheitsspezifische Therapie kann zudem sehr kostensparend für das Gesundheitssystem sein, da schwerwiegende Komplikationen und daraus resultierende Folgebehandlungen vermieden werden können. Diese Arbeit stellt eine Kostenauflistung von Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis dar, welche einen Überblick über die aktuellen Kosten gibt und die Stellung in unserem Gesundheitswesen widerspiegeln soll. Zudem wurden klinikinterne Abläufe im Klinikum rechts der Isar dargestellt.

2. Methoden

2.1. Studienart / EAGLE Studie

Die klinische Relevanz eines frühzeitigen aussagekräftigen und alltagstauglichen Scores, welcher eine zuverlässige Prognose bezüglich des Schweregrads einer akuten Pankreatitis geben kann, ist von großer Bedeutung.

Das Augenmerk dieser Studie galt dem überprüfen von schon existierenden Multiscoresysteme und Laborparametern hinsichtlich der prognostischen Einschätzung einer akuten Pankreatitis. Ebenso wurden wirtschaftliche Aspekte der akuten Pankreatitis untersucht, sowie einzelne Laufwege der Patienten innerhalb des Klinikums rechts der Isar München dargestellt.

Diesbezüglich wurde eine retrospektive Studie mit Patienten durchgeführt, welche in einem Zeitraum von August 2009 bis März 2011 an einem Screening der EAGLE Studie (Early Goal – Directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pankreatitis) teilnahmen.

Im Rahmen der multizentrischen EAGLE Studie wurden Patienten mit einer schweren/nekrotisierenden Pankreatitis in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar anhand eines Screening Fragebogens, sowie des APACHE-II-Scores, herausgefiltert. Die Einschlusskriterien für die EAGLE Studie sind im Screening Fragebogen aufgelistet. In Abbildung 1 ist der Original Screeningbogen mit APACHE-II-Score dargestellt.

Die EAGLE Studie beinhaltet eine frühzeitig-gesteuerte Volumen Therapie bei schwerer/nekrotisierender Pankreatitis. Hierbei werden Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Einerseits erhalten Patienten eine PiCCO gesteuerte Volumentherapie andererseits wurde diese durch konventionelle Methoden gesteuert. Positive Effekte einer frühzeitig-gesteuerten Volumen Substitution durch Reduktion der Letalität konnten bereits bei der Sepsis nachgewiesen werden (4). Ziel der EAGLE Studie ist es nachzuweisen ob durch eine moderne Volumengesteuerte Therapie mittels Messung des intrathorakalen Blutvolumen-Index (ITBI), des extravasculären Lungenwasser Index (ELWI) und der Schlagvolumenvarianz (SVV) durch einen PiCCO Katheter sich das klinische Outcome bei einer schweren Pankreatitis verbessert. Die Patienten werden am 4. Tag bzw. bei Verlegung von der

Methoden – Studienart / EAGLE Studie

Intensivstation oder bei Tod untersucht. Hierbei wurde die Entwicklung des APACHE II Score, ein neu aufgetretenes Organversagen bzw. der Notwendigkeit einer kreislaufunterstützenden Therapie verglichen (z.B. Anstieg des APACHE II um > 4 , mechanische Ventilation, Nierenersatzverfahren, Einsatz von Katecholaminen etc.). Ein Vergleich der beiden Studienarme auf das Therapieergebnis soll gegenübergestellt werden. Die Studie wird an 12 Zentren durchgeführt, ist für 2,5 bis 3 Jahre geplant und soll ca. 190 Patientenverläufe analysieren.

Diese Arbeit enthält Patienten der EAGLE-Studie, gleich ob sie ein- oder ausgeschlossen waren. Dies ist damit begründet, dass für diese Arbeit sowohl Patienten mit der Diagnose einer leichten Pankreatitis mit einbezogen wurden als auch Patienten mit einer schweren Pankreatitis. Alle Verläufe der 105 Patienten dieser Studie wurden anhand des vorgelegten Fragebogens gescreent, wodurch retrospektiv erste Daten erhoben werden konnten.

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"/>
Schmerzbeginn \leq 48 Stunden vor Aufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhung der Serum-Lipase oder Amylase (\geq 3fach der Norm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
APACHE II Score \geq 8	<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"> <input type="checkbox"/> Alter > 55 Jaa <input type="checkbox"/> Hkt > 44% (male) Hkt > 40% (female) <input type="checkbox"/> Blutzucker > 125 mg/dl <input type="checkbox"/> CRP \geq 10 mg/dl <input type="checkbox"/> Leukozyten \geq 16 G/L <input type="checkbox"/> GOT > 250 U/L <input type="checkbox"/> LDH > 350 U/L <input type="checkbox"/> Kalzium < 2,0 mmol/L <input type="checkbox"/> CK > Norm <input type="checkbox"/> Balthazar Kategorie C-E <input type="checkbox"/> Akutes Organversagen 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorbestehende Erkrankung, die ein Überleben von 3 Monaten unwahrscheinlich macht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fehlendes Einverständnis des Patienten oder seiner Verwandten/Betreuer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinsuffizienz \geq NYHA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

↓
Ausschluss

Schmerzbeginn:

Schmerzintensität:

↓
Ausschluss

Andere Gründe für den Ausschluss

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 FIO₂ ≥ 0,5: AaDO₂	≥500	350-499	200-349		<200					
falls FIO₂ < 0,5: PO₂					>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

Abbildung 1: Original Screening Bogen mit APACHE-II-Score

2.2 Population

Insgesamt wurden 114 Patienten untersucht, davon wurden 8 ausgeschlossen, da rückblickend keine eindeutige Diagnose einer akuten Pankreatitis zu sichern war, sowie ein Patient ohne Registrierung im Computersystem SAP des Klinikums rechts der Isar. Somit wurden insgesamt 105 Patienten in die Studie eingeschlossen.

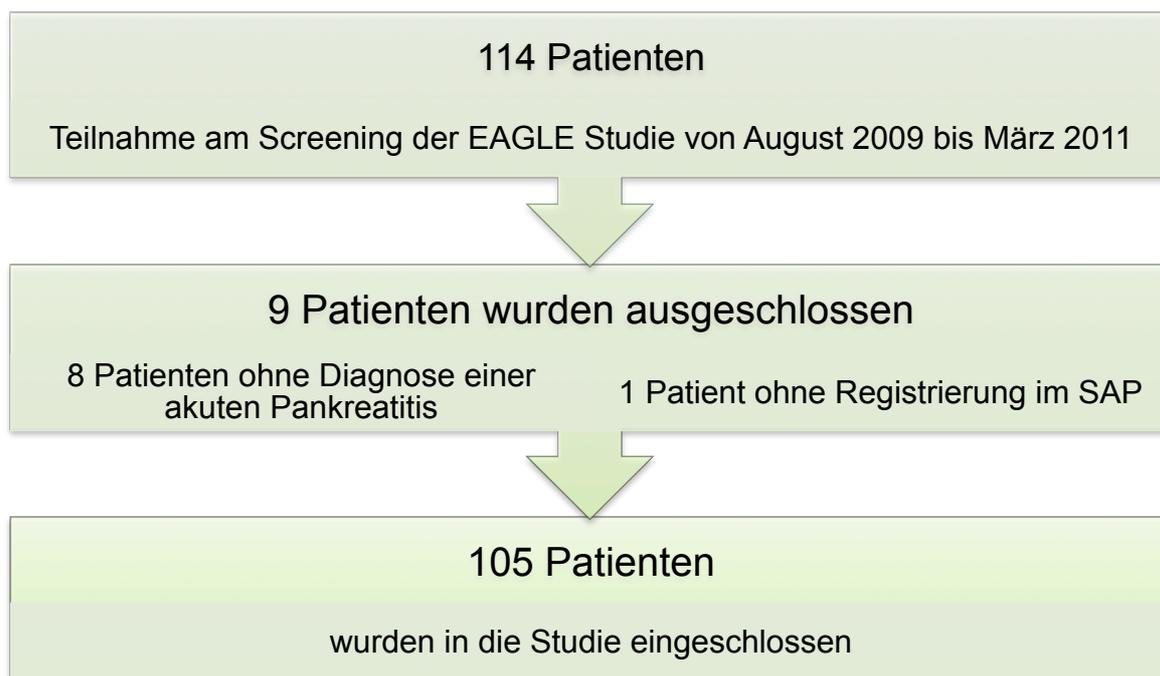


Abbildung 2: Population

2.3 Datenerhebung

Der erste Schritt zur Datenerhebung dieser Arbeit galt der Suche und somit der Identifizierung der Patienten. Dazu dienten die Screening Fragebögen der EAGLE Studie und die darauf dokumentierten Patientencharakteristika (Geburtsdatum und Geschlecht), sowie eine vom Rechenzentrum des Klinikums rechts der Isar gestellte Auflistung von Patienten bei denen die Diagnose akute Pankreatitis als Haupt- oder Nebendiagnose im Zeitraum von August 2009 bis März 2011, in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, gestellt wurde.

Im nächsten Schritt wurde eine Basis-Datenbank entworfen. In diese wurden die zu erfassenden Parameter übertragen. Als Informationsgrundlage diente das SAP Programm des Klinikums rechts der Isar. Dieses Programm bietet Einblick in die medizinische Dokumentation eines jeden Patienten, welcher im Klinikum rechts der Isar medizinisch behandelt wird. Mit Hilfe dieses Programms konnte unter anderem in das Patientenstammblatt, den Anamnesebogen, die Labordokumentationen, sowie Berichte über mögliche Interventionen und Operationen eingesehen werden. Des Weiteren dienten alle Arztbriefe als Informationsgrundlage. Weiterhin wurden Informationen aus digitalisierten Pflegekurven und intensivmedizinische Dokumentation erhoben. Die gesammelten Daten sind unter 2.4 aufgelistet.

2.4 Retrospektive Daten

2.4.1 Datenbankgliederung

1. Patientencharakteristika
2. Daten des Screening Fragebogens der EAGLE Studie
3. Laborparameter
4. Apparative Diagnostik und Intervention
5. Scoring Systeme
6. Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar
7. Verlauf und Kosten

2.4.2 Datenskalisierung

Diese Arbeit enthält nominal-, ordinal-, intervall- und verhältnisskalierte Daten. Der größte Teil der Daten wurde binär kodiert. Somit sind lediglich zwei Zeichen des Binärsystems ermittelt worden, welche in dieser Untersuchung die Zahlen Eins und Null waren. Diese entsprachen der Aussage „zutreffend“ und „nicht zutreffend“.

2.4.2.1 Patientencharakteristika

Besonderes Interesse gegenüber der Fragestellung dieser Arbeit galt dem Alter, der Genese und dem BMI der Patienten.

Patientencharakteristika
Geburtsdatum
Alter
Geschlecht
Zugangsdatum
Größe
Gewicht
BMI
Genese: biliäre Genese, äthyltoxische Genese, Post-ERCP, Medikamenten induziert, idiopathisch, sonstiges
Akuter Schub bei chronischer Pankreatitis

Tabelle 4: Patientencharakteristika

2.4.2.2 EAGLE Studie Screening Fragebogen

Über den Fragebogen der EAGLE Studie konnten zusätzliche, wertvolle Parameter erhoben werden wie „typischer Schmerzcharakter“, „Schmerzbeginn \leq 48 Stunden vor Aufnahme“, „APACHE-II-Score \geq 8 Punkte“, welche retrospektiv aus den Patientenakten nicht hervorgehen. Die Fragebögen dienten somit als wichtige zusätzliche Informationsquelle dieser Arbeit.

EAGLE Screening Fragebogen
Anzahl der Screenings
Typischer Schmerzcharakter
Schmerzbeginn \leq 48 Stunden vor Aufnahme
Erhöhung der Serum-Lipase oder Amylase (\geq 3fach der Norm)
APACHE-II-Score \geq 8
Alter \geq 55 Jahre
Hkt $>$ 44 % (male)
Hkt $>$ 40 % (female)
Blutzucker $>$ 125 g/dl
CRP \geq 10 mg/dl
Leukozyten \geq 16 G/L
GOT $>$ 250 U/L

LDH 350 U/L
Kalzium < 2,0 mmol/L
CK > Norm
Balthazar Kategorie C-E
Akutes Organversagen
Ausschlusskriterien

Tabelle 5: EAGLE Screening Fragebogen

2.4.2.3 Laborparameter

Um mögliche prädiktive Marker zu gewinnen wurden Laborparameter, welche Einfluss auf das Krankheitsbild einer akuten Pankreatitis haben, anhand der Labordokumentation erhoben.

Laborparameter	
Leukozyten G/L	Lipase 1 initial U/L
Hkt %	Lipase 2 < 3 Tage U/L
MCV fl	Lipase 2 > 3 Tage U/L
Glukose mg/dl	Delta-t zwischen Lipase 1 und 2 in U/L
Kalzium mmol/L	GOT U/L
Eiweiß gesamt g/dl	GPT U/L
Harnstoff-N (BUN) mg/dl	y-GT U/L
Kreatinin mg/dl	AP U/L
Kreatinin > 24 h	Bilirubin mg/dl
CK U/L	LDH U/L

Tabelle 6: Laborparameter bei Aufnahme

2.4.2.4 Apparative Diagnostik und Intervention

Für die Erfassung des BISAP Scores war es notwendig herauszufinden, ob bei den Patienten ein Pleuraerguss nachgewiesen werden konnte. Hierfür wurden Röntgenthorax Befunde bei Aufnahme herangezogen. Falls invasive Methode, wie z.B. ERCP, Punktion, Drainagenanlage oder Operation, im Verlauf der Erkrankung notwendig waren, wurde dies dokumentiert.

Apparative Diagnostik und Intervention
Röntgenthorax bei Aufnahme (Pleuraerguss)
Intervention: ERCP, Punktion, Drainage, Operation, sonstige

Tabelle 7: Apparative Diagnostik und Intervention

2.4.2.5 Scoring Systeme

Ein wichtiger Bestandteil dieser Untersuchung war das Erfassen der Ranson Kriterien und des BISAP Scores. Der APACHE-II-Score wurde größtenteils im Rahmen des Screenings der EAGLE Studie ausgewertet und in die Datenbank übertragen.

APACHE-II-Score
Rectale Temperatur (°Grad)
Arterieller Mitteldruck (mmHg)
Herzfrequenz
Atemfrequenz (spontan oder beatmet)
Oxygenation
Art. pH
Na+
K+
Kreatinin i.S. (mg/dl)
Hkt (%)
Leukozyten /nl
HCO ₃ venöses Blut (mmol/l) (nur wenn BGA fehlt)
Glasgow Coma Scale
Alterpunkte
Chronic Health Score
APACHE-II-Score Gesamtpunktzahl

Tabelle 8: APACHE-II-Score

Ranson Kriterien
Alter > 55 Jahre
Leukozyten > 16 G/L
Glukose > 200 mg/dl
GOT > 250 U/L
LDH > 350 U/L
Ranson Kriterien nach 48 Stunden
HKT Verlust > 10 %
BUN Anstieg 5 mg/dl
Kalzium < 2 mmol/L
pO ₂ < 60mmHg oder < 8 kPa
Basendefizit > 4 mEq/L
Ranson Gesamtscore

Tabelle 9: Ranson Kriterien

BISAP Score
BUN > 25 mg/dl
beeinträchtigt mentaler Status
Alter > 60 Jahre
Pleuraerguss
SIRS: Körpertemperatur > 38° C oder < 36° C, HF > 90/min, AF > 20/min oder pCO ₂ < 32 mmHg, Leukozytose (>12 G/L) oder Leukopenie (< 4 G/L) oder Linksverschiebung
BISAP Gesamtscore

Tabelle 10: BISAP Score

2.4.2.6 Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar

Zur internen Dokumentation des Klinikums rechts der Isar wurden in dieser Arbeit Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar dargestellt.

Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar
Erste Erfassung im Klinikum rechts der Isar: Selbsteinweisung, Einweisung, Einbestellt, Notfall, Notarzt, Rettungswagen, Aufnahme aus einem externen Krankenhaus, interner Wechsel im Klinikum rechts der Isar, Wiederkehrer
Erste Station im Klinikum rechts der Isar: Station 2/2a, 2/3, 2/4P,2/5,2/6,2/11
Zweite Station im Klinikum rechts der Isar: Station 2/2a, 2/3, 2/4P,2/5,2/6,2/11
Dritte Station im Klinikum rechts der Isar: Station 2/2a, 2/3, 2/4P,2/5,2/6,2/11

Tabelle 11: Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar

2.4.2.7 Verlauf und Kosten

Um den Schweregrad einer akuten Pankreatitis zu beurteilen stand im Fokus dieser Arbeit der Verlauf einer akuten Pankreatitis. Untersucht wurde unter anderem wie viele Patienten eine intensivmedizinische Versorgung benötigten, bei wie vielen Patienten sich ein Organversagen entwickelte und wie viele Patienten an den Komplikationen einer akuten Pankreatitis verstorben sind. Als akutes Nierenversagen wurde ein Anstieg des Serumkreatinins $> 50\%$ des Ausgangswertes bzw. ein Serumkreatinin von $\geq 2\text{mg/dl}$ gewertet. Ein Kreislaufversagen wurde durch den Einsatz von Katecholaminen definiert, ein respiratorisches Versagen durch die Notwendigkeit einer invasiven oder nichtinvasiven Beatmung. Bei einem Multiorganversagen waren zwei oder mehr Organe betroffen. Eine Auflistung des DRG Entgelt wurde in die Datenbank mit aufgenommen, um die Kosten des Krankheitsbilds einer akuten Pankreatitis darzustellen.

Verlauf und Kosten
ICU
ICU: Dauer in Tagen
Organversagen: Kreislauf, Niere, Lunge, Kombinationen
Liegedauer in Tagen
Entlassung: nach Hause, in ein anderes Krankenhaus, Reha-Klinik, Kurzzeitpflege, in eine andere medizinische Abteilung
Wiederaufnahme
Gründe: Cholezystektomie, Stentextraktion/Stentwechsel, erneuter Schub, Kontrolle,

sonstige
Tod
DRG Entgelt

Tabelle 12: Verlauf und Kosten

2.5 Statistische Auswertung

Die Parameter der Datenbank wurden in einem Arbeitsblatt einer Excel Tabelle gespeichert. Diese Datendateien wurden zur Auswertung in das SPSS Statistikprogramm übertragen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Macintosh (Version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Daten wurden zunächst deskriptiv untersucht und auf fehlerhafte Eingaben, Extremwerte sowie Ausreißer geprüft.

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

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

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven geben einen Überblick über diagnostische Güte eines diagnostischen Test. Hierbei wird die Sensitivität gegen 1-Spezifität eines Tests gegeneinander aufgetragen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) gibt ein Maß für die Güte des Tests und kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Bei einem Wert nahe an 1 kann dies als eine gute Testgüte interpretiert werden, Werte, welche sich jedoch an 0,5 nähern, als schlechte Testgüte.

Die Korrelationsanalyse wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Hierbei ergab sich ein Korrelationskoeffizient r mit Werten zwischen 0 und 1. Dieser wird wie folgt interpretiert: $\leq 0,2$ sehr schwache Korrelation, 0,2-0,4 schwache Korrelation, 0,4-0,6 mittlere Korrelation, 0,6-0,8 starke Korrelation und 0,8-1 sehr starke Korrelation (6).

Methoden – Statistische Auswertung

Für die multivariate Analyse wurde erstmals eine multiple lineare Regression durchgeführt und versucht eine abhängige Variable durch mehrere unabhängige Variablen zu erklären. In die lineare Regressionsanalyse wurden die Variablen DRG Entgelt und Liegedauer als abhängige metrische Variablen untersucht. Unabhängige Variablen waren Alter, Genese (biliär versus äthyltoxisch), ICU, Organversagen und Scoring Systeme. Diese Variablen waren sowohl metrisch als auch binär. Mittels „schrittweiser“ bzw. „rückwärtiger“ Variablenselektion wurden zunächst alle unabhängigen Variablen in die Analyse eingeschlossen und in Folgeschritten solche Variablen ausgeschlossen, welche sich signifikant von Null unterschieden.

Eine weitere Regressionsanalyse erfolgte mittels binär logistischer Regression. Die abhängigen Variablen Tod und ICU wurden als kategoriale, binäre Variablen in die Regressionsanalyse mit einbezogen. Als unabhängigen Variablen wurden wiederum die Variablen Alter, Genese (biliär versus äthyltoxisch), ICU, Organversagen und Scoring Systeme verwendet. Als Analysemethode wurde ebenfalls die Rückwärtsmethode angewandt. Diese enthält zu Beginn der Analyse alle unabhängigen Variablen und schließt dann schrittweise die Variablen mit dem kleinsten Korrelationskoeffizienten aus, im Falle eines nicht signifikanten Regressionskoeffizienten.

Bei allen statistischen Testverfahren wurde einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % ($< 0,05$) als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 105 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Davon waren 70 (66,7%) Männer und 35 (33,3%) Frauen. Das Durchschnittsalter betrug bei Aufnahme der Patienten 50 ± 16 Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Der BMI betrug $25,66 \pm 4,9$ mit einem Minimum von 17,3 und einem Maximum von 47,26.

3.1.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie wurde in fünf Gruppen unterteilt (Tabelle 13): Äthyltoxische Genese, biliäre Genese, post-ERCP Pankreatitis, Idiopathische Pankreatitis, Medikamenten induzierte Pankreatitis und sonstige Ursachen.

Hauptursache für das Krankheitsbild der akuten Pankreatitis war der Alkoholabusus, gleich gefolgt von der akuten biliären Pankreatitis. Medikamente, welche eine Medikamenten induzierte Pankreatitis auslösen, waren in dieser Studie: Virostatika wie Interferon und Ribavirin, sowie die Kombination aus Trizyklischen Antidepressiva mit Virostatika. Unter „sonstige Ursachen“ wurden alle akuten Pankreatiden zusammengefasst, welche nicht in die oben genannten Gruppen eingeteilt werden konnten. Darunter fielen Ursachen wie Pancreas divisum, Lipasämie, Hypertriglyceridämie sowie Bauchtraumen. Die idiopathische Pankreatitis gilt als Ausschlussdiagnose.

Äthyltoxische Genese	37 (35,2 %)
Biliäre Genese	31 (29,5 %)
Post ERCP Pankreatitis	9 (8,6 %)
Medikamenten induzierte Pankreatitis	5 (4,8 %)
Sonstige Ursachen	14 (13,3 %)
Idiopathische Genese	8 (7,6 %)

Tabelle 13: Genese bei erfassten Patienten (N=104) mit akuter Pankreatitis: Werte absolut und prozentual.

3.1.2 Laufwege innerhalb des Klinikums rechts der Isar

Um klinikinterne Abläufe darzustellen wurde eine Auflistung der ersten Vorstellung in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar vorgenommen. Hier war ersichtlich, dass der größte Anteil der Patienten mit 21,9% selbstständig bzw. als Notfall im Klinikum rechts der Isar vorstellig wurden. Weiterhin wurden 18,1% der Patienten mit dem Rettungswagen und 3,8% mit dem Notarzt eingeliefert. 13,3% der Patienten wurden von einem ambulanten Arzt eingewiesen. Die restlichen Patienten wurden von einem anderen Krankenhaus zu verlegt (12,4%) bzw. wurden direkt vom Klinikum rechts der Isar einbestellt (3,8%). Abbildung 3 gibt eine graphische Übersicht der Erstvorstellung im MRI.

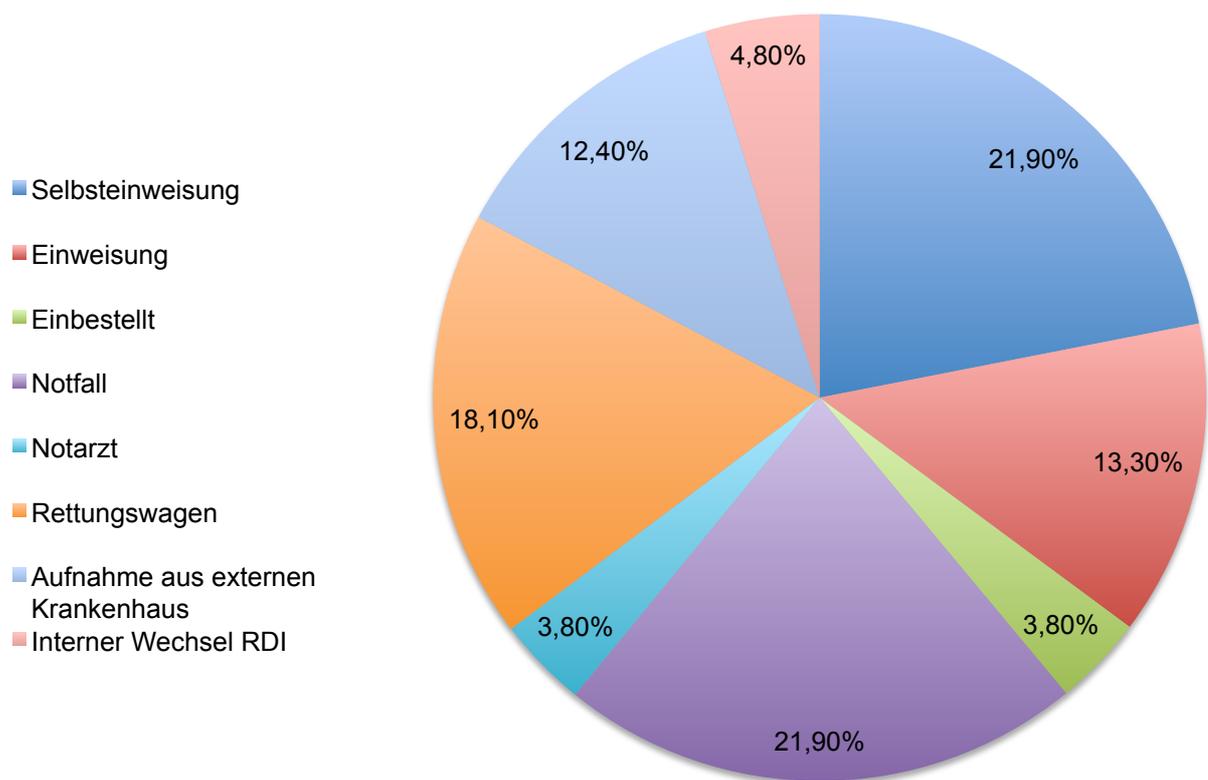


Abbildung 3: Erstvorstellung im MRI (N=105).

Die Aufnahme der Patienten erfolgte auf unterschiedliche Stationen innerhalb der 2. Medizinischen Klinik des MRI. Abbildung 4 stellt eine Übersicht der Patientenverteilung auf die verschiedenen Stationen dar. Der Großteil der Patienten

Ergebnisse – Deskriptive Auswertung

mit 60% wurde auf die Aufnahmestation 2/2a aufgenommen. Eine sofortige Übernahme auf die Intensivstation 2/11 erfolgte in 6,7% der Fälle. Die restlichen Patienten (32,4%) wurden auf verschiedene Normalstationen (2/3, 2/4P, 2/5, 2/6) verteilt.

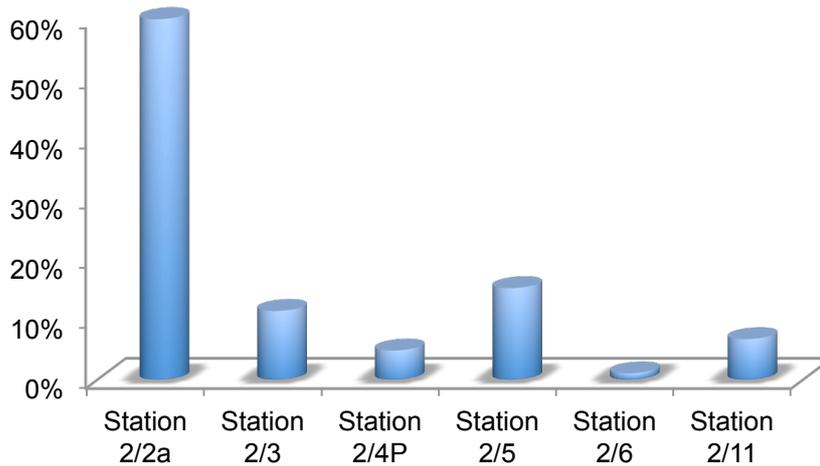


Abbildung 4: Aufnahme der Patienten (N=104) im MRI.

Von der Aufnahmestation 2/2a kamen die Patienten hauptsächlich auf die Stationen 2/3, 2/4P, 2/5. 3,8% der Patienten wurden im Verlauf intensivpflichtig und mussten auf die Intensivstation verlegt werden (siehe Abbildung 5). Danach war es in 1,9% der Fälle notwendig die Patienten als dritte Station intensiv medizinisch zu betreuen.

Ergebnisse – Deskriptive Auswertung

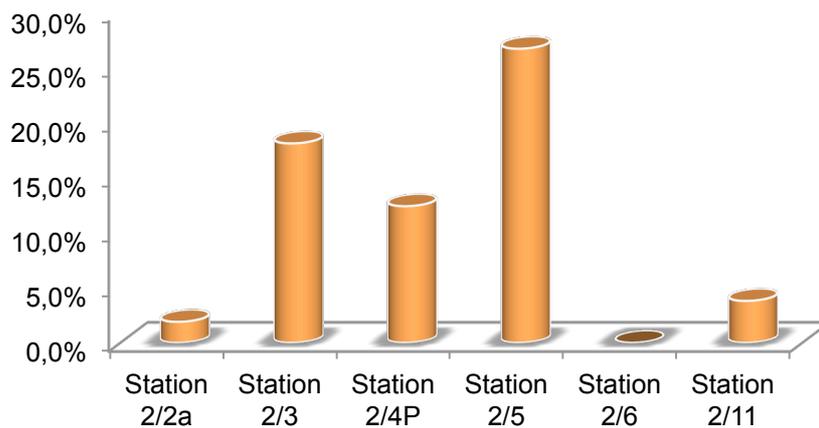


Abbildung 5: Erster Stationswechsel der Patienten (N=66) innerhalb des MRI.

3.1.3 Liegedauer, Verlauf und Kosten

In Abbildung 6 wird die durchschnittliche Liegedauer der Patienten dargestellt. Hierbei ist ersichtlich, dass der Mittelwert bei 8 Tagen mit einer Standardabweichung von 5 Tagen liegt. Von 105 Patienten wurden 13 Patienten (12,4%) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes intensivpflichtig. Minimal blieben die Patienten 2 Tage, maximal 26 Tage auf der Intensivstation. Der Median lag bei 4 Tagen.

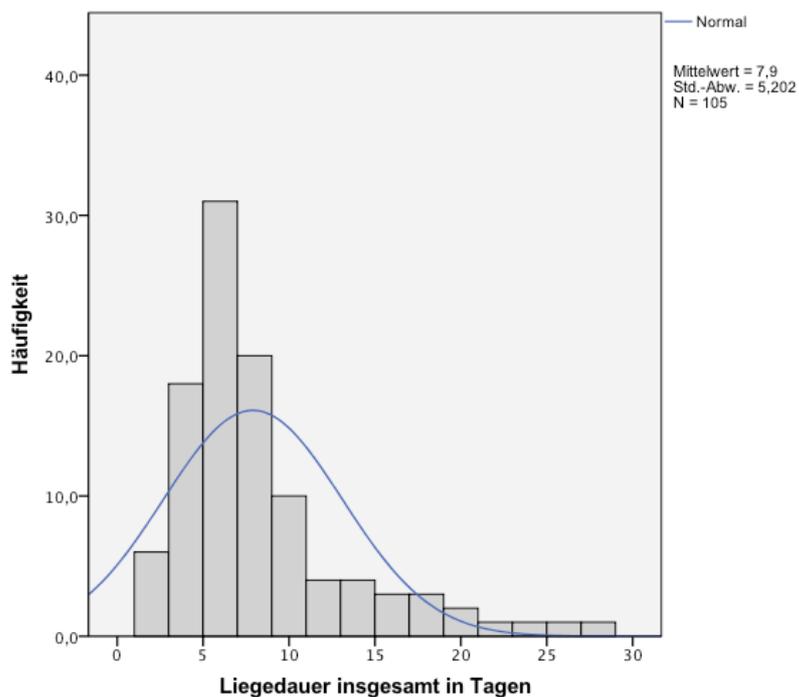


Abbildung 6: Durchschnittliche Liegedauer der Patienten (N=105)

Ergebnisse – Deskriptive Auswertung

12,4% der Patienten entwickelten ein Organversagen, wobei am häufigsten ein Multiorganversagen mit 5,7% auftrat (siehe Abbildung 7).

Bei 40% der Patienten war eine Intervention notwendig. Hierbei wurde am häufigsten mit 59,5% eine ERCP durchgeführt. In 9,5% war eine Punktion nötig. Ebenso wurden in 9,5% der Fälle Drainagen gelegt, sowie in 4,8% der Fälle war eine Operation notwendig. Abbildung 8 gibt hierüber nochmal einen Überblick.

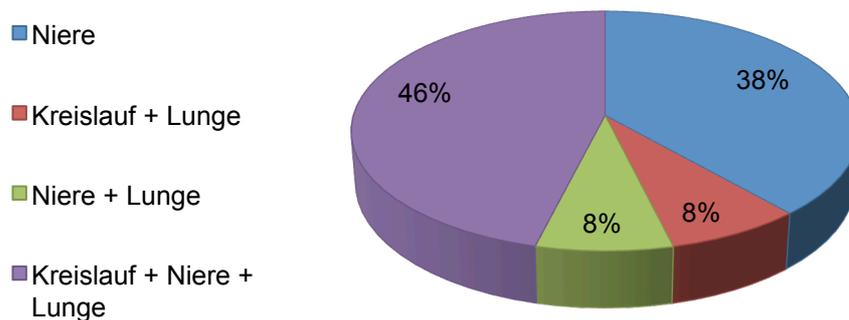


Abbildung 7: Organversagen bei Patienten (13/105) mit akuter Pankreatitis.

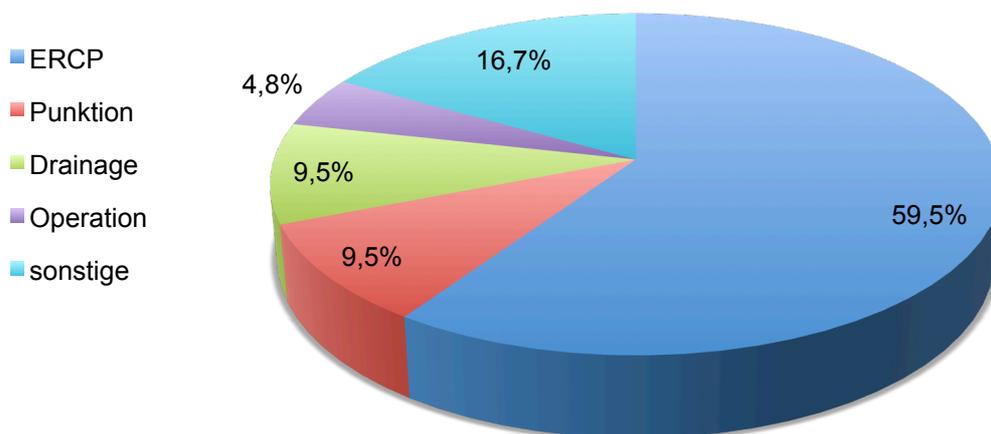


Abbildung 8: Interventionen bei Patienten (42/105) mit akuter Pankreatitis.

Insgesamt konnten nach Krankheitsverlauf 89,5% der Patienten nach Hause entlassen werden. 5,7% der Patienten verstarben, die Restlichen wurden in ein anderes Krankenhaus, bzw. in eine andere medizinische Abteilung innerhalb des

Ergebnisse – Deskriptive Auswertung

MRI, sowie in Rehabilitation oder Kurzzeitpflege verlegt. Nach Entlassung erfolgte in 32,4% eine ambulante Vorstellung. Eine erneute stationäre Aufnahme war in 28,6% der Fälle notwendig. Abbildung 9 stellt die Wiederaufnahmegründe dar.

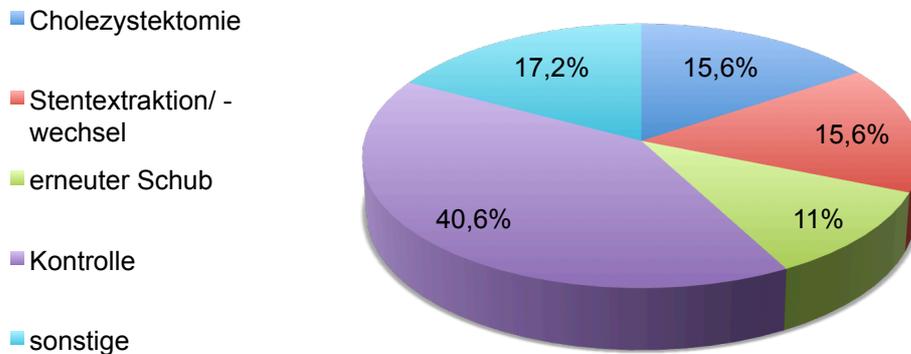


Abbildung 9: Wiederaufnahmegründe von Patienten (N=64) mit akuter Pankreatitis

Im Weiteren wurden das DRG Entgelt der Patienten analysiert. Der Median des DRG Entgelts beträgt hier 2648,55 € (N=105). Die minimalen Kosten betragen 569,66 € und das Maximum beträgt 51770,24 €. Das untere Quartil liegt bei 2633,55 € und das obere Quartil bei 3737,14 €.

In der folgenden Abbildung ist eine Übersicht über die Verteilung des DRG Entgelts der stationären Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis im MRI dargestellt.

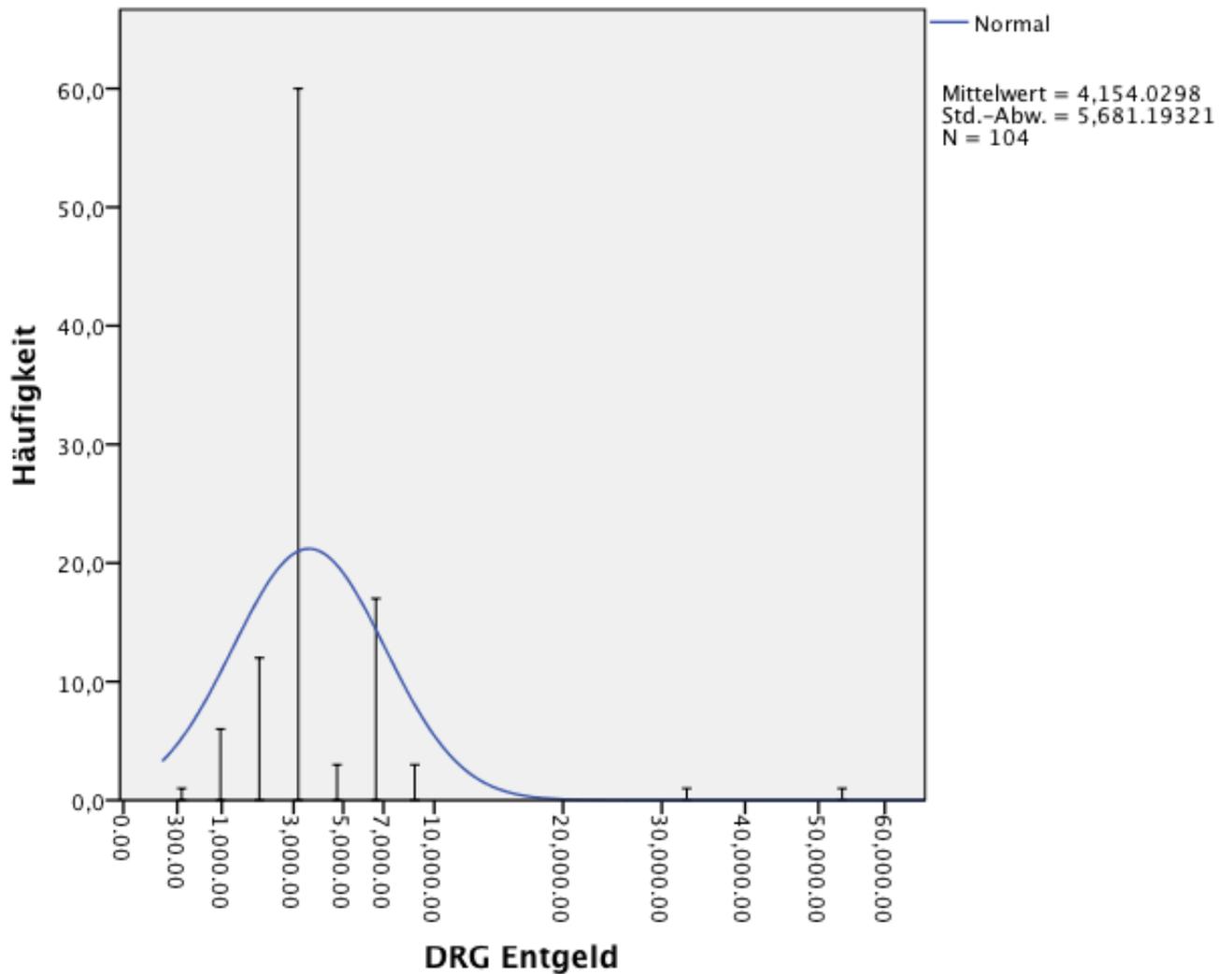


Abbildung 10: Histogramm mit Normalverteilungskurve

3.1.4 Laborchemische Diagnostik

Bei den Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis, welche diese Arbeit untersucht, wurden initial und im Verlauf unterschiedliche Laborparameter bestimmt. Ein Überblick über die erhobenen Laborchemische Parameter zeigt Tabelle 14.

Ergebnisse – Deskriptive Auswertung

	Normwert	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SAW	Anzahl (n)
Leukozyten G/l	4-10	11,36	11,69	2,97	25,7	4,42	104
Hämatokrit % männlich	42-50	41,3	41,2	23,6	55,9	6,34	70
Hämatokrit % weiblich	38-44	39,1	38,91	22,7	46,5	4,51	34
Hämatokrit Gesamt %	38-50	40,3	40,5	22,7	55,9	5,9	104
MCV fl	85-98	90	90	59	108	6	103
Glukose mg/dl	< 100 (nüchtern)	121	131	72	306	41	92
Kalzium mmol/l	2,2-2,6	2,20	2,15	0,99	2,49	0,24	85
Eiweiß gesamt g/dl	6,6-8,3	6,7	6,4	3,6	8,9	1,2	38
Harnstoff-N mg/dl	12-50	14	19	3	173	20	91
Kreatinin initial mg/dl	< 1,1	0,8	1,0	0,4	6,3	0,8	104
Kreatinin > 24 Stunden mg/dl	< 1,1	0,7	1,0	0,4	5,7	0,8	79
CK U/l	< 190	98	620	17	31415	3522	83
LDH U/l	< 250	278	639	126	16050	1894	72
Lipase 1 initial U/l	13-60	1046	2623	12	26666	3960	104
Lipase 2 <3 Tage U/l	13-60	233	719	16	6419	1259	39
Lipase 2 > 3 Tage U/l	13-60	105	165	24	700	186	14
Delta-t zwischen Lipase 1 und 2 U/l		615	2096	4	20247	4006	53
GOT U/l	< 38	50	345	14	21543	2128	102
GPT U/l	< 41	44	160	7	2573	325	94
Bilirubin mg/dl	< 1,1	1,0	1,7	0,2	13,3	2,3	105
γ-GT U/l	< 60	129	256	7	2105	336	97
AP U/l	40-130	96	151	49	862	158	98

Tabelle 14: Laborchemische Parameter

3.2 Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

3.2.1 Alter und BMI

Im Folgenden wurde untersucht ob das Alter und der BMI prädiktive Marker bezüglich des Verlaufs einer akuten Pankreatitis sind. Hierbei wurden als abhängige Variablen die Parameter Genese, Organversagen, Aufnahme auf Intensivstation und Tod in die Analyse mittels T-Test und Mann-Whitney-Test mit einbezogen.

3.2.1.1 Genese

In Tabelle 15 ist ersichtlich, dass Patienten mit einer biliären Pankreatitis einen höheren BMI haben als Patienten mit einer Pankreatitis anderer Genese (p-Wert 0.003). Im Folgenden wird unter dem Begriff „anderer Genese“ alle verbleibenden hier aufgenommenen Ursachen verstanden ohne die jeweils vorher genannte Genese in diese Definition mit einzubeziehen. Im Mittel war das Alter ebenso höher bei Patienten mit einer biliären Pankreatitis. Jedoch ließ sich hier kein signifikanter p-Wert (p-Wert 0,055) nachweisen. Im Gegensatz hierzu zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit äthyltoxischer Genese bei Alter und BMI (p-Wert 0,179 und 0,098).

Alter in Jahren			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Biliäre Genese	54,8	14,9	0,055
Andere Genese	48,6	15,6	
Äthyltoxische Genese	48,4	12,9	0,179
Andere Genese	51,5	16,9	

BMI			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Biliäre Genese	27,4	4,3	0,003
Andere Genese	24,9	5,0	
Äthyltoxische Genese	24,3	4,4	0,098
Andere Genese	26,5	5,0	

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

Tabelle 15: Alter (N=104) und BMI (N=98) der Patienten in Bezug auf die Genese: Mittelwerte und Standardabweichung bestimmt mittels T-Test. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.1.2 Organversagen, Intensivstation und Tod

Sowohl Patienten mit einem höheren Alter als auch Patienten mit einem höheren BMI haben ein signifikant höheres Risiko ein Organversagen zu entwickeln. Die p-Werte sind deutlich signifikant mit 0,011 für das Alter und 0,012 für den BMI.

Ebenso waren Patienten, welche auf Intensivstation aufgenommen werden mussten deutlich älter und hatten einen höheren BMI ($p=0,006$ für das Alter; $p=0,018$ für den BMI).

Verstorbene Patienten zeigten zwar im Mittel ein höheres Alter es konnte jedoch keine ausreichende Signifikanz gezeigt werden ($p=0,187$). Der BMI war hingegen signifikant höher bei Patienten, die verstorben sind ($p=0,004$). Tabelle 16 gibt darüber einen Überblick.

Alter in Jahren			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Organversagen	61,9	18,4	0,011
Kein Organversagen	48,8	14,6	
Intensivstation	61,2	12,6	0,006
Keine Intensivstation	48,9	15,5	
Tod	60,3	17,0	0,187
Überleben	49,9	15,4	

BMI			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Organversagen	29,3	5,4	0,012
Kein Organversagen	25,1	4,6	
Intensivstation	29,1	5,7	0,018
Keine Intensivstation	25,1	4,6	
Tod	31,5	5,1	0,004
Überleben	25,3	4,7	

Tabelle 16: Alter (N=104) und BMI (N=98) der Patienten in Bezug auf die Kriterien Organversagen, Intensivstation, Tod. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.2 Laborparameter

3.2.2.1 Genese

Bei der Abgrenzung einer biliären Pankreatitis von anderen Ätiologien, zeigten die Laborparameter GOT, GPT, γ -GT, AP, Lipase und Bilirubin eine sehr hohe Signifikanz. Die Mittelwerte dieser Parameter waren bei Patienten mit biliärer Pankreatitis deutlich erhöht. Eine Ausnahme bildete hier jedoch die GOT, die im Mittel höher war bei Patienten mit anderer Genese. Eine Übersicht über Mittelwerte und Signifikanzen stellt Tabelle 17 dar.

Nicht in die Tabelle mit aufgenommen, jedoch statistisch überprüft wurden die Parameter Leukozyten, Hämatokrit, MCV, Glukose, Kalzium, Kreatinin, Eiweiß Gesamt, Harnstoff-N und CK. Diese Parameter konnten bezüglich der Differenzierung zwischen einer biliären Pankreatitis und anderen Ursachen einer Pankreatitis keine signifikanten Ergebnisse aufweisen.

	Biliäre Genese		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
Bilirubin mg/dl	2,6	3,1	1,3	1,7	0,036
GOT U/l	254,4	253,5	384,8	2549,9	0,000
GPT U/l	283,8	283,2	105,0	328,6	0,000
γ-GT U/l	392,7	357,0	194,1	309,8	0,006
AP U/l	211,7	207,1	124,2	122,5	0,030
Lipase 1 U/l	3630,4	3674,2	2194,73	4023,5	0,020
Lipase 2 U/l < 3 Tage	653,2	1245,7	744,3	1285,9	0,815
Lipase 2 U/l > 3 Tage	543,0	222,0	102,0	77,5	0,028
LDH U/l	411,0	233,2	752,3	2313,8	0,086

Tabelle 17: Laborparameter bei biliärer Pankreatitis. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

Im Gegensatz hierzu zeigte bei einer Pankreatitis äthyltoxischer Genese lediglich die GPT einen signifikanten Unterschied. Bilirubin, GOT γ -GT und AP konnte dies nicht

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

gezeigt werden. Die Lipase lag bei einer äthyltoxischen Pankreatitis mit einem p-Wert von 0,001 signifikant niedriger mit einem Mittelwert von 926,2 U/l gegenüber 3529,1 U/l bei einer Pankreatitis anderer Genese.

Harnstoff-N zeigte sich als hoch signifikant ($p=0,001$), jedoch lagen die Mittelwerte jeweils im Normbereich, so dass hier nicht von einem prädiktiven Marker ausgegangen werden kann. Bei den restlichen Parameter (Leukozyten, Hämatokrit, Glukose, Kalzium, Eiweiß, Kreatinin, CK, LDH) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

	Äthyltoxische Genese		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
Bilirubin mg/dl	1,4	2,0	1,9	2,4	0,570
GOT U/l	86,1	116,4	486,5	2640,6	0,074
GPT U/l	49,9	47,8	222,7	392,2	0,004
γ-GT U/l	238,9	394,5	264,1	304,9	0,976
AP U/l	112,8	48,3	172,1	190,5	0,761
Lipase 1 U/l	910,5	926,2	3529,1	4610,1	0,001
Lipase 2 U/l < 3 Tage	688,3	861,4	732,1	1414,9	0,976
Lipase 2 U/l > 3 Tage	141,8	78,8	182,4	242,6	0,519
MCV fl	92,0	6,2	89,2	6,4	0,032

Tabelle 18: Laborparameter bei äthyltoxischer Pankreatitis. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.2.2 Organversagen

Im Weiteren wurden Laborparameter bei Patienten mit Organversagen untersucht. Hierbei zeigten sich stark signifikante Unterschiede bei den Parametern Kreatinin, Harnstoff, Kalzium, Eiweiß, CK, LDH, Bilirubin, GOT, und GPT. Eine Übersicht über hoch signifikante und grenzwertig signifikante Unterschiede zeigt Tabelle 19. Als nicht signifikant zeigten sich Leukozyten, Hämatokrit, Glukose, Lipase.

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

	Organversagen		Kein Organversagen		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
Kreatinin mg/dl	2,2	1,7	0,8	0,2	0,000
Kreatinin > 24 h mg/dl	2,1	1,4	0,7	0,2	0,000
Harnstoff-N mg/dl	45,5	43,1	14,1	5,5	0,000
Kalzium mmol/l	1,89	0,4	2,2	0,2	0,002
Eiweiß g/dl	5,6	1,6	6,7	0,9	0,009
CK U/l	3677,4	8973,7	103,6	56,2	0,007
LDH U/l	2279,5	4413,6	310,4	168,3	0,000
MCV fl	93,7	6,1	89,7	6,3	0,048
Bilirubin mg/dl	3,5	3,7	1,4	1,9	0,001
GOT U/l	1915,2	5901,5	115,8	177,9	0,000
GPT U/l	359,2	710,2	131,1	213,9	0,011
γ-GT U/l	465,8	598,8	222,0	266,3	0,084
AP U/l	239,3	269,9	137,5	129,9	0,088

Tabelle 19: Laborparameter bei Organversagen. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.2.3 Aufnahme auf Intensivstation

Wie beim Organversagen zeigten sich die Laborparameter bis auf CK und der MCV ebenso als hoch signifikant. Zusätzlich war der Hämatokrit signifikant erniedrigt bei Patienten, welche auf Intensivstation aufgenommen werden mussten. Eine Übersicht gibt Tabelle 20. Als nicht signifikant zeigten sich die Parameter Leukozyten, Glukose, Lipase und AP.

	Intensivstation		Keine Intensivstation		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
Kreatinin mg/dl	1,8	1,7	0,9	0,4	0,004
Kreatinin > 24 h mg/dl	1,7	1,6	0,8	0,3	0,007
Harnstoff- N mg/dl	29,7	21,4	16,7	19,2	0,007
Kalzium mmol/l	1,85	0,36	2,20	0,16	0,000
Eiweiß g/dl	5,2	0,9	6,9	0,9	0,000
LDH U/l	2012,3	4297,8	335,9	232,4	0,021
Hkt %	35,5	9,4	41,2	4,9	0,007
Bilirubin mg/dl	3,7	3,8	1,4	1,8	0,005
GOT U/l	1918,1	5900,8	115,4	176,8	0,006
GPT U/l	378,4	713,7	128,2	209,1	0,043
γ-GT U/l	505,9	600,6	216,8	259,3	0,055
AP U/l	243,1	280,9	138,1	121,5	0,193

Tabelle 20: Laborparameter bei Patienten mit Intensivpflichtigkeit. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.2.4 Exitus Letalis

Bei Patienten, welche als Folge einer akuten Pankreatitis verstarben, konnten signifikant höhere Werte bei den Laborparametern Kreatinin, Harnstoff, Kalzium, Eiweiß, CK, LDH, MCV, Bilirubin, GOT und GPT festgestellt werden. Keine signifikanten Unterschied zeigte sich bei Leukozyten, Hämatokrit, Glukose und Lipase (siehe Tabelle 21).

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

	Verstorben		Überlebt		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
Kreatinin mg/dl	2,7	2,2	0,9	4,4	0,030
Kreatinin > 24 h mg/dl	3,0	1,7	0,8	0,3	0,000
Harnstoff-N mg/dl	36,7	24,6	17,3	19,0	0,003
Kalzium mmol/l	1,68	0,46	2,19	0,17	0,007
Eiweiß g/dl	5,0	1,0	6,7	1,0	0,005
CK U/l	7140,0	12179,9	112,2	77,6	0,055
LDH U/l	3635,2	6159,3	366,1	310,5	0,007
MCV fl	95,8	6,6	89,8	6,2	0,031
Bilirubin mg/dl	5,5	4,7	1,5	1,8	0,002
GOT U/l	3955,7	8617,9	119,5	177,7	0,000
GPT U/l	573,0	987,0	132,0	210,0	0,018
γ-GT U/l	708,8	783,6	225,6	268,0	0,067
AP U/l	272,8	294,4	143,0	143,8	0,093

Tabelle 21: Laborparameter bei Patienten mit letalem Krankheitsverlauf. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.3 Scoring Systeme

3.2.3.1 Genese

Bei der Differenzierung einer biliären Pankreatitis von anderen Ursachen konnten Patienten mit einer biliären Genese eine erhöhte Punktzahl bei den Ranson Kriterien aufweisen ($p=0,034$). Der APACHE-II-Score und der BISAP Score zeigten hingegen

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Genese einer akuten Pankreatitis.

Als Übersicht dient Tabelle 22.

	Biliäre Pankreatitis		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
APACHE-II-Score	5,3	4,1	5,2	3,7	0,767
Ranson Kriterien	2,6	1,9	1,9	1,9	0,034
BISAP Score	0,9	1,3	0,7	1,0	0,476

	Äthyltoxische Pankreatitis		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
APACHE-II-Score	5,5	3,6	5,1	3,9	0,508
Ranson Kriterien	1,8	1,9	2,3	1,9	0,081
BISAP Score	0,6	0,9	0,8	1,1	0,418

Tabelle 22: Scoringsysteme in Bezug auf die Genese. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

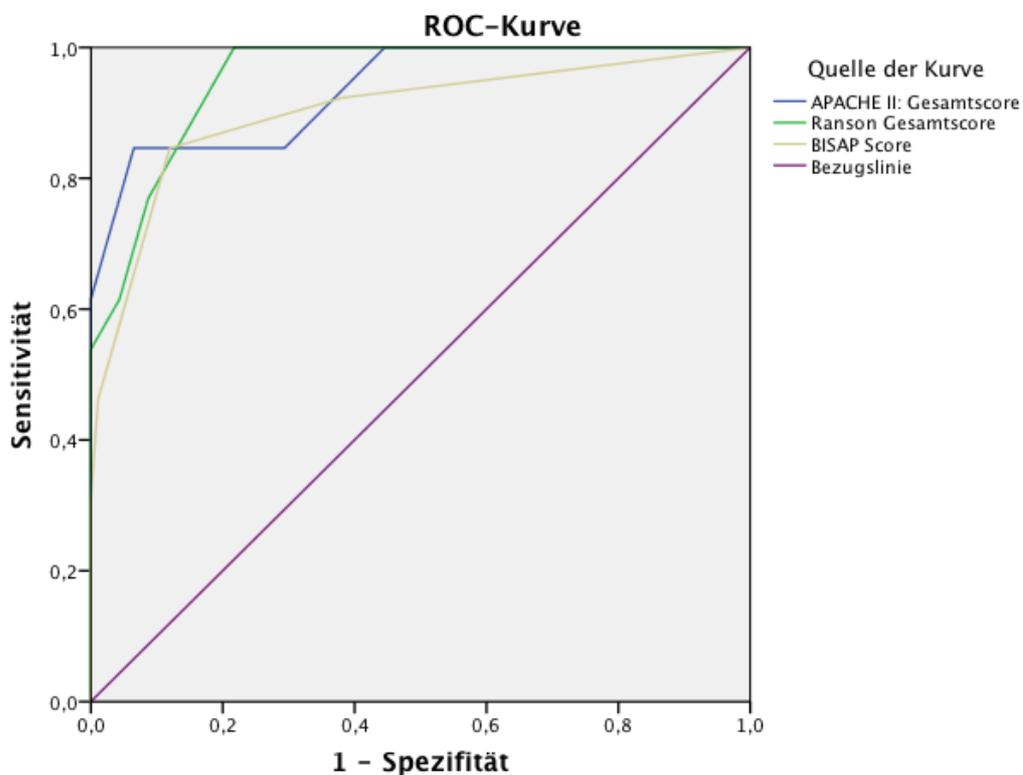
3.2.3.2 Organversagen

Patienten, welche ein Organversagen als Folge einer akuten Pankreatitis erlitten haben, zeigen in allen drei untersuchten Scores eine deutlich erhöhte Punktzahl. Dies spiegelt sich auch in den hoch signifikanten Ergebnissen wieder ($p=0,000$). In der Tabelle 23 werden Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte präsentiert. Abbildung 11 stellt die Ergebnisse in ROC-Kurven dar. Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug beim APACHE-II-Score 0,936, bei den Ranson Kriterien 0,953 und dem BISAP Score 0,902.

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

	Organversagen		Kein Organversagen		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
APACHE-II-Score	12	4,0	4,3	2,3	0,000
Ranson Kriterien	5,6	2,0	1,6	1,3	0,000
BISAP Score	2,5	1,3	0,5	0,7	0,000

Tabelle 23: Scoringsysteme in Bezug auf Patienten mit Organversagen. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

	Patienten mit Organversagen n=105, davon 13 mit Organversagen		
	APACHE-II-Score	Ranson Kriterien	BISAP Score
AUC	0,936	0,953	0,902

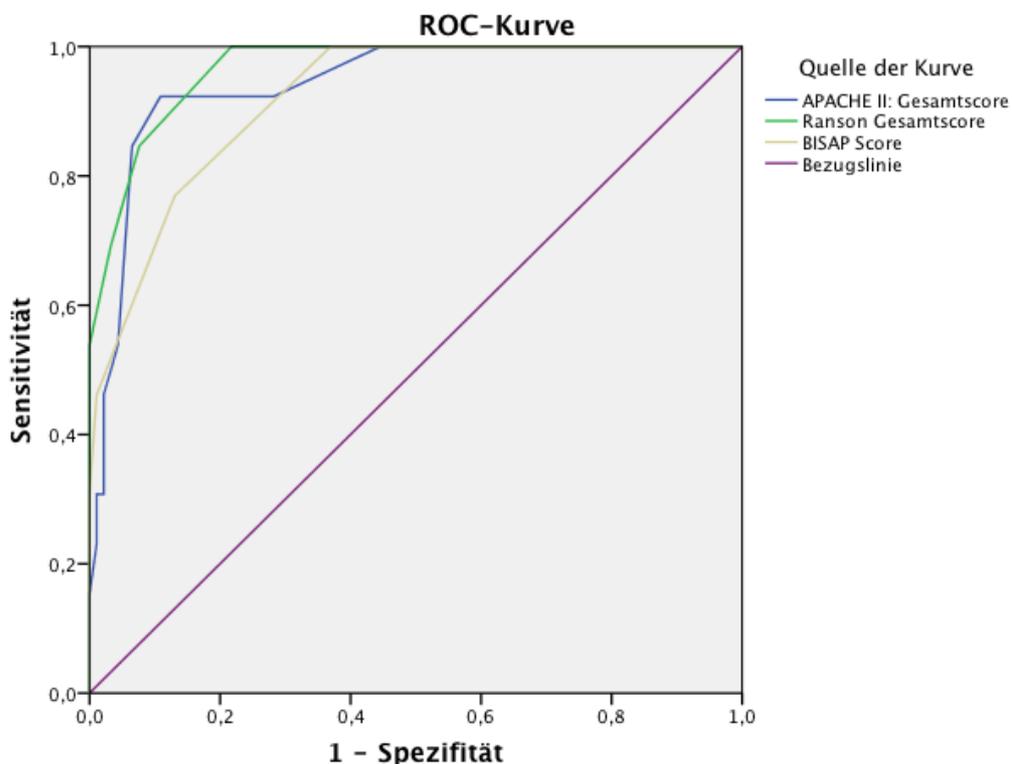
Abbildung 11: ROC-Kurve (AUC): APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score bei Patienten mit Organversagen.

3.2.3.3 Aufnahme auf Intensivstation

Bei Patienten, welche intensivpflichtig wurden, zeigten sich deutlich erhöhte Punktzahlen bei den untersuchten Scores. Die p-Werte stellten sich wiederum als hoch signifikant dar (siehe Tabelle 24). In Abbildung 12 sind anhand einer ROC Kurve die Ergebnisse nochmals dargestellt mit einer Fläche unter Kurve (AUC) von 0,941 beim APACHE-II-Score, AUC von 0,967 bei den Ranson Kriterien von und einer AUC von 0,920 beim BISAP Score.

	Intensivstation		Keine Intensivstation		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
APACHE-II-Score	11,5	3,7	4,4	3,0	0,000
Ranson Kriterien	5,8	1,8	1,6	1,3	0,000
BISAP Score	2,5	1,2	0,5	0,7	0,000

Tabelle 24: Scoringsysteme in Bezug auf Patienten mit Intensivpflichtigkeit. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test

	Patienten mit Verlegung auf eine Intensivstation n=105, davon 13, welche auf eine Intensivstation verlegt wurden		
	APACHE-II-Score	Ranson Kriterien	BISAP Score
AUC	0,941	0,967	0,920

Abbildung 12: ROC-Kurve (AUC): APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score bei Patienten mit Intensivpflichtigkeit.

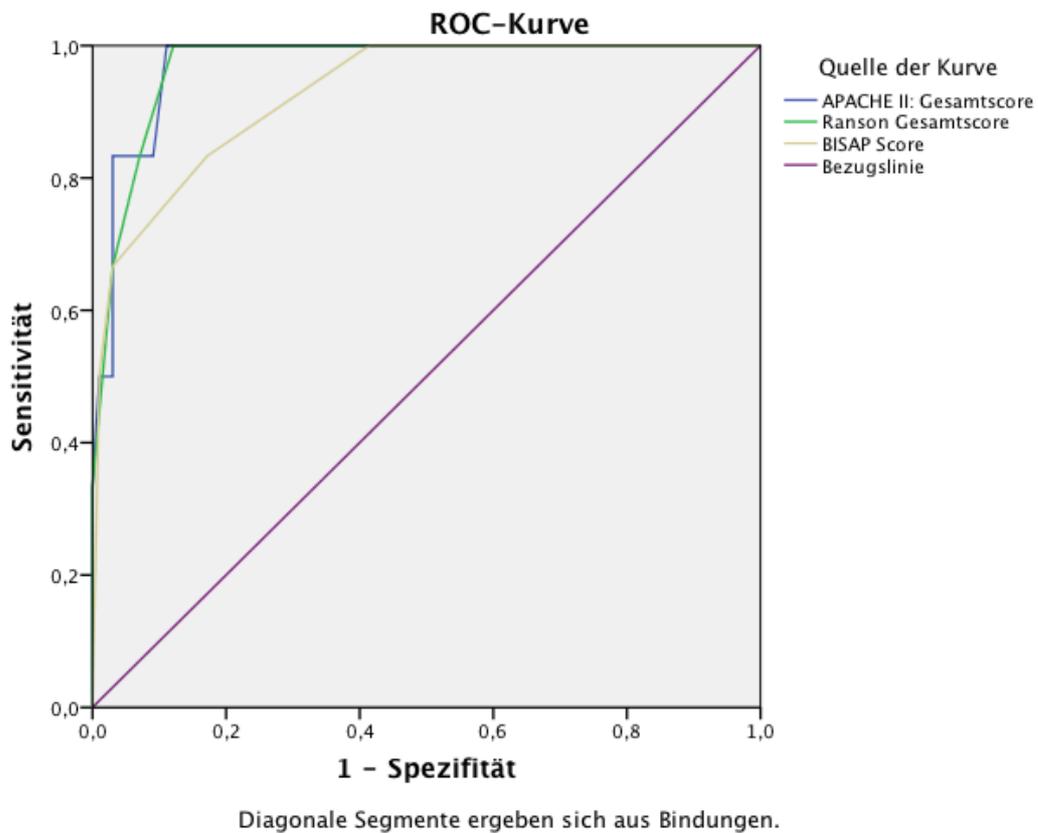
3.2.3.4 Exitus Letalis

Einen deutlich erhöhten Score wiesen Patienten auf, welche als Folge einer akuten Pankreatitis verstarben. Die P-Werte stellten sich als hoch signifikant dar ($p=0,000$). Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug beim APACHE-II-Score 0,941, bei den Ranson Kriterien 0,967 und beim BISAP Score 0,920. Tabelle 25 und Abbildung 13 zeigen einen Überblick darüber.

	Exitus letalis		Überleben		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
APACHE-II-Score	13,8	3,4	4,7	3,2	0,000
Ranson Kriterien	6,5	1,6	1,9	1,6	0,000
BISAP Score	3,0	1,3	0,6	0,9	0,000

Tabelle 25: Scoringsysteme in Bezug auf Patienten mit letalem Verlauf. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

Ergebnisse – Vergleich unterschiedlicher Variablen mittels T-Test und Mann-Whitney-Test



	Verstorbene Patienten n=105, davon sechs, welche als Folge einer akuten Pankreatitis verstarben		
	APACHE-II-Score	Ranson Kriterien	BISAP Score
AUC	0,941	0,967	0,920

Abbildung 13: ROC-Kurve (AUC): APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score bei Patienten mit letalem Verlauf.

3.2.4 Kosten und Liegedauer

3.2.4.1 Genese

Patienten mit einer biliären Pankreatitis hatten im Mittel höhere Kosten als Patienten mit anderen Ätiologien ($p=0,037$). Hingegen lagen Patienten mit biliärer Genese im Mittel länger. Es konnte hier jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,403$). Eine Überblick über Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte gibt Tabelle 26.

	Biliäre Pankreatitis		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
DRG Entgelt in Euro	5317,4	8930,7	3682,4	3615,8	0,037
Liegedauer in Tagen	8,9	6,4	7,5	4,6	0,403

Tabelle 26: DRG Entgelt und Liegedauer von Patienten mit Pankreatitis biliärer Genese. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

Bei Patienten mit einer Pankreatitis äthyltoxischer Genese zeigten sich sowohl für das DRG Entgelt, als auch für die Liegedauer keinen signifikanten Zusammenhang. Mittelwert, Standardabweichung und p-Werte sind in Tabelle 27 aufgelistet

	Äthyltoxische Pankreatitis		Andere Genese		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
DRG Entgelt in Euro	4114,8	4827,8	4175,7	6136,4	0,613
Liegedauer in Tagen	7,5	4,2	8,1	5,7	0,613

Tabelle 27: DRG Entgelt und Liegedauer von Patienten mit Pankreatitis äthyltoxischer Genese. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet

3.2.4.2 Organversagen

Bei einem Organversagen als Folge einer akuten Pankreatitis zeigte sowohl bezüglich des DRG Entgelts als auch in Bezug auf die Liegedauer ein signifikanter Zusammenhang. Die p-Werte liegen bei 0,000 (DRG Entgelt) und 0,008 (Organversagen). Siehe auch Tabelle 28.

	Organversagen		Kein Organversagen		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
DRG Entgelt in Euro	11227,6	14958,8	3231,4	1422,9	0,000
Liegedauer in Tagen	13	8,6	7,2	4,1	0,008

Tabelle 28: DRG Entgelt und Liegedauer bei Patienten mit Organversagen. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.4.3 Aufnahme auf eine Intensivstation

Ebenso wiesen Patienten, welche intensivpflichtig wurde ein signifikant höheres DRG Entgelt ($p=0,001$), sowie einen längeren Aufenthalt im Krankenhaus auf ($p=0,012$). Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 29.

	Intensivstation		Keine Intensivstation		p-Wert
	MW	SA	MW	SA	
DRG Entgelt in Euro	10695,4	15137,2	3300,8	1567,2	0,001
Liegedauer in Tagen	12,9	8,7	7,2	4,1	0,012

Tabelle 29: DRG Entgelt und Liegedauer bei Patienten mit Intensivpflichtigkeit. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.2.4.4 Exitus Letalis

Patienten, die als Folge einer akuten Pankreatitis verstarben zeigten im Mittel ein signifikant höheres DRG Entgelt ($p=0,041$). Die Liegedauer verstorbener Patienten war im Mittel verlängert konnte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zeigen ($p=0,314$). Tabelle 30 zeigt eine Übersicht darüber.

	Verstorben		Überlebt		
	MW	SA	MW	SA	p-Wert
DRG Entgelt in Euro	19490,7	21504,2	3379,5	1562,5	0,041
Liegedauer in Tagen	14,0	11,3	7,5	4,4	0,314

Tabelle 30: DRG Entgelt und Liegedauer bei Patienten mit letalem Verlauf. Mittelwerte und Standardabweichung wurden mittels T-Test bestimmt. Werte wurden auf eine Kommastelle gerundet. P-Wert wurde mittels Mann-Whitney-Test errechnet.

3.3 Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker

3.3.1 DRG Entgelt und Liegedauer

3.3.1.1 Korrelation

Im Folgenden wurde untersucht wie sich unterschiedliche Parameter in Bezug auf das DRG Entgelt bzw. die Liegedauer beeinflussen. Hierfür wurde eine Korrelation nach Spearman, sowie eine lineare multiple Regression durchgeführt. Die Parameter Alter, Organversagen, Intensivstation, Intervention, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien, BISAP Score und Liegedauer zeigten eine schwache bis starke Korrelation und wurden aufgrund dessen in die multiple Regression eingeschlossen. Die restlichen Parameter ergaben keine bzw. sehr schwache Korrelation und wurden nicht weiter untersucht. Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 31.

	DRG Entgelt	
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)
Alter in Jahren	0,252	0,010
Biliäre Genese	0,206	0,036
Äthyltoxische Genese	-0,050	0,615
BMI	0,151	0,140
Intervention	0,466	0,000
Organversagen	0,365	0,000
Intensivstation	0,321	0,001
Tod	0,201	0,040
APACHE-II-Score	0,275	0,005
Ranson Kriterien	0,370	0,000
BISAP Score	0,488	0,000
Liegedauer in Tagen	0,639	0,000

Tabelle 31: Korrelationskoeffizient und Signifikanz unterschiedlicher Parameter in Bezug auf das DRG Entgelt. N=104 bzw. N=103 für Alter und Intervention; N=97 für BMI.

Ergebnisse – Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker

Bei der Korrelationsanalyse für die Liegedauer zeigte sich eine schwache bis mittlere Korrelation für die Werte Alter, Organversagen, Intensivstation, Intervention, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien, BISAP Score und DRG Entgelt. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten eine sehr schwache Korrelation und wurden deshalb nicht in die Regressionsanalyse miteingeschlossen.

	Liegedauer in Tagen	
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)
Alter in Jahren	0,334	0,001
Biliäre Genese	0,082	0,405
Äthyltoxische Genese	-0,017	0,862
BMI	0,037	0,719
Intervention	0,306	0,002
Organversagen	0,258	0,008
Intensivstation	0,245	0,012
Tod	0,099	0,317
APACHE-II-Score	0,298	0,002
Ranson Kriterien	0,367	0,000
BISAP Score	0,485	0,000
DRG Entgelt	0,639	0,000

Tabelle 32: Korrelationkoeffizient und Signifikanz unterschiedlicher Parameter bezüglich der Liegedauer. N=105; N=104 bei DRG Entgelt, Alter, Intervention; N=98 für BMI.

3.3.1.2 Lineare multiple Regression

Von schon zuvor ausgewählten korrelierenden Parametern wurden nun diese in die Regressionsanalyse für das DRG Entgelt mit eingeschlossen, welche bei Aufnahme erhoben werden konnten. Hierbei handelt es sich um Alter, Organversagen, Intensivstation, Intervention, APACHE-II-Score und BISAP Score.

In diesem Modell erwiesen sich als signifikant die Parameter Organversagen ($p=0,000$) und Intervention ($p=0,017$). Erklärungsgehalt in der Modellzusammenfassung war $R=0,498$. Der Regressionskoeffizient B ergab beim

Ergebnisse – Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker

Organversagen 7471,4 und bei der Intervention 2486,1. Somit erhöht sich das DRG Entgelt bei einem Organversagen um 7471,4 Euro und bei einer Intervention um 2486,1 Euro.

Als zusätzlicher Parameter konnte die Ranson Kriterien erst nach 48 Stunden erhoben werden. Ein weiteres Analysemodell wurde mit diesem Parameter erhoben. Hierbei ergab sich keine Veränderung der Ergebnisse.

Als letzter Parameter wurde die Liegedauer nach Krankheitsverlauf in das Analysemodell mit aufgenommen. In diesem Modell erwiesen sich als signifikant das Organversagen ($p=0,000$) und die Liegedauer ($p=0,000$). Erklärungsgehalt in der Modellzusammenfassung war $R=0,620$. Der Regressionskoeffizient B lag bei 5598,5 für das Organversagen bzw. 525,2 für die Liegedauer. Hieraus ergibt sich in diesem Modell eine Erhöhung des DRG Entgelts von 5598,5 Euro bei einem Organversagen und 525,2 Euro für jeden zusätzlichen Liegetag im Krankenhaus.

Weiterhin wurde ein erneutes lineares multiples Regressionsmodell für die Liegedauer mit den zuvor ausgewählten korrelierenden Parametern erstellt. Die hier aufgenommenen Variablen waren Alter, Organversagen, Intensivstation, Intervention, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien, BISAP Score. In diesem Modell zeigte sich der BISAP Score ($p=0,000$) und die Interventionen ($p=0,004$) als signifikant. Der Erklärungsgehalt in der Modellzusammenfassung ergab $R=0,554$. Der Regressionskoeffizient B für den BISAP Score lag bei 2,2 und für die Interventionen bei 2,6. Hieraus ist zu schließen, dass bei jedem weiteren Punkt des BISAP Scores sich die Liegedauer im Schnitt um 2,2 Tage verlängert. Bei Patienten mit Interventionen erhöht sich die Liegedauer um 2,6 Tage.

3.3.2 Intensivstation und Exitus letalis

3.3.2.1 Korrelation

Eine Korrelation nach Spearman wurde für die Aufnahme auf die Intensivstation bzw. den Exitus letalis mit unterschiedlichen Parametern erstellt. Für die Konstante Intensivstation korrelierten stark die Parameter Organversagen, Tod, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score. Diese Parameter wurden in die multiple binäre Regression mit einbezogen. Die restlichen Variablen korrelierten schwach bis

Ergebnisse – Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker

gar nicht und wurden somit nicht in die Regressionsanalyse mit eingeschlossen (siehe Tabelle 33).

	Intensivstation	
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)
Alter in Jahren	0,270	0,006
Biliäre Genese	0,074	0,455
Äthyltoxische Genese	-0,096	0,332
BMI	0,240	0,017
Intervention	0,222	0,023
Organversagen	0,737	0,000
Tod	0,655	0,000
APACHE-II-Score	0,507	0,000
Ranson Kriterien	0,546	0,000
BISAP Score	0,530	0,000
Liegedauer in Tagen	0,245	0,012
DRG Entgelt in Euro	0,321	0,001

Tabelle 33: Korrelationskoeffizient und Signifikanz unterschiedlicher Parameter bezüglich dem Aufenthalt der Patienten auf Intensivstation. N=105; N=104 für DRG Entgelt, Alter, Intervention; N=98 für BMI.

Eine weitere Korrelation wurde für die Konstante Exitus letalis durchgeführt. Hierbei korrelierten Organversagen und Intensivstation stark. Weiterhin korrelierten APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score. Diese genannten Parameter wurden in das Regressionsmodell aufgenommen. Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 34.

	Exitus letalis	
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)
Alter in Jahren	0,130	0,189
Biliäre Genese	0,021	0,835
Äthyltoxische Genese	0,076	0,441
BMI	0,295	0,003
Intervention	0,133	0,180
Organversagen	0,655	0,000
Intensivstation	0,655	0,000
APACHE-II-Score	0,382	0,000
Ranson Kriterien	0,388	0,000
BISAP Score	0,382	0,000
Liegedauer in Tagen	0,099	0,317
DRG Entgelt in Euro	0,201	0,040

Tabelle 34: Korrelationskoeffizient und Signifikanz unterschiedlicher Parameter in Bezug auf den Exitus letalis. N=105; N=104 für DRG Entgelt, Alter, Intervention; N= 98 für BMI.

3.3.2.2 Multiple binäre Regression

Die schon zuvor ausgewählten korrelierenden Parametern wurden in die multiple binäre Regressionsanalyse mit eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Organversagen, Tod, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien und BISAP Score in Bezug auf die Aufnahme auf Intensivstation.

In diesem Modell erwiesen sich die Variablen Ranson Kriterien ($p=0,004$) und das Organversagen ($p=0,036$) als signifikant. Dieses Gesamtmodell weist mit einem R-Quadrat von 0,761 nach Nagelkerke einen hohen Erklärungsgehalt auf.

Für ein weiteres Regressionsmodell wurden die Parameter Organversagen, Intensivstation, APACHE-II-Score, Ranson Kriterien, BISAP Score in Bezug auf den Exitus letalis verwendet. In diesem Modell erwiesen sich der APACHE-II-Score

Ergebnisse – Zusammenhänge unterschiedlicher prädiktiver Marker

($p=0,047$) und die Ranson Kriterien ($p=0,059$) als signifikant. Dieses Gesamtmodell weist mit einem R-Quadrat von 0,709 nach Nagelkerke ebenso einen hohen Erklärungsgehalt auf, auch wenn die einzelnen Parameter grenzwertige Signifikanzen aufweisen.

4. Diskussion

Der häufigste Grund für eine stationäre Aufnahme bei gastrointestinalen Erkrankungen ist aktuell die akute Pankreatitis (43). Peery et al. (43) zeigte, dass die akute Pankreatitis an erster Stelle der gastrointestinalen Erkrankungen mit Krankenhausaufenthalt in den USA steht. Weiterhin konnte eine deutliche Zunahme von 30% der stationär behandelten Patienten mit akuter Pankreatitis im letzten Jahrzehnt beobachtet werden.

Die akute Pankreatitis kann sich zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild entwickeln. Eine frühzeitige und adäquate Therapie ist entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf. Gardner et al. (15) konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass Patienten mit einer schweren Pankreatitis ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko aufzeigen, wenn frühzeitig eine ausreichende Volumenzufuhr durchgeführt wurde. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Patienten eine geringere Rate an Organversagen hatten.

Somit ist eine frühe Beurteilung des Schweregrades von großer klinischer Relevanz um Patienten mit schwerer Pankreatitis schnellstmöglich eine Monitor überwachte Volumenzufuhr zu ermöglichen.

Diese Arbeit vergleicht bereits etablierte Scoring Systeme, sowie prädiktive Marker zur Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis.

So konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter Kalziumwert signifikant mit einem als Folge der akuten Pankreatitis einhergehendem Organversagen und schlimmstenfalls mit dem Exitus letalis korreliert. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Nierenversagen (erhöhter Kreatinin- und Harnstoffwert) und einem erhöhten Letalitätsrisiko. Zudem konnte ein relevanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen einem erhöhten BMI bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis und den schwerwiegenden Folgen der Erkrankung bis hin zum Versterben der Patienten.

Hoch signifikante Ergebnisse zeigte die Gegenüberstellung von etablierten Scoring Systemen, wie der APACHE-II-Score, die Ranson Kriterien und der BISAP Score.

Bei Patienten mit hohen Punktescores kam es signifikant häufiger zu einem Organversagen, Tod bzw. der Aufnahme auf eine Intensivstation. Ein ebenso bedeutsamer Zusammenhang zeigte sich bei einer intensivmedizinischen

Diskussion

Versorgung und dem Versterben der Patienten als Folge einer akuten Pankreatitis in Bezug auf das resultierende DRG Entgelt und die Liegedauer der Patienten im Klinikum.

Diese Ergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse für den klinische Alltag und der primären Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis.

4.1 Diskussion der Methoden

Insgesamt wurden 105 Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis retrospektiv untersucht. Hierbei ist zu erwähnen, dass diese Patienten bei Aufnahme mittels eines standardisierten Screening Bogens der EAGLE Studie erfasst wurden und diese durch ein qualifiziert geschultes Studienteam durchgeführt wurde.

Hierdurch ist gewährleistet, dass eine zuverlässig, standardisierte und vollständige Datenerhebung der Screeningbögen erfolgt ist. Es handelt sich hier also um retrospektiv ausgewertete aber prospektiv erhobene Daten, die damit besonders zuverlässig sind.

Weitere Parameter, welche nicht den Screeningbögen zu entnehmen waren, wurden über das SAP Computerprogramm erhoben. Bei dieser Form der Datenerhebung ist jedoch kritisch anzumerken, dass teilweise Daten retrospektiv nicht mehr eruiert werden konnten. Dies ist besonders im Hinblick auf die Scoring Systeme zu beachten, da bei fehlenden Werten diese als unauffällig bzw. nicht erhöht bewertet wurden.

Der Parameter „Schmerzbeginn \leq 48 Stunden vor Aufnahme“ war im Screening-Bogen der EAGLE Studie abgefragt worden. Eine genaue Zeitbestimmung des Schmerzbeginns, sowie die Schmerzintensität waren retrospektiv nicht mehr eruiert. Aufgrund dessen wurde der Screening-Bogen bei anschließenden Patienten, welche beim Screening der EAGLE Studie teilnahmen präzisiert. Hinzu kamen der exakte Schmerzbeginn, sowie die Schmerzintensität. Diese wurden mit in den Fragenkatalog der EAGLE Studie neu aufgenommen und abgefragt. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schmerzbeginn öfter beim Arzt vorstellen als Patienten mit leichter Pankreatitis (23). Zudem könnte in den nachfolgenden

Forschungsarbeiten einen Zusammenhang der Schmerzintensität mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis untersucht werden. Phillip et al. (44) konnten bereits zeigen, dass im Mittel das Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Vorstellung im Krankenhaus bei mehr als 24h liegt. Die Patienten stellten sich jedoch wesentlich schneller bei einer Schmerzintensität von >6 auf einer Skala von 0-10 vor. Ebenso wurden Patienten, welche im Verlauf auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, wesentlich schneller vorstellig. Zusammenfassend ist der Schmerzbeginn und die Schmerzintensität bei einer akuten Pankreatitis ein wichtiger prognostischer Faktor um eine nekrotisierende Pankreatitis schnellst möglichst herauszufiltern (21). Einige schon in dem Screening Bogen abgefragte Laborparameter wurden erneut über das SAP System eruiert, da der Screening Bogen Parameter nur als „erhöht“ oder „nicht erhöht“ abfragt. Die damit quantitativ ermittelten Parameter ermöglichten eine exakte Analyse des prädiktiven Wertes der Laborparameter. Dies führt zu genaueren Interpretationen der Ergebnisse.

Die Laborparameter wurden dem initialen Labor bei Aufnahme der Patienten entnommen. Ausnahmen hierfür sind die Parameter „Lipase 2“, „Lipase 3“ und der Parameter „Kreatinin > 24 Stunden“. Kritisch hierbei anzumerken ist, dass die Laborparameter aufgrund der retrospektiven Studie nicht im gleichen Zeitabstand nach Krankheitsbeginn untersucht werden konnten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Diskussion Patientencharakteristika und Laufwege

Die Patientenzahl betrug 105 Patienten. Schon mit dieser Patientenzahl ließen sich statistisch signifikante Ergebnisse erfassen. Sicherlich wäre es interessant das Patientenkollektiv zu erweitern, um die oben dargestellten Ergebnisse zu bestätigen. Hierzu werden gerade am Klinikum rechts der Isar weitere Patientendaten gesammelt und analysiert.

Die Ursache einer akuten Pankreatitis spielt eine entscheidende Rolle für die darauf folgende Therapie und die Prognose (24). In der aktuellen Literatur zählen die biliäre und die äthyltoxische Genese (35%-40%) zu den häufigsten Ursachen (13,45). Dies konnte auch in der Analyse des Krankengutes des MRI bestätigt werden, in der die äthyltoxische Genese mit 35,2% bei der Patientenauswahl stark dominierte im

Diskussion der Ergebnisse

Gegensatz zur biliären Genese mit 29,5%. Hierbei sollte unbedingt die geographische und kulturelle Variabilität des Alkoholkonsums berücksichtigt werden. Auf die gesamte Weltbevölkerung betrachtet schwankt der Prozentsatz der akuten Pankreatiden äthyltoxischer Genese zwischen 6% und 79% (45).

Die Inzidenz einer als Medikamentennebenwirkung verursachten Pankreatitis variiert zwischen 0,1% und 5,3% (12). Der größte Anteil stellen die Medikamente Zytostatika und Immunmodulatoren (21%), kardiovaskuläre Pharmaka (18%) und Virostatika (16%) dar (12). Der Anteil an medikamentös induzierten Pankreatitiden betrug in der vorliegenden Arbeit 4,8%. Der Hauptanteil der Medikamente, welche Auslöser einer akuten Pankreatitis waren, stellten Virostatika dar. In manchen Fällen konnte eine Kombination mit Antidepressiva beobachtet werden.

Unerwartet hoch war der Anteil an akuten Pankreatiden, nach einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). In der Literatur reicht die Inzidenz der post-ERCP Pankreatitis von 1,8% bis 7,2% (57,38). In der eigenen Analyse war dieser Anteil mit 8,9% höher. Für die Diagnose einer post-ERCP Pankreatitis ist eine dreifache Erhöhung der Lipase (> 24 Stunden nach ERCP) in Kombination mit der typischen Schmerzsymptomatik, sowie der Notwendigkeit einer erneuten Aufnahme bzw. Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes (9). Die Angaben zur Inzidenz können bei Nichtbeachtung der Diagnosekriterien stark schwanken wodurch es auch zu einer höheren Inzidenzangabe kommen kann (8). Die hier dargestellte Inzidenz erfüllte die oben genannten Kriterien.

Der Großteil der Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis wurde über die Aufnahmestation 2/2a medizinisch versorgt. Sofort herausgefiltert wurden 6,7% der Patienten mit einer schweren Pankreatitis, die unmittelbar nach Klinikaufnahme eine intensivmedizinische Versorgung benötigten. Im Verlauf wechselten als zweite Station noch 3,8% der Patienten auf die Intensivstation. 1,9% wurden als dritte Station auf die Intensivstation verlegt. Interessant an diesem Verlauf ist die Tatsache, dass bei insgesamt 5,7% der Patienten die Schwere der akuten Pankreatitis nicht sofort bei Aufnahme erkannt wurde und die deswegen keine sofortige intensivmedizinische Behandlung erhielten. Diese Tatsache betont nochmals die Dringlichkeit Patienten mit einer schweren Verlaufsform einer akuten Pankreatitis möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden herauszufiltern um ihnen eine sofortige intensivmedizinische Behandlung zu ermöglichen.

4.2.2 Diskussion von Liegedauer und Verlauf

In Hinsicht auf Komplikationen und Letalität zeigten sich vergleichbare Daten in anderen Studien. In der vorliegenden Population kam es in 13/105 (12,4%) der Fälle zu einem Organversagen, 6/105 (5,7%) der Patienten verstarben. Vergleicht man diese Daten mit aktuellen Studien der internationalen Literatur, liegt der Anteil von Patienten mit Organversagen bei 16,7%-22% (42,10).

Nach einer Analyse der Literatur von Banks et al. (4) liegt die Gesamtletalität der akuten Pankreatitis bei 2%-9%, wobei hier sowohl die akut ödematöse Pankreatitis, als auch die nekrotisierende Pankreatitis mit schwerem Verlauf einbezogen wurden. Die Letalität für eine nekrotisierende Pankreatitis (8%-39%) liegt deutlich höher als bei einer ödematösen Pankreatitis (1%-7%). Die Gesamtletalität ist bei den hier erhobenen Daten vergleichbar. Sicherlich wäre eine Analyse der Letalität je nach Schweregrad gemessen an den verschiedenen Scores bzw. einzelner Laborparameter eine interessante Frage für weitergehende Studien.

Die Liegedauer der Patienten betrug im Durchschnitt 8 ± 5 Tage. Im Vergleich zu anderen Studien liegt dies unter dem Durchschnitt anderer Zentren (10, 62). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Population der verglichenen Studien aus anderen Staaten stammt und somit andere Gesundheitssysteme zugrunde liegen.

4.2.3 DRG Entgelt

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine häufige Erkrankung mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Die Gesamtkosten für die Behandlung der akuten Pankreatitis betragen in den USA jährlich 2,6 Billionen Dollar, mit durchschnittlichen Kosten von 6096 Dollar pro Fall (43).

Um einen Überblick für das deutsche Gesundheitssystem zu erlangen wurde auch das DRG Entgelt für die vorliegenden Fälle untersucht. Anzumerken ist, dass hierfür nur die primären Krankenhausentgelte und nicht weiterführende Kosten, welche durch Wiederaufnahme bzw. ambulante Weiterbehandlung entstanden sind, analysiert wurden.

Das DRG Entgelt der stationären Patienten mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis lag im Durchschnitt bei 2648,55 € (n=105). Im Vergleich zu Peery et al. (43) waren die hier errechneten durchschnittlichen Kosten geringer. Eine genauere Aufgliederung wurde bei Peery et al. nicht vorgenommen, so dass ein genauerer Vergleich nicht möglich ist.

Diskussion der Ergebnisse

Die minimalen Kosten der vorliegenden Fälle betragen 569,66 € und das Maximum beträgt 51770,24 €. Bei einer schweren Pankreatitis mit Organversagen bzw. intensivmedizinischer Therapie lagen sie bei 10695€ bzw. 11227€ und waren damit geringer als in einer schwedischen Studie von Andersson et al. (1), in welcher die Kosten für eine schwere Pankreatitis mit Organversagen bzw. intensivmedizinischer Therapie bei 15774€ lagen. Die Kosten bei unkomplizierten Verläufen waren hingegen vergleichbar mit 3480€ bei Andersson et al bzw. 3300€ in der vorliegenden Arbeit.

Hier konnte gezeigt werden, dass die Kosten für eine akute Pankreatitis signifikant höher lagen, wenn eine intensivmedizinische Therapie notwendig wurde (10695€ im Vergleich zu 3300€). Ein signifikanter Unterschied der DRG-Entgelte in Bezug auf die Genese (äthyltoxisch, biliär vs. andere Genese) ergaben sich nicht. Sowohl die biliäre als auch die äthyltoxische Pankreatitis fallen im DRG Entgeltkatalog unter die Ziffer H62B und werden somit gleichwertig abgerechnet (65). Ein signifikanter Unterschied ist hierdurch nicht zu erwarten.

Weiterhin konnte durch eine multivariante Analyse gezeigt werden, dass bei Patienten mit Organversagen das DRG Entgelt um 5598,5 Euro unabhängig assoziiert höher lag. Die Kosten pro zusätzlichem Tag lagen hier bei 525,2 Euro. Wie bereits dargestellt kam es in 5,7% der Fälle zu einer späteren Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund von Komplikationen. Es stellt sich die Frage ob durch eine frühzeitige Erkennung dieser Patienten einerseits die Komplikationsrate andererseits die Dauer der ICU Liegedauer und somit die entstehenden Kosten minimiert werden könnten.

Die mittlere Verweildauer für die Diagnose einer akuten Pankreatitis ist mit 8,1 Tagen festgelegt (65). Diese ist vergleichbar mit der mittleren Liegezeit von 7,9 Tagen der hier untersuchten Population. Somit sind keine signifikanten Abzüge beim DRG Entgelt aufgrund von nicht Einhalten der oberen- bzw. unteren Verweildauer, bei den aufgenommenen Fällen zu erwarten.

Insgesamt verursacht die akute Pankreatitis durchschnittliche Kosten von über 4100€ pro Fall. Daraus entsteht ein nicht unerheblicher Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem.

Nicht einberechnet sind Folgekosten. In der vorliegenden Population zeigte sich, dass 28,6% der Patienten stationär wiederaufgenommen wurden bzw. 32,4% eine weiterführende ambulante Therapie benötigten. Hinzukommen noch Kurzzeitpflege

und Rehabilitation. Die hierdurch entstandenen Kosten sind nicht dargestellt und sind sicherlich ein interessanter Aspekt für eine weitere Analyse.

4.2.4 Laborparameter

Bei einer akuten Pankreatitis ist initial ein besonderes Augenmerk auf die Genese zu richten, da bei einer biliären Pankreatitis eine akute Intervention in Form einer ERCP notwendig sein kann. Die vorliegende Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Laborparameter Bilirubin, GPT, γ -GT, AP, Lipase und einer biliären Genese. Entsprechende Ergebnisse konnten ebenso in aktuellen Studien gezeigt werden (24,18). Auffallend hierbei ist eine signifikant erhöhte initiale Lipase, was jedoch nicht als prognostischer Marker zu werten ist (23). Eine 3-fache Erhöhung der GPT gilt als positiv prädiktiver Marker für eine biliäre Genese (23). Im vorliegenden Kollektiv konnte eine deutlich signifikant höhere GPT bei Patienten mit Pankreatitis biliärer Genese nachgewiesen werden.

Eine Differenzierung der Genese muss anhand dieser Laborparameter sowie der Sonographie von Gallenblase und Gallenwegen und ggf. Endosonographie rasch erfolgen, da eine frühe Intervention mittels ERCP notwendig sein kann.

Bei den Kriterien Organversagen, Intensivstation und Exitus letalis zeigten sich bei Aufnahme die Laborparameter Kreatinin, Harnstoff, Kalzium, Eiweiß, LDH, Bilirubin und GOT signifikant erhöht. Der Laborparameter GOT stellte sich hierbei als besonders signifikant erhöht dar.

Wu et. al. (64) konnten ebenso einen positiven Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Harnstoff Wert bei Aufnahme und einem erhöhtem Letalitätsrisiko aufzeigen. In derselben Studie zeigten sich Werte für die AUC von Harnstoff-N (0,84) und Kreatinin (0,79), im Vergleich zu den hier berechneten AUC mit 0,95 für Kreatinin und 0,86 für Harnstoff-N.

Ein erniedrigter Serumkalziumspiegel gilt als prognostisch schlechtes Zeichen. Die Hypokalziämie ist am ehesten auf die Bildung von Kalkseifen in den Fettgewebsnekrosen zurückzuführen (31). Mentula et al. (39) konnten ebenso einen positive Zusammenhang zwischen einer Hypokalziämie und dem Auftreten eines Organversagen feststellen. Hingegen konnte Woo et al. (62) keinen Unterschied der Kalziumwerte aufzeigen bezüglich der Differenzierung zwischen einer schweren und milden Pankreatitis.

Diskussion der Ergebnisse

Ein erniedrigter Gesamteiweißwert (Albumin) im Blut deutet auf eine zunehmende intravasalen Flüssigkeits- und Eiweißverlust in den Bauchraum und ist allgemein als schlechtes prognostisches Zeichen anerkannt (31).

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein unspezifischer Marker für einen akuten Zellerfall im Körper, dieser ist in vielen Geweben nachweisbar. Im Rahmen einer akuten Pankreatitis konnte auch in den vorliegenden Daten ein signifikanter Unterschied zwischen einer erhöhten LDH und einem schweren Verlauf, bei dem es zu Organschäden kommt, nachgewiesen werden. Ein entsprechendes Ergebnis zeigte sich bereits bei Woo et al. (62).

Die GOT ist ebenfalls ein prognostisch schlechter Marker für das Auftreten einer schweren Verlaufsform einer akuten Pankreatitis. Die vorliegende Studie konnte einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten GOT und einer erhöhten Letalität feststellen. Dieser Zusammenhang konnte auch von Kaya et al. (27) nachgewiesen werden. Bekanntermaßen liegt der de Ritis-Quotient (GOT/GPT) bei einer schweren Leberzellschädigung > 1 , was auf ein beginnendes Leberversagen hindeuten kann (20). Hierdurch wird der Zusammenhang zwischen einer erhöhten GOT und steigenden Letalitätsrisiko deutlich.

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel, sowie ein erhöhter Hämatokrit gelten in der aktuellen Literatur als prognostisch ungünstig für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis. Brown et al. (7) konnte einen positiven Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokrit und dem auftreten von Pankreasnekrosen bzw. Organversagen feststellen. Bei Mentula et al. (39) konnten ebenso entsprechende Ergebnisse gezeigt werden, wobei hier noch die Höhe der Glukose als zusätzlicher, positiv prädiktiver Marker angegeben wurde. In den vorliegenden Daten ergab sich jedoch kein Zusammenhang von Hämatokrit ($p=0,117$) und Glukose ($p=0,651$) für das Auftreten von Organversagen oder Tod. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nekrosen wurde jedoch nicht untersucht und wäre sicherlich ein weiterer interessanter Aspekt für prospektive Studien. Lankisch et al. (33) zeigten ebenso, dass kein positiver Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit als einzelnen Parameter und dem klinischem Outcome wie Organversagen und Mortalität besteht.

Insgesamt konnten zahlreiche Laborparameter aufgezeigt werden, die für eine prognostische Einschätzung einer akuten Pankreatitis hilfreich sind. Jedoch zeigt der Vergleich mit unterschiedlichen Studien, dass bei einigen Parametern die Aussagen deutlich variieren. Aufgrund dessen ist ein Scoring-System von bedeutender

Diskussion der Ergebnisse

Relevanz, da nur dadurch mehrere Parameter abgefragt werden können und eine zuverlässige Aussage bezüglich der Prognose einer akuten Pankreatitis gewährleistet ist.

4.2.5. Scoring-Systeme

In der vorliegenden Studie wurden unterschiedliche bereits bestehende Scoring-Systeme analysiert. Alle Scoring Systeme sollen der Differenzierung zwischen einer milden und einer schweren Pankreatitis dienen. Die hier untersuchten Scores (APACHE-II-Score, Ranson Kriterien, BISAP Score) konnten als hoch signifikante Prädiktoren in Hinsicht auf die Endpunkte, Organversagen, Intensivstation und Mortalität, gewertet werden. So zeigten sich die p-Werte für alle drei Scores in Bezug auf Organversagen, Aufnahme auf die Intensivstation und Mortalität hoch signifikant ($p=0,00$). Weiterhin waren die AUC für die genannte Kriterien alle $>0,9$. (siehe Kapitel 3.2.3)

4.2.5.1. Apache II Score

In einer Metaanalyse von Gravante et al. (17) lag für den APACHE-II-Score der positive Vorhersagewert zwischen 23- 69% für das Auftreten einer schweren akuten Pankreatitis. Als Prädiktor der Letalität konnte er lediglich den APACHE-II-Score mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität, sowohl hohen positiv prädiktiven Wert und hohen negativ prädiktiven Wert, hervorheben. Die restlichen Scores, unter anderem die Ranson Kriterien, zeigten einen guten negativen prädiktiven Wert, jedoch einen relativ niedrigen positiven prädiktiven Wert. Dies bedeutet, dass nicht jeder Patient mit hoher Scoring Punktzahl eine schwere Pankreatitis entwickelt, jedoch ist diese eher unwahrscheinlich bei einem niedrigen Punktescore.

Kritisch beim APACHE-II-Score anzumerken ist jedoch, dass dieser Score sehr abhängig vom Alter ist. Eine altersabhängige Punktsteigerung führt schnell zu einer hohen Punktzahl. Somit besteht die Gefahr ältere Patienten mit einer milden Verlaufsform zu hoch einzustufen. Zwar konnte bei den vorliegenden Daten eine hohe Signifikanz zwischen dem Alter und dem Auftreten eines Organversagens bzw. der Aufnahme auf die Intensivstation aufgezeigt werden. In Bezug auf die Letalität ergab sich hierbei jedoch kein signifikanter Zusammenhang (Kapitel 3.2.1.2).

Zu berücksichtigen wäre noch, dass im APACHE-II-Score der BMI (>30) nicht miteinbezogen ist. Ein so erhöhter BMI korreliert um den Faktor 2 bis 3 mit einem schwereren klinischen Verlauf (36). In den eigenen Daten konnte ein signifikanter

Diskussion der Ergebnisse

Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und den Kriterien Organversagen, Intensivstation und Exitus letalis ebenfalls gezeigt werden. In einer Metaanalyse mit 739 Patienten zeigte sich ein schwerer Verlauf einer akuten Pankreatitis signifikant häufiger bei adipösen Patienten. Diese entwickelten häufiger lokale Komplikationen. Eine signifikant erhöhte Letalität konnte ebenso festgestellt werden (37). Um die Adipositas als Risikofaktor stärker zu gewichten, wurde der APACHE-II-Score mit einem Adipositas Score kombiniert zu einem sogenannten APACHE-O Score. Dieser addiert einen Punkt bei einem BMI von 26-30 und 2 Punkte für einen BMI > 30. Durch diese Kombination von BMI und APACHE-II-Score konnte eine bessere Einschätzung des Schweregrades der Pankreatitis bei Johnson et al. (25) erreicht werden.

Zudem ist der APACHE-II-Score im klinischen Alltag mühsam anzuwenden, da eine große Anzahl an Variablen erhoben werden müssen, welche auch teilweise nicht relevant für die Diagnose einer akuten Pankreatitis sind. Komplikationen einer akuten Pankreatitis werden im Gegensatz hierzu nicht miteinbezogen (42). Ebenso ist der APACHE-II-Score nicht pankreasspezifisch und im klinischen Alltag schwer zu integrieren, da es nur auf einer Intensivstation routinemäßig gelingt, die Vielzahl der für den Score benötigten Parameter zu erheben.

Bei Dambraskas et al. (10) korrelierte ebenso ein APACHE-II-Score ≥ 8 mit einer hohen Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Prognose einer schweren Pankreatitis bzw. einem letalen Verlauf. Weiterhin konnte er eine hohe Korrelation zu erforderlichen chirurgischen Eingriffen, Entwicklung von Nekrosen und anderen Komplikationen aufzeigen (10).

Banks et al zeigt nochmals das hohe Risiko eine schwere Pankreatitis zu entwickeln, wenn der APACHE-II-Score innerhalb der ersten 48 Stunden ansteigt. Im Umkehrschluss dazu, deutet ein fallender APACHE-II-Score innerhalb der ersten 48 Stunden auf einen milden Verlauf einer Pankreatitis hin. (4)

Insgesamt steht mit dem APACHE II ein sehr differenziertes Scoring System zur Verfügung, welches sowohl initial als auch im Verlauf eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt.

4.2.5.2. Ranson Kriterien

Die Ranson Kriterien (47) wurden bereits in den 70'ger Jahren entwickelt und wurde lange Zeit zur Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis verwendet. Für die frühe Einschätzung des Schweregrades sind die Ranson

Diskussion der Ergebnisse

Kriterien aber nur bedingt geeignet, da sie erst nach 48h komplett zu erheben sind (48). Weiterhin werden nicht alle Parameter routinemäßig im klinischen Alltag erhoben (42).

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der Ranson Kriterien für das Auftreten einer schweren Pankreatitis bei 95% liegt. Die Spezifität bei 77%, der positiv prädiktive Wert bei 49% und der negativ prädiktive Wert bei 91%. Hieraus ist ersichtlich, dass eine hohe falsch positiv Rate bei den Ranson Kriterien vorliegt (35). In Bezug auf den Schweregrad bzw. die Letalität konnten für die Ranson Kriterien in den eigenen Daten mit einer AUC >0,9 ähnliche Ergebnisse gezeigt werden. Dies entspricht Angaben von Papachristou et al. (42) aus dem Jahr 2010.

4.2.5.3. BISAP Score

2012 wurde durch die Arbeitsgruppe von Wu et al. (63) der „Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis“ (BISAP) Score entwickelt, wobei hierzu fünf Kriterien aufgenommen wurden, welche routinemäßig leicht zu erheben sind. Die Autoren konnten vergleichbare AUC Werte in Bezug auf die Letalität von APACHE-II-Score und BISAP Score feststellen. Insgesamt ist jedoch dieser im klinischen Alltag wesentlich einfacher und schneller zu erheben.

Papachristou et al. (42) verglich den BISAP Score mit den schon bestehenden Scoring Systemen, wie Ranson, APACHE-II-Score und kam zu dem Ergebnis, dass die prognostische Wert vergleichbar mit anderen Scoring Systemen ist. Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit der notwendigen Parameter des BISAP Score ist eine Auswertung innerhalb der ersten 24 Stunden möglich. Dies zeigt einen entscheidenden zeitlichen Vorteil gegenüber den Ranson Kriterien.

Bereits bei Whitcomb et al. (61) beschrieb die Wichtigkeit klinischer Parameter, wie Durst, Oligurie, Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxämie, sowie der mentale Status, als prognostische Zeichen bei einer akuten Pankreatitis. Insgesamt legt der BISAP Score mehr Gewicht auf einige von den bereits erwähnten Parametern (mentaler Status und SIRS). Dies ist ein weiterer Vorteil des BISAP Scores gegenüber anderen Scoring Systemen.

Wie bereits in den zitierten Studien dargestellt, zeigte sich bei der Analyse der eigenen Patientendaten ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen bei einem steigenden BISAP Score. Interessanterweise konnte durch eine multivariante Analyse noch gezeigt werden, dass sich die Dauer der stationären Behandlung um

Diskussion der Ergebnisse

2,2 Tage pro zusätzlichem Punkt des BISAP Scores erhöht. Durch einen initial erhobenen BISAP Score kann somit nicht nur der Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt werden, sondern auch Rückschlüsse auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes gezogen werden.

Zusammenfassend betrachtet bieten die vorliegenden Scores gute Vorhersagewerte bezüglich eines schweren Verlaufes einer akuten Pankreatitis. Vergleicht man den BISAP Score mit den Ranson Kriterien orientiert sich der BISAP Score mehr auf die klinische Verfassung (SIRS, mentaler Status) bei akuter Erkrankung und das höhere Alter (>60 Jahre im Vergleich zu den Ranson Kriterien >55 Jahre) (42). Der BISAP Score ist zur frühzeitigen Selektierung der Patienten besser geeignet und bietet eine schnellst mögliche, engmaschige Überwachung der Patienten mit einer schweren Pankreatitis (42). Im Gegensatz hierzu sind die Ranson Kriterien und APACHE II Score wesentlich differenzierter und schließen den Verlauf und somit auch das Auftreten von persistierenden Organversagen (>48h) mit ein.

Für die Vorhersage einer schweren Pankreatitis bedarf es eines idealen „Prognose-Scores“. Dieser sollte laut Gravante et al. (17) eine hohe Sensitivität und einen hohen positiv prädiktiven Wert besitzen, Nekrosen prognostizieren (<48 Stunden), schnell und routinemäßig auszuführen (<4 Stunden), möglichst kostensparend und vor allem objektiv und Untersucher unabhängig zu erheben sein. Diese Kriterien werden größtenteils vom BISAP Score erfüllt. Vor allem die Praktikabilität im klinischen Alltag ist ein entscheidender Vorteil, welcher jedoch noch immer nicht zum routinemäßigen klinischen Einsatz des BISAP Scores geführt hat. Bei Patienten mit erhöhtem BISAP Score ist ergänzend sicherlich ein erweitertes Screening mittels APACHE-II-Score oder den Ranson Kriterien sinnvoll, da diese schwerwiegende Komplikationen genauer und im Zeitintervall erfassen. Durch eine Kombination von BISAP Score und APACHE-II-Score bzw. Ranson Kriterien könnten Patienten mit komplizierten Verlauf schneller erkannt und andererseits bei Bedarf exakter eingestuft werden.

Die vorgestellten Scores dienen vor allem zur Erfassung schwerer Verläufe. Eine genauere Punkteabstufung könnte zudem noch zur Erfassung von Krankheitsverläufen mit vermeidbaren Komplikationen beitragen um solchen Patienten die entsprechende Therapie zukommen zu lassen. Nichts desto trotz besitzt man mit den Scoringsystemen bereits ein gutes Werkzeug zur Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis. Hierdurch können durch gezielte

Diskussion der Ergebnisse

therapeutische Maßnahmen Komplikationen vermieden werde, wodurch es zu einem besseren klinischen Therapieerfolgen bei den Patienten kommt.

Wie bereits bei Yun Sun et al. (55) gezeigt wurde, führt eine frühzeitige adäquate Volumentherapie zu einer Verkürzung der SIRS Dauer sowie des ITS Aufenthaltes. Weiterhin war eine Hämodiafiltration bei signifikant weniger Patienten notwendig. Die Volumenzufuhr wurde hier in der Studiengruppe mittels PiCCO, in der Kontrollgruppe mit „klassischen“ klinischen Parametern gesteuert. In der PiCCO-Gruppe wurde den Patienten deutlich mehr Volumen in den ersten 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe zugeführt. Grund hierfür ist eine genauere Bestimmung des intravasalen Volumens mittels PiCCO. Huber et al. (22) konnten zeigen dass mittels PiCCO gemessene ITBI (intrathoracic blood volume index) und CI (Cardiac Index) bei schwerer akuter Pankreatitis im Median erniedrigt waren ($836\text{ml}/\text{m}^2$ und $4,12\text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$). Im Gegensatz hierzu lagen ZVD Messungen im Median bei $11,5\text{ mmHg}$ (Normwerte $1\text{-}9\text{ mmHg}$), was zu einer wesentlich geringeren Volumenzufuhr leiten würde. Ein positiver Nebeneffekt wäre eine Senkung des Kostenfaktors für das Gesundheitssystem, aufgrund von eventuell kürzere Liegedauer auf der Intensivstation und geringere Anzahl von Folgebehandlungen.

5. Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis ist ein häufiges Krankheitsbild mit relevanter Letalität. Größtenteils liegt hierzulande eine äthyltoxische bzw. biliäre Genese vor. Meist ist ein stationärer Aufenthalt erforderlich. In 15-20% kommt es zu einem schwerwiegenden Verlauf, so dass eine intensivmedizinische Betreuung notwendig wird. Von besonderer Bedeutung ist die initiale Einschätzung des Schweregrades, da eine frühzeitige monitorgesteuerte Volumentherapie notwendig sein kann, die nachgewiesenermaßen die Letalität senken lassen kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patientendaten, welche mittels Screening Bögen für die EAGLE Studie prospektiv erfasst wurden, retrospektiv analysiert. Hierbei wurden Prädiktoren in Bezug auf die Kriterien Organversagen, Intensivstationsaufenthalt, Letalität, Liegedauer und DRG Erlöse untersucht. Die EAGLE Studie ist eine multizentrische, DFG-geförderte Studie zur frühen, zielgerichteten Volumentherapie bei Patienten mit schwerer Pankreatitis.

Untersucht wurden 105 Patienten (35 weiblich; 70 männlich) mit einem durchschnittlichen Alter von 50 ± 16 Jahren. 31 Patienten von 104 (29,5%) hatten eine biliäre Genese, bei 37 von 104 (35,2%) lag eine äthyltoxische Ursache vor. Eine intensivmedizinische Therapie war bei 13 von 105 Patienten (12,4%) notwendig. Die Letalität lag bei 5,7% (6/105). Das DRG Entgelt lag bei 4154 ± 5681 €.

In Bezug auf die Kriterien Letalität, Organversagen und Intensivpflichtigkeit zeigten sich Laborparameter wie erhöhte GOT, Bilirubin, GPT und Kreatinin oder vermindertes Calcium bei Aufnahme als signifikante Prädiktoren.

Vor allem konnte für bestehende Scoring Systeme, wie Ranson Kriterien, APACHE-II-Score und BISAP Score eine hohe Signifikanz in Bezug auf die Kriterien Organversagen, Intensivpflichtigkeit und Exitus letalis nachgewiesen werden. Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen DRG Entgelt und den Kriterien Organversagen und Intensivpflichtigkeit gezeigt werden. Das DRG Entgelt unterschied sich nicht für verschiedene Ätiologien.

Insgesamt zeigen sich vor allem die Scoring Systeme als hervorragende Prädiktoren einer schweren Pankreatitis. Teilweise ist jedoch die routinemäßige klinische Anwendbarkeit aufgrund der zahlreichen, zum Teil aufwendigen Parametern, eingeschränkt. Eine genaue initiale Einschätzung des Schweregrades einer akuten

Zusammenfassung

Pankreatitis ist einerseits für die Abschätzung der Prognose des klinischen Verlaufes notwendig. Andererseits könnte durch eine frühzeitige Erfassung schwerer Verläufe und damit frühzeitige, zielgerichtete Therapie Komplikationen vermieden werden und somit auch der Kostenfaktor für das Gesundheitssystem gesenkt werden.

Mit dem BISAP Score steht ein prognostisch hochsignifikantes Scoring System zur Verfügung, welches schnell und einfach anwendbar und somit für die initiale Einschätzung des Schweregrades geeignet ist. Patienten mit schwerer Pankreatitis können somit rasch herauskristallisiert werden und einer adäquaten PiCCO-gesteuerten Volumensubstitution zugeführt werden. Für den weiteren Verlauf erwiesen sich differenziertere Scoring Systeme, wie der APACHE-II-Score, als sinnvoll, welche schwerwiegende Verläufe auch im Zeitintervall erfassen können.

Literaturverzeichnis

1. Andersson B, Pendse ML, Andersson R. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010 Oct 21;16(39):4944-51.
2. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Jul;35(1):50-60.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11.
4. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2379-400.
5. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1993. *Arch Surg.* 1993 May;128(5):586-90.
6. Brosius F. SPSS 8-Professionelle Statistik unter Windows. International Thomson publishing. 1998:497-512.
7. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000 May;20(4):367-72.
8. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):259-76, vii-viii. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):383-93.

9. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):383-93.
10. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Aug;45(7-8):959-70.
11. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):875-80.
12. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Ockenga J, Kreutz R, Garbe E. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):825-34.
13. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):2022-44.
14. Frey CF. Classification of pancreatitis: state-of-the-art, 1986. *Pancreas.* 1986;1(1):62-8.
15. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology.* 2009;9(6):770-6.
16. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001 Jul;88(7):975-9.

Literaturverzeichnis

17. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009;9(5):601-14.
18. Güngör B, Çağlayan K, Polat C, Seren D, Erzurumlu K, Malazgirt Z. The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. *ISRN Gastroenterol*. 2011;2011:279607.
19. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006 Feb;243(2):154-68.
20. Herold G. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung*. Herold, Köln 2010, S. 480-485.
21. Huber W, Kemnitz V, Phillip V, Schmid RM, Faltlhauser A. Outcome prediction, fluid resuscitation, pain management, and antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2015 Nov;41(11):2034-5.
22. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, Geisler F, Eckel F, Fritsch R, Siveke J, Henschel B, Schmid RM. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2348-54.
23. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2007;104 (25):A1832-1842.

24. Huber W, Schmid RM. Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Aktuelle Empfehlungen. Internist 2011;52:823-832.
25. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology. 2004;4(1):1-6.
26. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg. 1999 Aug;86(8):1020-4.
27. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2007 Jun 14;13(22):3090-4.
28. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mössner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. Pancreas. 1998 Jan;16(1):45-9.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29.
30. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. Gut. 1999 Apr;44(4):542-4.
31. Lankisch PG, Büchler MW. Akute Pankreatitis-Update: Diagnostik und Therapie 2000. Dt Ärztebl 2000;97: A-2106-2112 (Heft 31-32).
32. Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Dröge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? Pancreatology. 2001;1(3):224-9.

33. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2081-5.
34. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*. 2002 Apr;24(3):217-22.
35. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Feb;9(2):122-30.
36. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology*. 2004;4(1):42-8.
37. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
38. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):417-23.
39. Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):68-75.
40. Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H. Echoendoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol*. 2005 Oct-Dec;42(4):239-43.

41. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6(4):279-85.

42. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):435-41.

43. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1179-87.

44. Phillip V, Schuster T, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Lippl F, Saugel B, Schmid RM, Huber W. Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 May;42(4):647-54.

45. Phillip V, Huber W, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Schuster T, Lippl F, Saugel B, Schmid RM. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):995-1000.

46. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 Jul;139(1):69-81.

47. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974 Jun;61(6):443-51.

Literaturverzeichnis

48. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1977 Feb;22(2):79-91.
49. Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas.* 1996 Jul;13(1):100-9.
50. Sarles H. Revised classification of pancreatitis--Marseille 1984. *Dig Dis Sci.* 1985 Jun;30(6):573-4.
51. Shin KY, Lee WS, Chung DW, Heo J, Jung MK, Tak WY, Kweon YO, Cho CM. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. *Gut Liver.* 2011 Sep;5(3):335-9.
52. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):966-71.
53. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Apr;34(4):459-62.
54. Soran A, Chelluri L, Lee KK, Tisherman SA. Outcome and quality of life of patients with acute pancreatitis requiring intensive care. *J Surg Res.* 2000 Jun 1;91(1):89-94.
55. Sun Y, Lu ZH, Zhang XS, Geng XP, Cao LJ, Yin L The effects of fluid resuscitation according to PiCCO on the early stage of severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015 Sep-Oct;15(5):497-502.
56. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG, van Ramshorst B, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):860-6.

Literaturverzeichnis

57. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruyman FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002 Nov;56(5):652-6.
58. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol.* 2001;1(4):356-62.
59. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. *Gut.* 2005 Mar;54(3):426-36.
60. Whitcomb DC. Acute pancreatitis: Molecular Biology Update. 2003. *J Gastrointest Surg.* 2003 Dec;7(8):940-2.
61. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2142-50.
62. Woo SM, Noh MH, Kim BG, Hsing CT, Han JS, Ryu SH, Seo JM, Yoon HA, Jang JS, Choi SR, Cho JH. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol.* 2011 Jul;58(1):31-7.
63. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008 Dec;57(12):1698-703.
64. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, Muddana V, Singh VK, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med.* 2011 Apr 11;171(7):669-76.
65. DRG Entgeltkatalog 2013, InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013 (28.09.2013)

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ANV	akutes Nierenversagen
AP	alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC	Area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
BISAP	Bedside Index for Severitiy in Acute Pancreatitis
BMI	Body-Mass-Index
BUN	blood urea nitrogen
CK	Creatininkinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Groups
EAGLE	Early Goal – Directed Volume Resuscitation in Severe Acute Pankreatitis
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser-Index
ERC	endoskopisch retrograden Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
HIV	human immunodeficiency virus
HKT	Hämatokrit
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
ITBI	Intrathorakales Blutvolumen Index
LDH	Lactatdehydrogenase
MCV	Mean Corpuscular Volume

Abkürzungsverzeichnis

MOV	Multiorganversagen
MRI	(Krankenhaus) München rechts der Isar
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
ROC	Receiver Operating Characteristic
SA	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSV	Schlagvolumen-Variation
TNF	Tumornekrosefaktor
ZVD	Zentraler Venendruck
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase